



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 août 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – LEQEMBI (trouble
cognitif léger et démence au stade léger dus à la maladie d’Alzheimer
(maladie d’Alzheimer débutante)) (CT_AP-460) – EISAI SAS
Examen – Inscription – LEQEMBI 100 mg/ml (lécanémab) (CT-21412) –
EISAI SAS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen – Post-AMM – Première demande – LEQEMBI (trouble cognitif léger et démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante)) (CT_AP-460) – EISAI SAS

Examen – Inscription – LEQEMBI 100 mg/ml (lécanémab) (CT-21412) – EISAI SAS

(M. Somme et M. Levy rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs Levy et Somme. Bonjour à tous les gens de l'ANSM, aussi, que nous venons de faire rentrer. On va voir le dossier LEQEMBI, à la fois, à travers l'accès précoce et le droit commun. Je vous remercie beaucoup pour les dossiers que vous nous avez envoyés et leur qualité. Ce dossier, vous le savez, est très attendu. Il est très compliqué. Je souhaiterais qu'on laisse beaucoup de place à la discussion, raison pour laquelle je vous demande, à tous les deux, quand vous ferez votre rapport, de ne pas excéder dix minutes environ, pour que l'on ait du temps pour tenter de répondre à toutes les questions qui seront posées.

Le dossier va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, nous aurons une audition d'une association de patients, l'Union nationale France Alzheimer et Maladies apparentées, qui seront physiquement présents. Nous aurons ensuite, une contribution d'association, la Fondation Vaincre Alzheimer, qui sera présentée par l'un de nos membres. Ensuite, nous aurons les deux rapports de Messieurs Levy et Somme. Ensuite, le rapport méthodologique du Professeur Chevret. Et, s'ils le souhaitent, bien sûr, tous les gens de l'ANSM pourront intervenir en amont de la discussion, que l'on regroupera à la fin. Je passe la parole à notre cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS – Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription et d'accès précoce post-AMM de la spécialité LEQEMBI. Il s'agit du lécanémab, un anticorps anti-amyloïde s'administrant à dose de 10 mg/kg en perfusion IV une fois toutes les deux semaines. L'inscription concerne la liste collectivité, 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, étant soit non porteurs ou hétérozygotes pour l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E et présentant une pathologie amyloïde confirmée. L'AMM a été obtenue par procédure centralisée en avril dernier. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique.

Un récapitulatif de l'obtention de l'AMM, qui s'est faite en deux principales étapes. Premièrement, le laboratoire a sollicité une AMM dans une indication large couvrant les patients atteints de troubles cognitifs légers et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer. Le CHMP, au regard des données et estimé que l'ampleur de l'effet observé du médicament sur le retard du déclin cognitif ne compensait pas les préoccupations en matière de sécurité. Le médicament provoque notamment des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde, appelées ARIA, chez une proportion significative de patients traités. Et les

conséquences cliniques ont pu être graves chez certains patients et peuvent inclure des convulsions et une hémorragie cérébrale. Et le risque a été identifié comme particulièrement prononcé chez les patients porteurs homozygotes de l'ApoE4. En conséquence, la sécurité a été jugée insuffisamment démontrée et une balance bénéfice/risque négative a été établie.

Dans un second temps, le laboratoire a déposé des analyses post hoc en excluant la population à risque de porteurs homozygotes de l'ApoE4 et a, ainsi, restreint la demande d'AMM aux patients n'ayant qu'une seule copie ou aucune copie du gène. Et le CHMP a établi que les bénéfices du médicament l'emportaient sur les risques dans cette sous-population, 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 de celles-ci à long terme. La balance bénéfice/risque a été établie comme positive, mais sous réserve des conditions énoncées.

Les principales conditions fixées par l'AMM lors de ce second recours sont, notamment, les trois rubriques du RCP qui ont été mises à jour relatives aux ARIA. Donc, la posologie, une surveillance des ARIA, avec la nécessité d'un IRM cérébral avant de débuter le traitement, récent de moins de six mois. Puis aux cinquième, septième et quatorzième perfusions. Et, si besoin, tout au long, en cas d'apparition d'ARIA. Et ainsi, des recommandations ont été faites sur les interruptions du traitement en fonction de celles-ci. Trois contre-indications majeures, que sont les troubles de la coagulation, non contrôlés de manière adéquate, des anomalies à l'IRM et un traitement anticoagulant concomitant. Enfin, les facteurs de risque d'ARIA et d'hémorragie intra-cérébrale de plus d'un centimètre ont été rapportés dans les mises en garde.

Il y a, également, deux mesures principales de minimisation des risques. À savoir un programme d'accès contrôlé obligatoire avant de débuter le traitement et la mise à disposition d'un matériel éducationnel en ce sens. Enfin, une étude PASS, correspondant à un registre pour l'ensemble des patients européens, afin d'assurer un suivi renforcé de la sécurité du médicament après sa mise sur le marché. Nous avons appris, récemment, en juillet dernier, que, finalement, lors de l'évaluation du protocole d'étude PASS par le PRAC, celui-ci a estimé qu'elle ne serait, in fine, plus obligatoire, mais laissée à la main des différents états membres.

Concernant la stratégie thérapeutique, je laisserai les experts en parler, mais, simplement, en termes de médicaments, aucune spécialité médicamenteuse n'a l'AMM dans l'indication considérée. On dispose, actuellement, de quatre spécialités, mais indiquées dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer et qui, au cours de trois réévaluations successives, en 2007, 2011 et 2016, ont finalement une diminution du niveau de SMR progressive, aboutissant à un ASMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. Un bref rappel, à l'époque, il y avait des interrogations et questions soulevées pour ces médicaments qui n'ont pas pu être résolues en 2016, dernièrement. Les interrogations étaient les suivantes : la pertinence clinique hypothétique des effets des médicaments sur les tests psychométriques, ceux-ci ayant été établis essentiellement sur des symptômes cognitifs à court terme et jugés modestes et discutables. Le risque avéré d'effets

indésirables et d'interactions médicamenteuses chez ces patients âgés et souvent polymédiqués. L'impact sur le parcours des patients. Enfin, le respect des modalités de prescription et d'utilisation.

Je passe aux données qui ont été déposées pour le dossier LEQEMBI. On dispose principalement d'une étude phase III/3, Clarity-AD, comparative versus placebo randomisée en double aveugle, qui était d'une durée de 18 mois et qui avait inclus 1 795 patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante. Elle avait un objectif principal d'évaluer l'efficacité du médicament par rapport au placebo en termes de variation clinique du score CDR-SB par rapport à l'inclusion. Et il y avait une phase d'extension, qui allait jusqu'à un suivi de quatre ans chez ces patients-là.

On dispose également d'autres données, mais qui n'ont pas été détaillées. À savoir une étude de phase IIb de preuve de concept et de recherche de doses versus placebo randomisée en double aveugle d'une durée de 18 mois, qui avait inclus 856 patients avec un objectif de définir la dose efficace 90 % du médicament sur un autre critère, qui était la variation du score composite ADCOMS à 12 mois. Et cette étude avait également une phase d'extension ouverte jusqu'à 60 mois pour évaluer la tolérance du produit. Ce que l'on peut noter, toutefois, c'est que cette étude a été négative sur le critère de jugement principal. Et il y avait, enfin, une comparaison indirecte par appariement des données individuelles de l'étude pivotale de phase III à une cohorte nord-américaine d'histoire naturelle de la maladie.

En termes de données de l'étude pivotale, on peut noter qu'il y avait quatre critères de stratification, dont le statut porteur ou non du gène de l'ApoE4. En termes d'effectifs, on avait une population totale de 1 795 patients randomisés. Et, vous le voyez, 1 734 patients dans la population d'analyse principale ITT FAS+. Et 1 466 patients dans cette fameuse sous-population correspondant à l'AMM, on a exclu les patients à risque ApoE4 porteurs homozygotes. Les principales caractéristiques, l'âge moyen était de 71 ans, dont 80 % âgés de 65 à 90 ans. Plus de deux tiers des patients étaient porteurs d'ApoE4, 68 %, 53 % hétérozygotes, 15 % homozygotes et 31 % non porteurs. Deux tiers étaient atteints de troubles cognitifs légers, 61 %, et 38 % au stade de démence au stade léger. Et l'on note, en termes de traitement, que 52 % recevaient un traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer à l'inclusion et 34 % un traitement antithrombotique.

En termes de résultats, la supériorité du lécanémab a été démontrée par rapport au placebo sur le critère de jugement principal, qui était la variation du score CDR-SB par rapport à l'inclusion à 18 mois dans la population totale ITT FAS+. Le score CDR-SB est une échelle d'évaluation cognitive et des capacités fonctionnelles des patients basée sur 18 points. Et, vous le voyez, la différence moyenne ajustée a été de -0,451 points, ce qui est, cependant, inférieur à la différence minimale cliniquement importante de l'ordre de 1 à 2 points chez ces patients. On a représenté les résultats avec, à gauche, les résultats dans la population ITT FAS+, et vous voyez que les résultats dans la population AMM ayant exclu les patients à haut risque ApoE4 étaient de même ordre à droite du tableau.

En termes de résultats, il y avait quatre critères de jugement secondaires hiérarchisés. La supériorité du lécanémab a été démontrée versus placebo sur l'ensemble des quatre critères qui étaient évalués en termes de variation à 18 mois par rapport à l'inclusion. Le premier critère était un score TEP Amyloïde utilisant les centiloïdes. Et, vous le voyez, trois autres critères qui étaient des critères cliniques. Le premier, une échelle cognitive basée sur 9 points, avec une différence moyenne ajustée entre les deux groupes de -1,4 points. Qui est, là encore, inférieure à la différence minimale cliniquement importante de 3 à 4 points. Un score composite ADCOMS, qui regroupe des items issus de l'ADASCog, le NMSE et le CDR, avec une différence moyenne ajustée de -0,05 points. Enfin, une dernière échelle sur les activités quotidiennes fonctionnelles rapportées par l'aidant de 53 points, avec une différence moyenne ajustée entre les deux groupes de deux points. Les résultats ont été similaires dans la sous-population AMM, excluant les patients ApoE4 homozygote. Il y avait de la qualité de vie évaluée, mais de façon exploratoire dans cette étude. On vous a rapporté, également, dans le document préparatoire, les résultats issus de la phase d'extension, avec une analyse jusqu'à 36 mois de suivi et la durée moyenne d'exposition était de 25 mois.

En termes de tolérance, les effets indésirables rapportés dans la phase randomisée, le pourcentage était de 88 % dans le groupe lécanémab versus 80 % dans le groupe placebo. Les principales différences portaient sur les réactions liées à l'injection, les ARIA de type microhémorragie et les ARIA associées à des œdèmes. Concernant les effets indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement, le pourcentage était de 19 % dans le groupe lécanémab versus 7,9 %. Là encore, ces principaux effets indésirables étaient rapportés. Concernant les effets indésirables graves, le pourcentage était de 14 %, versus 11 %, respectivement. On voit une différence notamment sur les fibrillations atriales. Enfin, il y a eu 6 décès dans le groupe lécanémab, 4 dans le groupe placebo, tous considérés comme non liés au traitement. Et il y a eu une analyse fine post-hoc sur les ARIA lors de l'obtention, dans le second temps, de l'AMM, où l'on a regardé, en fonction des statuts des génotypes ApoE4 et vous voyez que la population exclue de l'AMM rapportait un risque accru d'ARIA, que ce soit ARIA-H ou ARIA-E par rapport aux autres populations.

Concernant la phase d'extension, les effets indésirables ont été de même ordre que ceux de la phase randomisée, excepté pour les ARIA-H de la microhémorragie et de dépôts hémorragiques, qui ont été, en fréquence, plus élevées que dans la phase principale de l'étude. Il y avait 20 % d'événements indésirables graves ayant été rapportés. Et un total de 22 décès a été rapporté, dont 16 supplémentaires dans cette fameuse phase d'extension. Et 4 sur les 22 ont été considérés comme liés ou possiblement liés au traitement. Deux décès supplémentaires ont été rapportés plus de 30 jours suivant la prise du traitement considérés non liés au traitement. Et l'on vous a rappelé les risques identifiés au PGR et les mesures de minimisation des risques.

Concernant le plan de développement et le PUT-RD, le laboratoire nous a rapporté deux études à venir. Une première chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer préclinique et une seconde concernant les traitements expérimentaux pour la prévention primaire de la progression de la maladie d'Alzheimer à transmission dominante. In fine, ces deux indications

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – LEQEMBI (trouble cognitif léger et démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante)) (CT_AP-460) – EISAI SAS
Examen – Inscription – LEQEMBI 100 mg/ml (lécanémab) (CT-21412) – EISAI SAS

ne concernent pas l'indication évaluée aujourd'hui. Et l'on vous rappelle qu'il y a cette fameuse évidence basse qui est désormais non obligatoire.

In fine, les points de discussion concernent quatre versants. Le premier est l'efficacité. On observe une faible quantité d'effets versus placebo sur le score CDR-SB. Idem sur le score d'échelle cognitive et ce score composite ADCOMS, ce dernier étant non validé. Il n'y a pas de démonstration d'une corrélation formelle entre la réduction de la charge amyloïde et l'évolution clinique cognitive et fonctionnelle. On observait un taux important de données manquantes à dix-huit mois. Les données comparatives robustes sont limitées à ce suivi de dix-huit mois. Et on a des incertitudes sur la durée idéale et les modalités d'arrêt du traitement. Le RCP précisant uniquement qu'on doit arrêter le traitement en cas de passage au stade modéré de la maladie.

Concernant la transposabilité, on dispose d'une seule étude pivotale et donc, des incertitudes sur la réplication des données. Et les populations non sélectionnées in fine sont issues d'analyses post-hoc dans le cadre de l'AMM. Plusieurs populations ont été exclues des études, notamment les patients atteints de maladie d'Alzheimer à transmission autosomique dominante ou syndrome de Down et les patients ayant des antécédents d'AIT, AVC ou convulsions dans l'année précédant l'inclusion. Il y a des mises en garde sur l'utilisation concomitante avec les traitements antithrombotiques dans un contexte où ces patients sont souvent polymédiqués et sous ces traitements-là. Avec, je vous le rappelle, la contre-indication formelle en cas de prise anticoagulant. Et les études étaient majoritairement faites aux États-Unis, seulement 3 % de patients français.

Concernant la tolérance, le profil de tolérance, on vous le rappelle, nécessite une surveillance étroite, au regard des ARIA et des hémorragies intracrâniennes de plus d'un centimètre. L'incidence des ARIA était non négligeable dans ces sous-populations non porteurs et hétérozygotes, qui sont bien incluses dans l'AMM. On a des incertitudes sur l'applicabilité de toutes ces surveillances des effets indésirables, notamment, en termes de fréquence des IRM et de l'ensemble des mesures de minimisation des risques. Il y avait un pourcentage élevé différentiel de réaction de sites de perfusion dans le groupe traité, ce qui a pu induire une potentielle levée de l'aveugle. Enfin, des incertitudes sur la tolérance à long terme.

Et, in fine, concernant l'organisation des soins et le parcours de vie, on vous le rappelle, la fréquence rapprochée de l'administration toutes les deux semaines, la mise en application de la surveillance de ces ARIA par l'IRM, la nécessité de vigilance des professionnels, patients, mais également des aidants, afin de connaître et identifier les symptômes des ARIA, la potentielle nécessité d'adapter le traitement antithrombotique chez les patients, la nécessité d'un génotypage ApoE4, celui-ci étant à ce jour non pris en charge, et la confirmation d'une pathologie β -amyloïdes. Enfin, la mise en place du programme d'accès contrôlé obligatoire. Et je vais laisser la parole à nos différents intervenants. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. On va, peut-être, faire rentrer l'association, Monsieur Rabiant et Madame Gilly.

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – LEQEMBI (trouble cognitif léger et démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante)) (CT_AP-460) – EISAI SAS
Examen – Inscription – LEQEMBI 100 mg/ml (lécanémab) (CT-21412) – EISAI SAS

(M^{me} Gilly et M. Rabiant rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour. Merci de participer à cette évaluation de LEQEMBI. Le dossier vient de nous être présenté en interne par notre cheffe de projet. Et, avant de donner la parole aux experts, on aurait aimé avoir votre position. Donc, si vous pouvez nous expliquer votre position, en cinq minutes à peu près, pour que l'on ait un petit peu de temps pour d'éventuelles questions, ce serait parfait. Merci.

M^{me} GILLY.- D'accord. Merci de nous entendre aujourd'hui. La position de l'association France Alzheimer et maladies apparentées a pu vous être présentée, puisque nous avons répondu au questionnaire que vous nous aviez transmis. Je tiens à préciser que nous sommes, également, membres des réseaux d'Alzheimer Europe et d'Alzheimer Diseases International. Et que, par ce biais, nous partageons ce positionnement avec l'ensemble des associations membres de ces deux réseaux.

Notre position est que de nouveaux traitements thérapeutiques arrivent sur le marché, et, notamment, le marché européen, avec la récente décision de l'Agence européenne du médicament. Que ces options thérapeutiques représentent un espoir très fort du côté des familles, des familles que nous accompagnons au quotidien, grâce à un réseau de 101 associations départementales. Donc, nous nous faisons l'écho de leur voix et de leurs espoirs, justement, en termes d'options thérapeutiques accessibles pour améliorer leur quotidien avec la maladie. Et des options thérapeutiques qui doivent, bien sûr, venir s'inscrire dans un panel d'options, également, de prise en soins et d'accompagnement via des interventions non médicamenteuses. Puisqu'aujourd'hui, ces futures options thérapeutiques représentent un espoir, notamment, très significatif pour les patients éligibles, ce qui représente une certaine partie du nombre de patients, aujourd'hui en France.

C'est un espoir, également, bien sûr, pour les familles. Avec une pleine conscience du choix et du droit des patients français, pour ceux qui sont éligibles, qui doivent pouvoir avoir accès à cette option, s'ils le souhaitent, et en toute connaissance, et c'est là une grande responsabilité pour l'ensemble des acteurs. En toute connaissance, bien sûr, des informations relatives à ces options thérapeutiques, au risque d'effets secondaires et aux espoirs que cela peut apporter.

Je passe la parole à mon collègue et avec l'espoir de pouvoir compléter, par la suite, si vous avez des questions. Merci.

M. RABIAN.- Merci, Lorène. Donc, un grand espoir, également, notamment, en l'absence de thérapie innovante et en l'absence de médicaments efficaces aujourd'hui. On va parler des quatre médicaments qui sont déremboursés maintenant depuis 2018, ce qui a déjà porté un coup dur, que ce soit auprès des familles, au regard du coût que représente la maladie, et également auprès de certains professionnels de santé, qui ont vu là, également, une perte de significativité dans ces traitements, qui étaient et qui sont encore aujourd'hui, pour l'instant, en France, les seuls médicaments qui peuvent être proposés spécifiquement pour ces pathologies.

C'est, également, un mélange de frustrations que nous pouvons avoir auprès des familles que nous accompagnons, puisque ce traitement, maintenant, fait parler de lui depuis plusieurs années et dans plusieurs pays du monde, parfois dans des pays qui ne sont pas si loin de nous. Et l'on a déjà des échos de patients en France qui partent à l'étranger pour bénéficier de ce traitement, que ce soit au Royaume-Uni ou, également, en Israël, avec une population juive qui a, notamment, pu prendre la parole, pendant certaines conférences, pour relayer l'efficacité de ces traitements, en tout cas à l'échelle personnelle.

Donc, il y a également toute cette peur, cette crainte qui a pu y avoir, notamment, avec les ARIA, ces effets secondaires les plus délétères. C'est pour cela que nous restons, bien entendu, nous associations, très prudents dans notre communication. Il ne s'agit pas d'un médicament miracle, ce n'est pas un médicament qui va guérir la maladie. C'est un médicament qui s'accompagne d'effets secondaires qui sont loin d'être anodins. Mais nous avons aussi pleinement confiance dans nos praticiens pour faire la part des choses et permettre d'avoir une utilisation contrôlée et la plus sécuritaire possible de ces traitements pour notre population. Et cette confiance est alimentée par les nombreuses conversations que l'on peut avoir avec des neurologues et des gériatres, par nos actions associatives.

Je pense que je n'irai pas plus loin. Si vous avez des questions, nous serons ravis de pouvoir y répondre.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. En tout cas, vous avez été brefs et clairs, c'est très bien. Je ne sais pas si Jean-Christophe et Michel ont des questions sur ce sujet. Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - J'ai une question à poser à France Alzheimer. Il est très clair que ce médicament a un effet thérapeutique très limité, peu important. Et que la grande majorité de patients n'aura pas l'indication à ce traitement. C'est-à-dire que l'on va certainement aller vers un dépistage plus précoce de la maladie pour traiter 10 % des patients. Comment, dans l'association, discutez-vous de ce sujet avec les personnes que vous accompagnez ?

M^{me} GILLY. - Je pense que beaucoup de personnes, avec le nombre d'informations que l'on peut transmettre, depuis le début de toute cette démarche, sont conscientes du fait qu'un certain nombre de patients seront effectivement éligibles pour ces innovations thérapeutiques. Mais je pense que tout ce que l'on va faire pour améliorer la démarche diagnostique et permettre à ces personnes éligibles, puisque c'est un espoir, d'avoir accès à ces traitements, va aussi consolider la réponse que l'on peut apporter à l'ensemble des personnes malades. Et pouvoir consolider l'ensemble du parcours de soins pour apporter des réponses d'autant plus attendues, compte tenu de la situation, actuellement, pour l'ensemble des personnes malades et des familles. Kevin, je ne sais pas si tu veux compléter ?

M. RABIAN. - Non, non, tu as dit ce qu'il fallait. J'ajouterais, peut-être, aussi, que, certes, l'efficacité clinique est somme toute assez légère. Mais, par rapport à rien et pour des personnes qui sont prêtes, en toute connaissance de cause, encore une fois, à prendre ce

risque – je n'aime pas trop employer ce terme parce que l'on est censé être parlé d'un médicament et donc, être porteur d'espoir – mais s'ils sont prêts à prendre ce traitement, il me semble normal que ce type de personnes puissent en bénéficier, pour qu'ils aient une égalité, une égalité des chances, une égalité dans l'administration des produits et qu'ils soient acteurs de leur propre santé. À une période, encore une fois, vu que l'on est en début de maladie, période pendant laquelle ils sont encore capables de prendre leurs propres décisions en toute connaissance de cause.

M^{me} GILLY.- Oui, tout à fait. Et avec le risque, sinon, de creuser encore plus les inégalités d'accès aux soins et les inégalités auxquelles feraient face les patients français, compte tenu du fait que cette option thérapeutique est, aujourd'hui, accessible dans un grand nombre de pays.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je voulais juste vous faire un commentaire. Bien évidemment, je ne peux en aucun cas anticiper ce que l'on conclura sur ce dossier. Et cela n'a d'ailleurs, pas d'importance. Mais, dans le message que vous faites passer, j'ai retenu quelques points qui m'ennuient un petit peu en termes de communication. Pas vis-à-vis de vous deux spécifiquement, mais vis-à-vis de la communication faite par l'association. D'une part, vous avez beaucoup axé votre argumentaire sur la notion d'espoir. Et l'espoir, c'est une chose, mais cela ne guérit pas. Vous avez argumenté aussi le fait qu'il y avait un besoin médical qui n'était pas couvert, dont on est tous conscients. Mais cela ne suffit pas non plus. Ce n'est pas parce qu'il n'y a rien que le quelque chose que l'on propose doit être valorisé. Et vous avez aussi argumenté le fait que des patients se font traiter à l'étranger. Oui, bien sûr, les règles de mise à disposition des médicaments varient selon les pays. Vous avez même parlé de pays hors Europe, pour lesquels la législation est encore différente.

Et je pense que, dans le message que vous faites passer à vos membres d'associations, il faut beaucoup se méfier du danger potentiel que l'on donnerait à de l'espoir, à un besoin médical non couvert ou à l'accès à l'étranger. Ce n'est pas parce que l'on va prendre des médicaments étrangers que ces médicaments ont démontré une efficacité. C'est juste un commentaire de communication, si vous voulez. Et c'est vrai dans le cas d'Alzheimer, mais c'est vrai dans tout un tas d'autres maladies où, malheureusement, on a besoin d'espoir et où le besoin médical n'est pas couvert.

M^{me} GILLY.- Oui et vous venez donc, effectivement, de répondre à ce commentaire. C'est-à-dire que l'on ne peut pas dévaloriser, aujourd'hui, l'impact de l'espoir dans la prise en charge et l'accompagnement d'une pathologie. L'espoir ne guérit pas, Monsieur, mais il peut apporter énormément de choses, pour faciliter le quotidien avec la pathologie et l'espoir qu'ont les familles de voir leur proche malade mieux accompagné et mieux pris en charge. L'espoir est, malheureusement, depuis un certain nombre d'années maintenant, la seule chose avec laquelle on peut discuter auprès des personnes malades face à l'inaction du gouvernement français dans certains domaines et sa faiblesse à structurer une réponse adaptée pour apporter autre chose que de l'espoir à de très nombreuses familles, qui n'ont pas accès aux dispositifs ou structures adaptées.

Donc, en effet, l'espoir ne guérit pas, mais nous tentons de le garder actif, car nous avons de l'espoir, nous, déjà. Et, ensuite, parce que nous représentons toutes ces personnes qui en ont et qui nous disent au quotidien à quel point elles attendent beaucoup de ces options. Parce que, même si cela ne va pas guérir la maladie, cela va pouvoir améliorer, pour beaucoup d'entre elles, leur quotidien, leur quotidien avec leur famille, ce qu'elles perçoivent de ce qu'elles font à leur famille. Et cela est très important et c'est pour cela, aussi, que j'en suis très émue, excusez-moi. Mais l'espoir fait beaucoup dans tout cela face à toutes les fautes que rencontrent les familles, aujourd'hui, sur le terrain, et dans leur prise en charge et dans leur accompagnement.

Donc, en termes de communication, il y a de gros enjeux. On connaît nos responsabilités, je peux vous assurer de cela, on connaît nos responsabilités. Et l'on fait au mieux pour transmettre ce message d'espoir et transmettre ce message que l'on se bat, au quotidien, pour que les personnes qui puissent y avoir accès y aient effectivement accès, dans le respect de leurs droits et en toute équité par rapport à tout ce à quoi ont accès les autres patients dans le monde entier, je ne peux que me répéter.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Sylvie Chevreton ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais aborder un point dont on n'a peut-être pas parlé jusqu'à présent, le fait que ce médicament est restreint aux malades qui ne sont pas homozygotes pour l'ApoE4, ce qui va nécessiter la recherche d'un gène. Et je voulais savoir quel était votre positionnement par rapport au fait que l'on va annoncer à des malades, par exemple, qui seront homozygotes pour ce gène que, non seulement ils n'auront pas accès ipso facto à ce médicament, puisqu'il n'a pas l'AMM chez eux, et qu'en plus, cela a des répercussions sur leurs enfants. Comment les familles pensent-elles gérer cette connaissance ? Puisque vous parlez beaucoup d'espoir, n'est-ce pas, en l'occurrence, une source d'anxiété à devoir gérer ?

M. RABIAN. - C'est une excellente question. J'y répondrai en deux temps. Une première partie pour les personnes qui seraient homozygotes et qui ne pourraient pas percevoir ce traitement, et une deuxième pour l'impact que cela peut avoir pour les familles. Dans toutes les communications que l'on a pu faire, on est resté extrêmement prudent par rapport à ce point-là. C'est mon travail au sein de l'association de pouvoir répondre à ce type de questionnements, et de toutes les interventions que j'ai pu faire ces deux dernières années, ça a toujours bien mis en avant que ce traitement n'était pas pour tout le monde, malheureusement. Qu'il avait déjà la première restriction d'avoir des patients qui sont uniquement à un stade très précoce de la maladie. Et, également, cette deuxième couche, cet aspect génétique, qui vient là pour renforcer la sécurité du traitement.

J'ai eu beaucoup de questions sur le sujet, à la suite des publications que l'on a pu avoir dans les journaux. Notamment, avec l'annonce de plusieurs décès aux États-Unis, là où cette composante homozygote n'est pas un frein pour l'administration de ce traitement. Beaucoup de questions sur ce côté de sécurité. Donc, c'est pour cela qu'ils ont, pour la plupart, en tout

cas, toutes les personnes avec qui j'ai pu échanger, et j'ai quand même échangé pas mal de fois sur le sujet avec des populations plus ou moins importantes, lors de conférences ou lors d'échanges, ils ont bien conscience, déjà, que ce médicament n'est pas pour tout le monde. Ils saluent quand même l'espoir que ce médicament représente. Et ils accueilleraient, mais c'est toujours pareil, tant que le médicament n'est pas là et tant qu'ils ne sont pas dans cette situation-là, il est toujours plus facile de prendre ce positionnement-là, mais ils acceptent de ne pas être éligibles pour des raisons de santé.

Par contre, et c'est un point, et j'avoue ne pas l'avoir forcément assez anticipé ou en tout cas, assez abordé, c'est cet aspect anxiogène que peut provoquer l'annonce de cette composante génétique. Pas seulement pour la personne malade, mais aussi pour son entourage. C'est l'une des questions que l'on a le plus souvent. Que ce soit pour les personnes malades qui disent « et pour mes enfants là-dedans, quels sont les risques ? » Ou de la part des enfants eux-mêmes, en disant « j'ai mon papa, j'ai ma maman qui est malade, quels sont les risques pour moi et quels sont les risques pour mes enfants derrière ? ».

Donc, effectivement, à voir, travailler peut-être, plutôt avec des généticiens dont c'est le domaine d'expertise, sur comment aborder le sujet, comment transmettre cette information-là. Je ne prétendrai pas l'expertise de l'association dans ce domaine-là. Même si nous avons au sein de chacune de nos antennes départementales des psychologues, des neuropsychologues qui sont là, également, pour répondre aux questions des familles et pas simplement pour accompagner les personnes malades et les aidants.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Une dernière question de Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Merci, Pierre, pour ces échanges. Merci des contributions. Je suis médecin hospitalier. J'avais une question, pour votre compréhension, en tant que représentants, moi aussi, dans votre communication vis-à-vis des patients et des familles de patients, sur la quantité d'effets, la taille de l'effet, autrement dit, plus simplement, le fameux chiffre qui est rapporté par l'étude, 0,5, un petit peu moins. Comment percevez-vous cette quantité d'efficacité ? Comment communiquez-vous dessus ? Autrement dit, cela vous paraît-il pertinent, suffisant, insuffisant ?

M. RABIANI. - Il est vrai que, d'un point de vue purement chiffré, l'étude en elle-même ne présente pas des résultats facilement vulgarisables en termes de communication. C'est pour cela que, la plupart du temps, nous nous reposons sur des retours, sur des témoignages que nous pouvons avoir de personnes qui ont eu le traitement et qui témoignent et attestent du changement que cela a pu apporter dans leur quotidien. On s'est également beaucoup basé, parce qu'historiquement, France Alzheimer est avant tout une association d'aidants qui est devenue, ensuite, une association de famille en s'occupant également des personnes malades, sur les résultats que cela a pu amener, notamment, sur le fardeau de l'aidant et la représentation et la facilité du quotidien pour l'aidant. Tout comme pour la personne malade. Parce que même si les degrés, même si les résultats, d'un point de vue purement cognitif, ne sont pas si importants que cela, les résultats qui ont pu être diffusés sur l'amélioration de la

qualité de vie, le QLAD, sont relativement intéressants et témoignent d'une amélioration de la qualité de vie des personnes au quotidien.

Cela étant, et, encore une fois, France Alzheimer n'est pas une autorité scientifique compétente. Nous ne faisons que répondre à des questions. Et nous prenons, en tout cas dans la communication que je peux avoir auprès des personnes intéressées, un certain nombre de pincettes en présentant que, oui, s'il y a eu une étude de phase clinique III qui a été validée, c'est que l'étude a montré un effet scientifique significatif. Mais qu'encore une fois ce n'est pas un médicament qui va permettre de traiter la maladie. C'est un médicament qui va permettre de gagner, au mieux, une période plus ou moins importante en fonction des individus, en relative bonne santé, c'est-à-dire ralentir l'apparition de ce que les personnes craignent le plus, c'est-à-dire la perte d'autonomie cognitive. Et donc le poids qu'ils vont devoir imposer à leurs proches, que ce soit leurs enfants, que ce soit leur époux ou leur épouse.

M^{me} GILLY.- Et si je peux me permettre, je compléterais en disant effectivement que l'association, bien sûr, assume et assumera l'ensemble de ses communications, qui sont basées sur ce que nous pouvons discuter et débattre au sein de nos associations départementales et au sein de notre association de manière générale, avec les personnes directement concernées, que nous représentons et dont nous portons la voix, aujourd'hui, auprès de vous.

Et pour revenir sur cette notion d'espoir, parce que l'exercice est difficile, de vous répondre de cette manière, un petit peu en live, l'espoir tient des patients debout, c'est ce que je voulais préciser tout à l'heure. Face au manque actuel, l'espoir tient des patients debout. Et il s'ancre aussi dans la dynamique que ces innovations thérapeutiques apportent, en termes de recherche et de structuration de l'offre de soins et du parcours de soins et d'accompagnement des personnes malades, mais aussi de l'accompagnement des proches aidants.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci, Madame. Merci, Monsieur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup à vous. Bonne journée. Au revoir.

M^{me} GILLY.- Bonne journée. Au revoir.

M. RABIAN.- Au revoir.

(M^{me} Gilly et M. Rabiant quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Qui présente l'autre association ? Fatiha ?

M^{me} BARKA, membre de la CT.- Il s'agit donc de la contribution de l'association Fondation Vaincre Alzheimer, qui est une association agréée, 51 bénévoles, 11 salariés. Avec une contribution dont la nature est une enquête réalisée auprès de 8 centres qui menaient l'essai Clarity-AD en France et en juillet 2023. Ils ont exploité 22 réponses de patients, sur 60 inclus

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – LEQEMBI (trouble cognitif léger et démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante)) (CT_AP-460) – EISAI SAS
Examen – Inscription – LEQEMBI 100 mg/ml (lécanémab) (CT-21412) – EISAI SAS

dans l'essai Clarity-AD. Vous avez le tableau des financements que l'association accepte de diffuser.

Je ne vais pas revenir sur l'impact de la maladie chez les patients. Je vais juste reprendre le baromètre publié par la Fondation Médéric Alzheimer, en 2023, sur la perte d'autonomie de la maladie d'Alzheimer et aidance, qui indique que 21 % des aidants déclarent que leur état de santé s'est dégradé au cours des deux dernières années. Que 72 % déclarent une fatigue et un manque d'énergie. Neuf affirment prendre quotidiennement des médicaments pour traiter l'anxiété et la dépression. Certains se voient dans l'impossibilité de poursuivre leur activité professionnelle pour pouvoir prendre en charge le malade. Avec ceux qui ont dû réorganiser leur temps de travail sans pour autant réduire leur activité. Et 7 % qui ont dû prendre des congés pour les aider.

Concernant les traitements, ils ont été préalablement cités, l'association indique que les avantages sont le fait d'aider temporairement à améliorer les capacités cognitives des patients. Avec pour inconvénient des troubles digestifs, cardio-vasculaires, la fatigue et les insomnies.

Concernant l'expérience avec le médicament évalué 54,4 % des patients interrogés déclarent des effets positifs à l'issue du traitement, avec une stabilisation de leurs symptômes. Et donc, à nouveau, la mention d'espoir qui, pour eux, peut être un réel avantage dans la qualité de vie globale du patient. Les inconvénients par rapport au traitement sont les ictus amnésiques, la forte fièvre, des désorientations et une amnésie à la première perfusion. Avec comme attente, le ralentissement de la maladie afin de préserver leurs capacités et leur autonomie le plus longtemps possible.

En synthèse, l'association indique que LEQEMBI est une option thérapeutique plus adaptée, qui répond à un besoin thérapeutique jusqu'ici non couvert, en permettant de conserver le plus longtemps une qualité de vie et une autonomie. Et, à nouveau, l'association indique que le médicament offre un réel espoir de ralentir l'évolution de la maladie.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci, Fatiha. On va passer la parole aux experts. Monsieur Lévy, c'est à vous. Merci.

M. LEVY. - Bonjour à toutes et tous. Richard Lévy, je suis neurologue. Je suis responsable de l'Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer à la Pitié-Salpêtrière, qui est une très grosse consultation mémoire. Et, d'autre part, nous avons eu, comme co-investigateurs, en essai de phase IIB et de phase III, le Lécanémab, une expérience durant les essais thérapeutiques avec ce traitement.

Évidemment, la maladie d'Alzheimer est une maladie grave, fréquente, invalidante, qui est une cause importante de décès. Quelques chiffres pour mettre tout cela en perspective. 900 000 personnes atteintes en France et ces chiffres sont probablement sous-évalués. Une incidence annuelle élevée, jusqu'à 180 000 nouveaux cas par an. Troisième cause de décès

chez les femmes, quatrième chez les hommes. Une espérance de vie diminuée, avec une moyenne de survie de 8 ans et une perte d'autonomie massive, puisque 80 % des patients à 5 ans sont dépendants pour au moins trois activités de base. Les activités de base, c'est la capacité à sortir de chez soi, à conduire sa voiture, à s'habiller, à utiliser son téléphone ou à gérer son budget, par exemple. Et 50 % des patients vont terminer leur vie en EHPAD.

Existe-t-il des traitements appropriés ? Vous l'avez bien compris, il n'y a pas d'alternative thérapeutique à une nouvelle molécule qui pourrait émerger. Et il n'y a pas de comparateur pertinent pour l'instant. Les stratégies thérapeutiques et les recommandations en première intention sont des traitements non médicamenteux dans une formule multimodale, mais dont l'efficacité est faible. Plusieurs études l'attestent. Et les quatre molécules sur le marché sont purement symptomatiques et leur SMR a été réévalué avec un niveau

Pour autant, faut-il un nouveau traitement ? Absolument, à l'heure actuelle. Et peut-on prendre n'importe quel traitement ? Et pour répondre plus directement aux questions qui me sont posées par votre commission, tout d'abord... (Coupure 80 :53 :21 enregistrement 1).

Est-ce un traitement innovant ? Je disais que le mécanisme était indéniablement innovant, puisqu'il est présumé agir précocement sur la cascade biologique délétère de la maladie d'Alzheimer. Il agit sur des agrégats circulants d'oligomères, ce que l'on appelle des protofibrilles de peptides Aβ42, juste avant leur agrégation sous forme de plaques, des plaques amyloïdes dans le cerveau, ce qui est considéré comme l'un des mécanismes délétères précoces de la cascade biologique de la maladie d'Alzheimer. Et, effectivement, il agit bien sur celle-ci puisqu'il réduit considérablement, il négative même la charge amyloïde par rapport au placebo. Donc, il remplit bien cette mission. Par ailleurs, il agit aussi sur un deuxième élément central de la cascade amyloïde, puisqu'il diminue l'expression de la protéine Tau hyperphosphorylée, qui est considérée comme le marqueur biologique le plus relié aux symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Pour autant, est-il cliniquement utile ? Je laisserai aux méthodologistes le soin de discuter des biais méthodologiques, mais, selon mon point de vue, aucun des biais méthodologiques avancés n'est pour moi rédhibitoire.

Son efficacité est statistiquement significative avec un effet de petite taille sur l'ensemble des échelles cliniques de l'étude pivot. Avec un effet dit modeste, mais c'est quand même 30 % de différence par rapport au placebo sur l'ensemble des échelles. Avec le critère primaire d'évaluation, cette fameuse CDR Sum of boxes, qui montre une variation de 0,5 point, sur une échelle de 18 points, ce qui peut paraître à première vue peu important. D'autant plus que ce n'est pas concentré sur un seul domaine, comme la mémoire, mais que c'est dilué sur plusieurs dimensions. Donc, il est difficile d'en percevoir cliniquement l'effet. Enfin, un groupe d'experts a considéré qu'il fallait appliquer la différence minimale cliniquement significative, le MCID, sur ce critère de jugement principal et sur les jugements de critères secondaires. Et que le seuil n'était pas atteint, puisqu'ils considèrent qu'il faut au moins une différence d'un point

pour les formes dites de déclin cognitif léger, de deux points pour les formes dites de démence légère.

Néanmoins, je crois qu'il faut d'abord replacer cette variation de 0,5 point, non pas sur une échelle de 18 points, mais sur une échelle, à mon avis, dont le maxima est de 5 points, parce qu'à l'inclusion, les patients avec intention de traiter sont à 3,2 points sur cette échelle. Les patients avec intention de traité sont ceux qui sont ceux qui présentent déclin cognitif léger, MCI, et les démences légères. Et vous avez, de plus, une évolution sur 18 mois qui est de 1,66 point chez les placebos. Donc, vous avez à mettre en perspective ces 0,5 point sur une échelle, en réalité, dont la maxima de comparaison est de 5 points.

Ce qui est plus important, selon moi, ce sont les analyses qui portent, non pas sur les scores, mais sur les proportions de patients qui se dégradent, et qui montrent une réduction significative du risque relatif de progression sous traitement, entre -28 et -34 % de réduction du risque relatif, quelle que soit la sévérité de l'aggravation. Et la perte de 1 et 2 points est atteinte par une proportion plus faible de patients dans le groupe traité que dans le groupe placebo. En d'autres termes, les MCID sont atteints dans les comparaisons intergroupes pour une proportion significative de patients traités.

Par ailleurs, je trouve qu'il y a une robustesse de l'effet positif parce qu'il y a une cohérence interne. C'est-à-dire que, quel que soit le critère clinique d'évaluation, vous avez toujours, avec la même magnitude, un effet favorable autour de 30 %, en termes de variation.

Et, selon moi, l'un des points les plus importants est la pertinence clinique des échelles appliquées. Et, pour moi, les trois échelles qui concernent l'autonomie et la qualité de vie sont des échelles importantes. Et sur ces échelles-là, il y a un plus grand effet que sur le critère principal, puisque, dans certains cas, cela dépasse les 50 % de différence avec la population placebo.

Si l'on fait, maintenant, des modélisations à partir de ces résultats, à 18 mois, on gagne déjà cinq à six mois en termes d'évolution par rapport au placebo. Et l'effet favorable se creuse avec le temps. Donc, si l'on regarde les études d'extension à trois ans et quatre ans, qui ont été présentées à Toronto sur la forme de communication orale, on va jusqu'à plus de 2 points de différence, ce qui est largement la MCID. Et, d'autre part, cela permet d'avoir gagné entre neuf et douze mois par cela. Enfin, dernier point de ce côté favorable, c'est que la taille des effets dépasse nettement le standard de soins actuels, c'est-à-dire le traitement non médicamenteux, si l'on regarde les données statistiques pour le lécanémab et pour les traitements non médicamenteux.

Évidemment, il y a le problème de la balance bénéfice/risque, avec des effets indésirables qui ont été bien décrits, qui sont très fréquents. Ce sont des atteintes neurologiques, inflammatoires œdémateuses et hémorragiques. Et qui sont graves et fréquentes dans environ 1 % des cas, 1,1 % précisément. Néanmoins, il faut relativiser cela. Ce sont surtout des effets radiologiquement perçus, qui sont asymptomatiques dans plus de 90 %, et, en réalité,

quand on enlève les homozygotes, dans plus de 95 %. Dans la grande majorité des cas asymptomatiques, les symptômes sont peu sévères. Ce sont des céphalées, des nausées, des sensations vertigineuses. Ils apparaissent surtout au cours des six premiers mois, ce qui permet, en réalité, de focaliser de façon très stricte la période de surveillance radiologique. Et il n'y a pas de pic au-delà, par exemple, quand on regarde les études, les extensions à trois ans et quatre ans. Et le risque global diminue si les contre-indications sont respectées. Je les répète, non éligibilité des patients porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ du gène codant pour l'apolipoprotéine, la non-prise d'anticoagulant et des patients présentant des lésions vasculaires cérébrales, notamment celles témoignant d'une angiopathie amyloïde préalable, qui est une copathologie très fréquente dans la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, sous une surveillance clinique et radiologique très stricte, les conséquences des effets indésirables graves peuvent diminuer. Par exemple, on peut tout à fait traiter les patients avec un ARIA œdémateux par des bonus de cortisone suivis d'une corticothérapie orale à long terme. Et nous l'avons, d'ailleurs, eu comme effet secondaire chez un patient pendant l'essai thérapeutique et cela s'est très bien passé ensuite.

Donc, finalement, mes conclusions. Malgré un effet clinique limité sur le terme principal, des potentiels biotechnologiques, des effets indésirables très fréquents et pour certains, fréquents et graves, une forte contrainte dans un premier temps sur le système de soins, compte tenu la gravité de la maladie, l'absence d'alternatives, du caractère innovant de ces molécules, mais surtout de l'effet positif et robuste du traitement à 18 mois et au-delà, de l'impact plus net sur un élément qui me paraît très pertinent, que sont les échelles de qualité de vie et d'autonomie, et la capacité des centres qui ont déjà eu à charge ces patients dans les essais thérapeutiques, à prendre en charge les ARIAs graves, m'amènent à la proposition de recommandation que le rapport bénéfices/risques et contraintes me paraît favorable.

Avec des prérequis, c'est un point très important. Sous réserve d'un accès, du moins dans un premier temps, uniquement aux établissements en mesure de mettre en place la logistique nécessaire. La logistique est importante. Il faut un service qui ait une consultation mémoire bien organisée. Un service de neuroradiologie avec lequel il y a des conventions pour passer un certain nombre d'IRM. Une USINV, un service de soins intensifs vasculaires. Un service de neurologie sept jours sur sept. Donc, vous le voyez, cela fait une logistique très particulière pour mettre cela en place. De plus, il faut donner des moyens supplémentaires à ces établissements, qui sont déjà en flux tendu. C'est-à-dire des lits d'hôpitaux de jour, des moyens pour la neuroradiologie et des ressources humaines en général. Sous réserve, aussi, qu'il y ait une décision médicale partagée, avec une fiche d'information uniforme à l'échelle nationale, qui précise bien les bénéfices et l'ensemble des risques, y compris, notamment, les conséquences de l'information génétique qui a été donnée. Pour les patients, une RCP qui inclut au moins un neurologue ou un gériatre ou psychiatre, un neuroradiologue et, si possible, aussi, un médecin de médecine nucléaire et un neuropsychologue.

Bien que le PASS n'est plus obligatoire, il nous semble essentiel qu'il y ait un registre national pour évaluer les bénéfices et les effets secondaires à long terme. Registre qui a été préparé par la Fédération des Centres mémoire et qui est prêt à être déployé via la Banque Nationale

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – LEQEMBI (trouble cognitif léger et démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante)) (CT_AP-460) – EISAI SAS

Examen – Inscription – LEQEMBI 100 mg/ml (lécanémab) (CT-21412) – EISAI SAS

Alzheimer, dans lequel on doit enregistrer tout patient qui se présente en consultation, en hospitalisation dans nos consultations mémoire. Il faut, bien sûr, une formation des médecins généralistes et spécialistes, spécialistes neurologues, gériatres, neuroradiologues, urgentistes. Et une application stricte des indications – je le dis bien, il faut absolument un diagnostic biologique de maladie d'Alzheimer. Un MMS respecté au-dessus de 22. Et des contre-indications strictement respectées. C'est-à-dire la non-éligibilité des patients homozygotes ApoE4, des patients sous anticoagulants préalablement et des patients présentant des lésions vasculaires significatives.

En d'autres termes, il faut suivre les recommandations, selon moi, issues des travaux de la Fédération des Centres mémoire, qui ont beaucoup travaillé en différents groupes pour proposer ces propositions, dont je suis porteur sur cette conclusion. Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président. – Très bien. Merci beaucoup. Monsieur Somme ?

M. Le Pr SOMME. – Bonjour. Je vais également faire ce rapport. Dans un premier temps, la question est de savoir si la maladie d'Alzheimer est une situation pathologique grave, rare ou invalidante, cela ne devrait pas prendre trop de temps. C'est une situation fréquente, cela vient d'être dit. Je pointe, quand même, qu'il y a deux situations un peu différentes, qui sont toujours mélangées, comme si elles étaient exactement identiques, entre les troubles cognitifs légers et le syndrome démentiel. Alors que ce n'est pas tout à fait la même chose, selon moi. Le syndrome démentiel, si l'on ne s'est pas trompé de diagnostic, évolue toujours. Pour les troubles cognitifs légers, ce n'est pas forcément le cas. Les études qui ont été faites, de façon longitudinale, sur des personnes qui présentaient des troubles cognitifs légers, pouvaient avoir des durées de suivi assez impressionnantes sans évolution. C'est toujours une faible proportion de personnes qui n'évoluent pas, mais cela persiste tout de même. Et, bien sûr, c'est moins chez les patients qui ont un trouble cognitif léger amnésique et c'est moins quand on prend des personnes qui ont des biomarqueurs positifs, mais cela ne reste pas zéro. Et donc, je pense que l'on peut quand même avoir une petite réflexion entre les deux catégories, qui ne me paraissent pas tout à fait identiques.

Dans un deuxième temps, il nous est demandé de savoir s'il existe des traitements appropriés. Je rejoins les propos qui ont été portés jusque-là. Oui, il y a des traitements, des stratégies appropriées, mais elles n'ont pas un niveau de preuve élevé. Et l'on ne peut pas dire qu'actuellement, il y ait un gold standard différent du placebo contre lequel se comparer. En tout cas, de toute façon, à mon avis, et c'est le point le plus central, les stratégies thérapeutiques médicamenteuses n'empêchent pas du tout la pratique de stratégies non médicamenteuses, ce qui, d'ailleurs, devrait, bien sûr, être favorisé. Donc, je pense qu'il ne faut pas opposer les deux types de stratégies, mais plutôt les rendre complémentaires. En tout cas, il n'y avait pas de comparateur plus approprié que le placebo pour ce type de traitement.

Dans un troisième temps, il y a cette demande, quand même, autour de l'approche critique des résultats publiés. J'ai compris que l'on ne disait pas la même chose pour l'accès précoce et le droit commun, et j'ai fait deux rapports différents de ce point de vue là. Mais, selon moi,

par contre, et contrairement à ce que vient de dire le Professeur Lévy, ces points-là ont un caractère rédhibitoire, clairement. Dans le sens où j'ai du mal à identifier le rapport bénéfice/risque pour les patients qui viennent me consulter, avec les données qui ont, pour le moment, été publiées.

En réalité, ce qui me pose principalement problème, je ne vais pas reprendre point par point les rapports, mais le biais de sélection nous pose un problème. Parce que l'on pointe, notamment, dans une sous-étude, que les personnes âgées tireraient presque un bénéfice supplémentaire par rapport aux personnes plus jeunes, alors même que ce sont des personnes extrêmement sélectionnées. Il y a, notamment, des critères de sélection qui ne sont pas repris dans le RCP autour de pathologies psychiatriques pouvant interférer. Et je ne suis pas de quelle façon ces pathologies psychiatriques pouvant interférer ont été prises en compte par l'ensemble des centres ayant pu inclure. De même, un certain nombre de pathologies interférentes également. Donc, je suis, pour ma part, un petit peu sur la réserve sur le biais de sélection.

L'autre problème, selon moi, on a parlé du critère principal du jugement, je vais passer rapidement sur la question de la différence minimale cliniquement importante, qui me paraît, quand même, persister, même si j'entends les critiques qui viennent d'être formulées dessus. Néanmoins, d'abord, ces définitions avaient été établies préalablement à l'étude, et donc, on aurait pu imaginer que cela puisse les atteindre. D'autre part, cette différence reste quand même modeste, à 0,5 sur 18. Mais ce n'est pas ce qui me pose le plus de problèmes.

En réalité, ce qui me pose, éventuellement, plus de problèmes, c'est aussi le biais d'attrition différentiel que l'on peut avoir entre les deux groupes. Il y a plus de personnes évaluées dans le groupe placebo que dans le groupe traité. C'est, notamment, lié à des arrêts de traitement précoces et, notamment, liés à des effets indésirables non graves, mais qui ont pu être une occasion de levées d'insu. Et ces levées d'insu sont problématiques, cela a été dit un peu rapidement, tout à l'heure, mais c'est problématique parce que, comme l'on est sur des évaluations assez qualitatives, sur des échelles sur lesquelles le mouvement n'est pas très important, le fait qu'il puisse y avoir une levée d'insu différentielle est un problème, à mon avis, sur l'appréciation de la différence entre les deux groupes.

Pour ce qui est des ARIA, je ne reviens pas dessus, je pense que cela a été bien explicité. Je vais juste dire un mot sur le fait que je suis, quand même, un peu dans la difficulté pour juger aussi de la pertinence à très long terme, du fait de ne pas avoir de suivi cognitif spécifique des personnes ayant eu un ARIA. Notamment, dans l'extension de suivi où ces personnes n'ont pas été réincluses dans l'extension de suivi. Et donc, je pense que cela peut être problématique. Je rappelle juste, au passage, que les neurofilaments, qui sont un des témoins de la neurodégénérescence et de l'atrophie, progressent plus dans le groupe traité que dans le groupe placebo et que l'on peut se poser des questions sur cela. Cela a été rapporté comme étant lié, justement, à ces ARIA. Et donc, j'aurais aimé, pour mieux définir le rapport bénéfice/risque et pouvoir en parler à mes patients, savoir ce qu'il advenait, au long cours, des personnes qui avaient un ARIA, que celui-ci soit grave ou non grave.

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – LEQEMBI (trouble cognitif léger et démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante)) (CT_AP-460) – EISAI SAS

Examen – Inscription – LEQEMBI 100 mg/ml (lécanémab) (CT-21412) – EISAI SAS

Je ne vais pas trop m'étendre parce que je pense que c'est un peu répétitif avec ce qui vient d'être dit. On me demandait de répondre à trois questions et si l'une des réponses était négative, cela amenait à la conclusion. J'ai donc fait l'exercice.

Les modalités de mise en œuvre. Forcément, pour le moment, si l'on suivait mon avis, si j'étais cohérent, je dirais qu'il n'y aurait pas lieu de le traiter. Je vais quand même le traiter parce que je pense qu'il est important de se dire, aussi, ce qu'il se passe si la décision est différente. Je suis assez d'accord avec ce qui vient d'être dit. En tout cas, si jamais la décision était positive, je pense qu'il faudrait absolument suivre, de façon très rigoureuse, les recommandations de la fédération des centres mémoire. Mais cela laisse quand même supposer qu'il va y avoir beaucoup d'IRM à faire, des biomarqueurs, des tests génétiques. Ces IRM, qu'il va falloir faire, on a les moyens de les faire, je pense, en France. Par contre, on peut s'interroger sur la disponibilité que vont avoir les IRM pour d'autres patients qui seront en dehors de ce processus de traitement. Et, notamment, pour les patients les plus âgés pour lesquels il y a actuellement un petit problème d'accès à l'IRM dans un certain nombre de régions.

Et, cela a été dit tout à l'heure, mais la question génétique reste, selon moi, quand même, un problème. D'annoncer à quelqu'un que son risque évolutif est supérieur à ce qu'il est pour les autres. Et que c'est, justement, pour lui annoncer qu'on ne va pas lui faire le traitement et qu'en plus, il a un risque de transmission à ses enfants supérieur aux autres. Je pense que cette question reste un peu en suspens.

Enfin, je reste perplexe quant à la décision de l'Europe de supprimer l'obligation de participer à une étude. Parce que, selon moi, en réalité, c'est le stade auquel nous sommes du développement de ce traitement. Je pense qu'il y aurait lieu de continuer à faire de la recherche sur le médicament. Si je dois résumer mon propos, je pense qu'il paraît plausible et probable que cette voie soit une voie à continuer à explorer. Mais je suis, par contre, dubitatif sur la possibilité de la mettre en œuvre dans le droit commun, comme dans l'accès précoce, dès maintenant. Selon moi, il serait nécessaire, si jamais il y avait une décision favorable, de mettre en place un suivi, en France, de sécurité. Avec, idéalement, le fait que ce suivi ne soit pas réalisé par le laboratoire lui-même, mais plutôt par une autorité indépendante, ce qui serait, à mon avis, plus souhaitable.

En tout cas, j'ai une préoccupation sur le fait que le système de pharmacovigilance normal ne conduira pas à une bonne déclaration des ARIA. Nous aurons une sous-déclaration des ARIA, si nous nous fions uniquement au système actuel de pharmacovigilance. Et donc, je pense que, dès lors, nous n'aurons pas une vraie analyse, avant de nombreuses années, du rapport bénéfice-risque de ces traitements.

Je finis en rappelant mes deux avis négatifs, à la fois pour l'accès précoce et pour le droit commun. J'ai conscience que cet avis est un peu en contradiction avec l'avis de la Commission européenne, chargée de statuer. J'ai aussi conscience que la recherche, que j'appelle de mes vœux, a une chance modeste d'être conduite, avec un produit qui est fabriqué par une multinationale et avec d'autres pays qui ont accepté le produit. Je pense, toutefois, que c'est

aussi la responsabilité d'un grand pays comme le nôtre d'appeler à la recherche complémentaire. Sans quoi, nous n'avons aucune chance que celle-ci soit conduite. Or, cette recherche, selon moi, a plutôt lieu d'être avant la mise sur le marché. En tout cas, si jamais la Commission de la transparence décidait de son autorisation de mise sur le marché, j'apprécierais que ce soit lié à une étude, au moins, française. Je vous remercie de votre attention et je me tiens prêt pour vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous. Et les experts sont là pour exprimer des opinions qui peuvent être tout à fait divergentes, c'est toute la richesse du système. Et d'autre part, par rapport aux dernières phrases, on n'attribuera pas d'AMM, ce n'est pas le rôle de la Haute Autorité de Santé. C'est plutôt face au remboursement, remboursement et accès précoce. L'AMM, c'est en amont, c'est l'ANSM. Sylvie Chevret, pour l'évaluation méthodologique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vous remercie de vos présentations et, notamment, de tous ces points qui viennent d'être vus et que je revois rapidement sur l'essai lui-même. C'était, vous l'avez dit, un essai randomisé, qui inclut, et je pense que le deuxième expert l'a bien signalé, ce qui m'avait gêné, c'est une population hétérogène qui a mélangé, pour deux tiers pratiquement, des troubles cognitifs légers et, pour un tiers seulement, des démences modérées. C'était l'une de mes questions pour lui parce que c'est mélangé complètement, comme si ces malades étaient interchangeable et que l'on s'attendait au même effet du traitement.

La randomisation était stratifiée sur cette forme clinique de la maladie. Sur les porteurs oui/non du gène ApoE4, sans distinguer les homo des hétérozygotes, ce qui va poser également question lors des analyses qui seront présentées en excluant les malades homozygotes, puisque, stricto sensu, on n'est pas à l'abri d'un biais de confusion dans la mesure où la randomisation n'a pas constitué ces deux groupes aléatoirement.

Le critère de jugement principal, on l'a dit longuement, est un critère qui est, à la fois, sur une échelle cognitive et fonctionnelle, que je vous ai reproduite ici pour comprendre comment l'on arrive à ces 18 points. En réalité, c'est sur six domaines différents, qui sont cotés, chacun, de zéro à trois. Ce qui m'a frappée dans cet essai, c'est que, sur trois ans, ils ont inclus pratiquement 1 800 malades, en se fixant dès le départ une taille d'effet très faible. Puisque vous voyez que la variation moyenne qui était attendue sur ce critère à 18 mois, comparativement au bras placebo, était de 0,373. Avec un écart type, en revanche, beaucoup plus élevé, puisqu'il est 2. C'était donc, dès le départ, une différence attendue qui était inférieure à celle qui est reconnue comme minimale importante, pertinente, que ce soit sur les troubles cognitifs légers, qui est au moins de 1 point, et sur les formes modérées de la démence, qui est plutôt de 2 points.

Une autre chose qui m'a frappée aussi pour le design de cet essai, qui a été accepté par les autorités, c'est le fait qu'il n'y avait pas d'analyse intermédiaire prévue. Certes, les inclusions ont été rapides. Mais je trouve qu'inclure 1 800 malades sans se poser de questions sur les

résultats au fur et à mesure des inclusions me semblait aussi un problème potentiel, éthiquement parlant, pour les malades inclus.

Ensuite, ce sont les résultats que l'on vous a montrés tout à l'heure. Je dois avouer que la première surprise a été de voir que l'échelle est présentée dans le mauvais sens. Je tiens à le signaler parce que je pense que, n'importe qui, qui regarde rapidement cette courbe, pense que les malades s'améliorent au cours du temps, alors que l'échelle est inversée, ce qui fait que l'on s'est écrit en italique sur l'axe des Y, effectivement, c'est une dégradation. Les deux experts l'ont bien rappelé, ce traitement n'améliore pas les patients, il ne fait que provoquer une légère décélération de leur aggravation. Ce que l'on voit, c'est qu'ils partent d'une valeur initiale d'environ 3 points, cela a été rappelé, avec un écart type supérieur à 1. Et l'on voit qu'au cours du temps, ils perdent environ 1,6 point en moyenne, dans le bras de placebo, et 1,2 en moyenne dans le bras traité. Ce qui fait une différence effectivement de 0,4.

Je voulais signaler deux choses. La première, c'est que la représentation de la variabilité de ce critère n'est pas du tout adaptée, puisque je pense qu'ils ont divisé par la racine carrée du nombre de sujets évalués, ce qui fait que l'on a l'impression que la dispersion autour de la moyenne est très faible. Alors que, comme on l'a vu tout à l'heure, l'écart-type de la mesure est beaucoup plus important. Donc, on a une mauvaise appréciation de la variabilité de l'effet.

Et, comme vient de le rappeler le professeur Somme, il y a un biais d'attrition, qui est important, puisque vous voyez qu'à 18 mois, on n'a plus que 714 malades dans le bras lécanémab contre 859 à l'inclusion et un peu plus comme il l'a souligné. Donc, c'est un biais d'attrition qui est possiblement différentiel entre les traitements. Et qui est mal pris en charge par l'analyse qui a été faite, puisque c'est un modèle mixte pour données répétées, qui fait l'hypothèse que les données sont manquantes au hasard et peuvent s'expliquer uniquement par les valeurs observées. D'ailleurs, le laboratoire, à la demande de l'Europe, a fourni une analyse complémentaire avec un après imputation multiple qui tient compte d'autres éléments mesurés chez ces malades. Mais qui fait toujours cette hypothèse de données manquantes au hasard. Ce qui conduit à un effet encore plus réduit du traitement. Donc, c'est inférieur au 0,45 qui nous est présenté. Le premier expert l'a dit, également, c'est un effet qui est relativement homogène sur les six domaines de l'échelle, ce qui est représenté par le Forest Plot en bas de la diapositive.

Il y avait quatre critères secondaires hiérarchisés. Et le laboratoire, et même le premier expert vous ont beaucoup parlé d'autres critères qui sont, selon moi, exploratoires, voire complètement post-hoc. La définition d'une amélioration en fonction du nombre de points, ce n'était absolument pas prévu dans le protocole.

La deuxième chose que je voulais dire sur ces critères, c'est que vous avez des échelles qui ont des étendues différentes avec des MCID qui sont publiées. Et l'on va voir que le résultat que l'on observe est toujours inférieur, comme cela a été rappelé par les deux experts, à ces tailles d'effets cliniquement minimales pertinentes.

La deuxième chose que l'on voit et ce qui a été rappelé aussi, c'est la dissociation de l'effet entre ce que l'on observe sur les dépôts amyloïdes versus ce que l'on observe sur les échelles. Sachant que, sur les dépôts amyloïdes, il y a possiblement, de plus, un biais de sélection puisque l'on a à peu près 40 % des malades, uniquement, qui ont participé à cette évaluation. On retrouve le biais d'attrition, bien sûr, sur tous les critères secondaires.

En conclusion, sur cet essai, je voulais rappeler que le point positif est que l'on a un essai randomisé en double aveugle, avec un bénéfice qui est, effectivement, quand même, robuste, ce qu'a rappelé le premier expert. Les signaux vont tous dans le même sens. Cependant, ces signaux sont extrêmement faibles et cette faiblesse était attendue dès la planification de l'étude. C'est, d'ailleurs, retrouvé dans une méta-analyse de 19 essais qui a été publiée en 2024 sur ces anticorps, qui montre que tous les effets, que ce soit avec le lécanémab, la ducanémab ou le donanémab, sont inférieurs au MCID publié dans la maladie d'Alzheimer. Que la dissociation de l'effet conduit même à soulever, pour certains experts, et c'était l'une des questions que j'avais pour les deux experts, à la remise en cause de cette hypothèse purement amyloïde dans le processus de la maladie. Et qui soulève même des voies de recherche différentes, plutôt que de se reposer uniquement sur cette voie. J'ai parlé du biais d'attrition, qui me semble important et différentiel, qui a contribué aussi, possiblement, à une surestimation de ces effets qui sont, de plus, faibles.

Pour finir, ce qui me semble effectivement majeur, c'est qu'au regard de ces effets extrêmement faibles sur un plan cognitif et fonctionnel – et, d'ailleurs, j'ai été étonnée de ne pas trouver, par exemple, le nombre de malades qui avaient un trouble cognitif léger qui étaient passés au stade Alzheimer modéré, ce qui m'aurait semblé possiblement pertinent – un risque augmenté d'événements à type hémorragique et œdème cérébral. Qui étaient, d'ailleurs, comme me l'a rappelé Mathieu Roustit, rebaptisés ARIA, et je dois avouer que, dans notre société, on aime bien les mots qui ne font pas peur, et il est certain que de parler d'ARIA à un malade, cela fait moins peur que de parler d'œdème ou d'hémorragie cérébrale. Mais si l'on calcule le nombre needed to harm, c'est-à-dire le nombre de malades qu'il faut traiter pour observer un événement délétère, cette fois-ci, vous voyez que l'on va avoir l'un de ces problèmes pour 5 malades traités au global. Si l'on se limite aux non-porteurs, il faut en traiter 20. Pour les porteurs, tout mélangés, il en faut 8. Et chez les homozygotes, c'est 4, et chez les hétérozygotes, cela reste 12. Donc, tous les 12 malades, potentiellement, en moyenne, on va observer un problème de ce type-là. On a parlé abondamment du parcours de soins et du test génétique. C'était ma question aux experts, donc je ne reviendrai pas là-dessus.

Juste deux mots pour terminer. On m'a demandé aussi de regarder la comparaison antérieure qui a été rapportée par le laboratoire à la cohorte américaine ADNI. Que, certainement, nos experts connaissent parfaitement. Qui est une cohorte qui existe depuis longtemps dans la maladie d'Alzheimer, qui a été activée à plusieurs époques, ce qui fait que c'est une concaténation de plusieurs périodes d'inclusion de malades. Avec ce qui est rapporté comme un appariement, mais qui est extrêmement mal rapporté par le laboratoire. J'ai du mal à penser que ce soit un, appariement individuel. Notamment, parce que l'on se retrouve avec 436 malades contrôles, contre les 1 795 de l'essai. Qu'il n'y a pas de description de cet

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – LEQEMBI (trouble cognitif léger et démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante)) (CT_AP-460) – EISAI SAS

Examen – Inscription – LEQEMBI 100 mg/ml (lécanémab) (CT-21412) – EISAI SAS

appariement s'il est individuel. Même si, globalement, on a l'impression qu'effectivement, les deux groupes présentés ont l'air à peu près homogènes.

L'analyse qui en est faite présente deux analyses, cette fois-ci, distinctes, des deux cohortes séparément. À la fois celle de l'essai qui est reproduite, celle que je vous ai montrée tout à l'heure, plus celle qui est présentée sur la cohorte américaine, avec un test de l'œil. Il n'y a pas de comparaison autre que visuelle. Il n'y a pas de variabilité des différences qui sont représentées graphiquement entre les courbes de la cohorte et de l'essai. Donc, cela me semble une qualité assez médiocre. Donc, c'est ce que j'ai indiqué sur la dernière diapositive, il y a un biais de confusion résiduelle qui est mal pris en compte. Il y a un biais d'attrition dont on a déjà parlé. Et les estimations sont obtenues par différence, sans tenir compte de leur incertitude. Je crois que j'ai essayé de faire vite pour laisser la place à la discussion.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Avant de lancer la discussion, l'ANSM veut-elle intervenir ?

M. RAFIK, pour l'ANSM. - Bonjour. Merci pour vos présentations. Côté ANSM, je voulais juste préciser que le registre est obligatoire. Il est imposé et il est obligatoire. Contrairement à ce qui a pu être dit.

M. Le Pr COCHAT, Président. - C'est rassurant. Très bien. Monsieur Moreau, voulez-vous intervenir aussi ?

M. MOREAU, pour l'ANSM. - Oui, juste déjà, pour vous remercier pour toutes ces discussions. L'AMM, comme il a été rappelé, est une AMM européenne. Et ce produit a été l'un des plus compliqués que nous avons eu à évaluer au CHMP à l'EMA. Et, comme vous avez pu vous en rendre compte, l'évaluation a partagé totalement le Comité. Parce que, si le Comité a, évidemment, puisque nous sommes en discussion aujourd'hui, considéré que le bénéfice-risque était positif, 16 membres sur les 34 qui se sont exprimés ont publié une opinion divergente. Il faut savoir que ces 16 membres considéraient que le bénéfice-risque n'était pas positif, pour les raisons qui ont été expliquées, notamment, sur ces biais méthodologiques. Effectivement, le bénéfice-risque a été considéré comme positif, mais, comme rappelé il y a quelques minutes, l'hypothèse était vraiment très faible. Donc, nous avons considéré, en tout cas, les membres minoritaires, que la pertinence clinique n'avait pas été démontrée par la firme.

Egalement, pour information, le CHMP a consulté, par deux fois, deux groupes d'experts, deux groupes de neurologues. Qui ont considéré eux aussi que cette pertinence clinique n'avait pas été atteinte et que les risques étaient complexes.

Et le point éthique qui a été aussi discuté, aujourd'hui, sur l'information de ce test, à la fois pour les patients, mais aussi pour les descendants, a été discuté et a été publié dans notre opinion divergente.

Pour revenir aussi sur cette analyse après imputations multiples, plusieurs scénarii ont été proposés et demandés à la firme, à notre demande. Et quand on parle d'une différence moyenne de -0,45 ou -0,47, je tenais aussi à vous informer que le pire des scénarii était de -0,23. Donc, la différence était entre -0,23 et -0,47. Le groupe de travail européen, le SAG, a aussi considéré que cette différence ne devait être pas supérieure à 0,5, mais au-delà de 1 voire 1,5. C'est aussi la raison pour laquelle le groupe d'experts, par consensus – et ce groupe d'experts incluait non seulement des neurologues, mais aussi des patients – a considéré que les bénéfices n'avaient pas été démontrés et que la gestion des risques pouvait être complexe.

Pour information aussi, quand certains États membres ne sont pas totalement d'accord, la Commission peut être directement impliquée et nous avons eu trois standing committees, ce qui a fait prolonger aussi la mise sur le marché ou l'approbation de ce produit sur le marché européen. Et des discussions ont eu lieu sur le plan de gestion des risques, qui était considéré comme complexe, avec une applicabilité discutable. Tout comme la survenue de certains effets indésirables.

Voilà, simplement, pour vous dire que c'était un dossier, comme rappelé, compliqué. Une nouvelle fois, bien évidemment, le besoin médical n'est absolument pas remis en cause. Mais le dossier a été, par la nature de cette étude, qui, encore une fois, n'a pas été répliquée, nous avons eu aussi affaire à d'autres études pour d'autres produits qui n'avaient pas démontré un bénéfice et dont le développement avait été arrêté. Donc tout cela a conduit à, d'un côté, et c'est là où ma position est compliquée puisque je représente le CHMP, donc je dois assumer aussi cette AMM acceptée par le CHMP et ce bénéfice-risque qui a été considéré comme positif, mais aussi assumer l'opinion divergente que nous avons rédigée et signée avec mes quinze autres collègues du Comité.

Merci, encore une fois, pour ces discussions qui sont très, très intéressantes et très, très justes. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci à tous. Il ne nous reste malheureusement pas le temps souhaité pour la discussion, mais je donne la parole à Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Merci de me donner la parole. Très rapidement, il y a une partie de la balance bénéfice-risque qui est en rapport avec l'utilisation d'un sous-groupe pour diminuer le risque d'œdème et d'hémorragie intracrânienne, intracérébrale, plus exactement. Il y a des recommandations de l'EMA sur l'utilisation des sous-groupes, de 2019, notamment, sur la répliquabilité des observations. Je voudrais savoir si ces recommandations ont été appliquées pour l'utilisation du sous-groupe. Autrement dit, est-on sûr de la véracité, de la solidité et de la robustesse de ce constat ?

M. MOREAU, pour l'ANSM. - Je ne sais pas à qui vous posez la question.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - À nos experts, bien sûr, et à l'ANSM et à vous, Monsieur Moreau.

M. Le Pr SOMME.- Je ne sais pas si je peux répondre. En tout cas, selon moi, cela reste incertain. La réponse que j'apporterais est que cela reste incertain dans la mesure où, cela a été dit tout à l'heure par Madame Chevret, la randomisation n'avait pas été stratifiée sur le caractère homozygote, mais bien sur le fait de porter le gène ApoE ε4. Donc, je n'en ferais pas un totem, mais il y a une petite incertitude quand même.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est ce que j'ai dit.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Patrick Niaudet ?

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Ma question concerne la fréquence des IRM qui est proposée. Pour savoir, en cas d'Aria asymptomatique, qu'est-il recommandé ? Le traitement est-il interrompu ou peut-il être poursuivi ?

M. LEVY.- Pour la fréquence des IRM, la Fédération des centres mémoire recommande, bien sûr, une IRM préalable, avant même toute discussion. Puis un certain nombre d'IRM. Il y a une discussion. L'EMA proposait trois IRM, à cinquième, septième et quatorzième perfusions. Vu la fréquence des ARIA autour de la troisième perfusion, la Fédération des centres mémoire propose une IRM positionnée à la troisième perfusion. Donc, cela ferait quatre IRM sur les six premiers mois. Et pour les patients porteurs hétérozygotes de l'ApoE, une nouvelle IRM à la vingt-septième perfusion, c'est-à-dire à peu près un an de traitement. Ce qui ferait en tout, sur un suivi d'un an, cinq IRM. Ce qui est, bien sûr, important. Et donc, il faut évidemment avoir une unité de radiologie et de neuroradiologie qui soit en mesure de les effectuer, comme cela a été déjà signalé.

Par ailleurs, concernant les arrêts de traitement, l'autre recommandation est que, si l'ARIA est asymptomatique, ce qui est le cas d'une immense majorité des ARIA, encore une fois, c'est purement radiologique. Et si les critères radiologiques ne sont pas sérieux, le traitement n'a pas nécessairement à être arrêté. Il est arrêté quand, sur le plan radiologique, l'ARIA est considérée comme sérieuse. Ce qui veut dire aussi qu'il pourrait être repris ultérieurement. Et il est arrêté, aussi, cette fois-ci, bien sûr, définitivement, en cas d'ARIA clinique symptomatique avec effet clinique sévère.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Clara Locher ?

M^{me} le Docteur LOCHER, membre de la CT.- J'ai juste une petite remarque et si je peux une question. Parce que je voudrais juste revenir rapidement sur l'interprétation que l'on peut avoir des biais évoqués, avec, notamment, le biais d'attrition, liée à une exclusion éventuelle de patients avec des ARIA dans le groupe lécanémab, et le biais de mesure, lié, cette fois, à la levée d'aveugles dans le groupe lécanémab. Et rappeler que ces biais ne sont pas purement théoriques et qu'ils peuvent en partie expliquer la différence observée, qui est déjà modeste et inférieure à la MCID, comme on en a discuté. Et, selon moi, il était important de traduire, en quelque sorte, la conséquence de ces biais sur la perception de l'effet qui est observé. Et

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – LEQEMBI (trouble cognitif léger et démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante)) (CT_AP-460) – EISAI SAS
Examen – Inscription – LEQEMBI 100 mg/ml (lécanémab) (CT-21412) – EISAI SAS

rappeler que cela rajoute vraiment beaucoup d'incertitude dans un contexte où la différence observée est modeste et inférieure à la MCID. C'est vraiment une remarque pour essayer de traduire l'impact de ces biais.

Ensuite, ma question. Comment ne pas s'inquiéter des effets long-terme des ARIA, même asymptomatiques, à moyen terme ? Parce que, sauf erreur, les ARIA, les œdèmes cérébraux, les hémorragies d'une manière générale, sont susceptibles d'accélérer un déclin cognitif. Et, pour l'instant, il me semble que l'on a vraiment très peu d'informations sur les conséquences long-termes de ce médicament.

M. Le Pr SOMME.- Je n'aurais pas de réponse à apporter à votre question parce que j'ai posé la même.

M. RAFIK, pour l'ANSM.- Pour préciser, c'est un risque qui est potentiel et qui va être suivi à travers la pharmacovigilance. Mais les effets à long-terme des ARIA font partie des inconnus, en réalité.

M^{me} le Docteur LOCHER, membre de la CT.- Merci.

M. LEVY.- Et, simplement, un élément d'information. Sur l'étude Graduate 1 et 2 avec gantenerumab, qui est un anti-amyloïde très proche du traitement actuel, il y a eu une surveillance sur 24 mois des ARIA, qui a montré qu'il n'y avait actuellement pas de conséquences cliniques délétères de ces ARIA à vingt quatre mois dans cette étude, pas avec le même anticorps monoclonal, mais avec un anticorps de la même classe.

M. Le Pr SOMME.- Et pour préciser, Monsieur Lévy, pouvez-vous nous dire si les neurofilaments étaient également pointés dans gantenerumab ou pas ?

M. LEVY.- Je ne sais pas.

M. Le Pr SOMME.- D'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert Trinh Duc ?

M. le Pr TRINH DUC, membre de la CT.- D'abord, Alexandre, merci beaucoup d'avoir donné la position de la France. Je crois que c'était très important. J'espère que les associations de patients savent que la France, sur ce rapport bénéfice/risque, a considéré que le B/R était négatif. Je crois que c'est important. En tout cas, c'est à enregistrer. Fatiha représente les associations de patients. J'espère qu'elle pourra se faire la porte-parole. Je crois que c'est un point majeur.

Ma première, et la seule question, d'ailleurs, est pour Monsieur Lévy. On a parlé, tout à l'heure, de la connaissance de la présence du gène ApoE4, qui est présent, en tout cas dans Clarity, dans 70 % des cas, plus les patients qui prendraient les anticoagulants, or l'on sait que les personnes âgées seront sous anticoagulants dans une bonne proportion, cela fait que la

population cible qui relèverait de cette indication-là est quand même assez limitée. Comment avez-vous prévu de gérer les inquiétudes des familles, quand vous allez leur annoncer que leur patient présente cet ApoE4 ? Avec la connotation que cela peut avoir pour eux.

M. LEVY.- Merci. Il faut bien distinguer l'hétérozygotie de l'homozygotie. L'homozygotie qui dans l'AMM européenne, ne permet pas l'éligibilité, c'est 10 à 15 % des patients. L'hétérozygotie, c'est 45 à 55 % des patients. Ceux-là restent inclus. Ce qui veut dire que plus de 90 % des patients ne sont pas exclus, environ 85 à 90 % des patients ne sont pas exclus sur la base du gène ApoE4. Je crois que c'est un point important. Et, de mon point de vue, il n'y a pas à exclure les hétérozygotes ApoE4, pour plusieurs raisons. D'abord, parce que l'efficacité du traitement est égale à celle des sujets non porteurs du tout d'un allèle E4. Que les effets secondaires symptomatiques ne sont pas plus importants dans cette population que chez les non porteurs. Et qu'ils représentent, de plus, plus de la moitié des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Donc, sur la base de ces raisons, il n'y a pas de raison d'exclure les hétérozygotes, me semble-t-il, de l'indication.

Cela étant, sur le portage du gène, je crois que ce qui me semble très important, c'est que ces facteurs de risque existent, que nous le voulions ou pas, ce sont les facteurs de risque génétiques. Ils existent, ils sont connus. Et chacun est porteur d'un allèle 2, 3 ou 4, vous ne le savez pas. Le point essentiel, me semble-t-il, c'est que, quand on va commencer, à discuter, éventuellement, l'entrée dans une fast track, c'est-à-dire dans la partie qui va de la consultation jusqu'à, éventuellement, la discussion avec le patient, il y a, à mon avis, une information à donner préalablement à tout prélèvement. De toute façon, c'est obligatoire, on ne fait pas de prélèvement génétique sans approbation du patient. Et donc, à ce moment-là, il y a quand même une information qui peut être donnée. Et, comme cela a été rappelé, ce sont des patients qui ont des formes débutantes de la maladie, qui sont en mesure de donner leur opinion sur les conséquences potentielles du fait de faire un prélèvement génétique ou pas.

Donc, il ne s'agit pas de faire un prélèvement génétique chez des gens qui n'ont pas donné leur approbation préalable et, ensuite, de les informer d'un risque génétique. Il s'agit de présenter l'existence de ce risque génétique, de ses conséquences potentielles, positives aussi, parce qu'avoir une homozygotie, c'est aussi augmenter le risque d'hémorragie et diminuer le risque d'efficacité du traitement. Donc, il y a une information qui doit être donnée préalablement à toute discussion sur l'éligibilité des patients. L'information doit être donnée très en amont pour résumer.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Matthieu Roustit ?

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Merci beaucoup. C'était plus une remarque sur les données que l'on attend, notamment, en France. Aujourd'hui, il est vrai que l'on a commencé en disant que c'est un dossier très complexe. Malheureusement, sur le plan scientifique, je ne le trouve pas très complexe. Il est complexe du fait du parcours tumultueux qu'a conduit à l'AMM et cela a été rappelé par Monsieur Moreau. Évidemment, aussi, du fait des attentes

très fortes des patients. Mais il est vrai que, sur tout ce que l'on a dit aujourd'hui, on voit que l'on a des données qui ne sont absolument pas convaincantes sur le plan de l'efficacité. On a, quand même, des craintes sur ce risque d'ARIA. La FDA, d'ailleurs, a mis en réévaluation ces médicaments à la suite de nombreuses notifications. Et encore, on sait que la pharmacovigilance va probablement avoir beaucoup de mal à faire remonter des ARIA, si le suivi IRM, déjà très lourd, est insuffisant.

Donc, ma question était, on a parlé d'un registre pour évaluer à long terme l'évaluation du bénéfice-risque, comment s'attend-on, sur des données observationnelles, à avoir un niveau de preuve suffisamment convaincant, si jamais l'on autorise ce traitement, pour pouvoir apprécier ce bénéfice-risque à long terme ? Notamment, aussi, en gardant en tête les effets sur le long terme des ARIA, on a déjà évoqué ce point. Sachant que les patients arrêteront le traitement et que l'on aura encore plus de problèmes de comparabilité. Puisque c'est ce qui avait été proposé, je crois, par le réseau des centres mémoire.

M. LEVY.- Puisque vous faisiez référence à ce registre national proposé par la Fédération des centres mémoire, c'est un registre, à la fois, de pharmacovigilance, mais aussi de bénéfices tirés. Ce qui veut dire que le registre est fait en tenant compte, bien sûr, des statuts différents des patients. Leur statut génétique, leur statut en termes de biologie et des biomarqueurs. De l'évaluation clinique qui se fait, cette fois-ci, avec des critères cliniques qui ne sont pas des échelles d'essai thérapeutique, mais des critères cliniques qui sont des critères cliniques pratiqués dans la vraie vie. Des données radiologiques qui seront aussi inscrites. Et, évidemment, de toutes les évolutions défavorables que l'on peut imaginer.

Donc, je pense que si le registre est fait avec un certain nombre d'items, à la fois, décrivant les caractéristiques démographiques des patients traités, les évolutions cliniques basées sur des outils, qui sont les outils que l'on utilise, cliniques et radiologiques, et des données de pharmacovigilance, on a un outil qui permet, quand même, d'évaluer le bénéfice-risque à long terme du traitement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si je peux me permettre, l'analyse des données observationnelles pose, quand même, des questions méthodologiques difficiles, l'analyse statistique. Qui est en charge de l'analyse de ces données ? Et, notamment, qui finance ce registre ? Comment s'assurer de l'indépendance de ces résultats et de la qualité des analyses fournies ? Pour tenir compte des biais qui sont liés à la nature observationnelle des données.

M. LEVY.- Je ne peux pas vous répondre maintenant, puisqu'évidemment, la Fédération des centres mémoire se prépare dans l'hypothèse d'une éventuelle autorisation, elle se prépare en ayant créé ce registre. Le registre, je vous l'ai dit, peut aller à la banque nationale Alzheimer, qui est gérée par les ARS. Et, à ce moment-là, je pense que la discussion aurait lieu plutôt à cet échelon-là, au moins. Mais, évidemment, il y a une discussion à avoir sur comment, qui *(inaudible 00 :31 :37 enregistrement 2)*.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Parce qu'aucun autre essai n'est prévu pour ce médicament ? Aucun autre essai randomisé planifié ou en cours ?

M. RAFIK, pour l'ANSM.- Il y a un essai en ouvert et un essai en pré-clinique, au stade pré-clinique.

M. LEVY.- Il y a un essai en présymptomatique, c'est clair. Mais sur la même population de patients, je ne sais pas. À ma connaissance...

M. Le Pr COCHAT, Président.- La fédération des centres mémoire nous avait envoyé ces documents en amont.

M. Le Pr SOMME.- Le problème, à mon avis, pour répondre à la question de Monsieur Roustit, c'est que l'on n'arrivera pas à déterminer le rapport bénéfice/risque à partir d'un registre. On pourra éventuellement améliorer la performance du risque. Mais le bénéfice, par contre, restera complètement incertain. On ne pourra pas, à partir des données du registre, analyser le bénéfice. Donc, on reste avec notre problème d'incertitude sur le rapport bénéfice/risque à partir d'un registre. Donc, je plaiderais plutôt pour de nouvelles études randomisées contrôlées, je l'ai dit. Cela étant, si jamais l'on devait aller dans une autre direction, il reste des études pragmatiques. Mais, de la même façon que ce que vient de dire Madame Chevret, il faut que ce soit méthodologiquement déposé avant pour que l'on puisse être dans de bonnes conditions pour pouvoir, à nouveau, quand même, documenter ce bénéfice. Parce que, pour avoir le rapport bénéfice/risque, il faut quand même que l'on ait, à un moment ou à un autre, une meilleure idée du bénéfice.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Monsieur Clanet ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de la qualité des présentations et de la discussion. Le labo dit beaucoup de choses, mais je voudrais revenir sur un point sur le parcours de soins de ces patients et, en particulier, revenir au début du parcours de soins. Je rappelle que, dans le plan maladie neurodégénérative, il y a une dizaine d'années, on avait réussi à se mettre d'accord, avec les médecins généralistes, sur l'approche du diagnostic qui reste toujours assez difficile, même si elle s'est améliorée. En particulier, il avait été souligné, par tout le monde, qu'il était indispensable de faire le diagnostic au bon moment et non pas de mettre en place un diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Or, je trouve que, l'introduction d'un nouveau traitement, surtout chez ces patients-là, change complètement le paradigme. Et l'on risque de se retrouver à mettre en place, et Richard Lévy en a parlé tout à l'heure, la possibilité d'un dépistage de la maladie Alzheimer. C'est mon premier point. Et donc, j'entendrai ce que vous voulez répondre là-dessus.

Deuxième chose, il y a des tests biologiques qui sont associés. Et, dans les recommandations qui sont faites par les centres mémoire, on parle également de la possibilité d'utiliser les tests biologiques sanguins qui, à l'heure actuelle, posent encore un problème de validité.

Autrement dit, ma question est plus générale, les tests biologiques ont-ils été évalués par la HAS ? Puisqu'il y a clairement, là, des tests compagnons ? Voilà mes deux questions.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Côté HAS, effectivement, on a demandé au service d'évaluation des actes professionnels. Il y a bien eu le fabricant du test génotype ApoE4, dont j'ai oublié le libellé, qui avait déposé un dossier, mais qui, à ce jour, a été considéré comme non recevable. Et donc, à ce stade, il n'est pas planifié au programme de travail 2023, compte tenu du fait qu'il manquait un document administratif. Le second point, compte tenu du fait que le LEQEMBI est en cours d'évaluation chez nous, de ce fait, ils attendent la fin de notre évaluation pour voir la recevabilité, ou non, de ce dossier et l'évaluer par la suite. Mais à ce stade, on n'en a pas.

M. Le Pr SOMME.- Pour ce qui est du dépistage, je pense que ce serait catastrophique parce qu'en l'occurrence, on arriverait, probablement, à une sorte de prophétie autoréalisatrice parce que le stress chronique est, quand même, aussi, un élément de détérioration cognitive. Donc, je ne plaide pas pour un dépistage systématique et, encore moins, génétique, du risque de cette pathologie. Pour ce qui me concerne, je n'ai absolument pas envie de savoir si je suis ApoE ε4 ou pas.

M. LEVY.- Je pense que la question du Professeur Clanet portait aussi sur les dosages plasmatiques des marqueurs de la maladie d'Alzheimer. Je pense, principalement, que la question devait porter sur la protéine Tau p17, qui est, maintenant, proposée en prise de sang dans plusieurs centres, avec un double seuil. Et les patients qui sont au-dessus d'un seuil ou en dessous d'un seuil sont clairement équivalents à ceux qui ont une positivité à la ponction lombaire. Ceux qui sont sous ce seuil sont clairement équivalents à ceux qui ont une négativité à la ponction lombaire. Et ceux qui sont entre les deux seuils sont des patients qui devront avoir une ponction lombaire.

Donc, en gros, l'idée, c'est qu'avec un prélèvement plasmatique, on allège considérablement le poids de la démarche diagnostique, puisque l'on évite à une très grande majorité de patients d'avoir une ponction lombaire. Ce qui est un point essentiel pour favoriser les *(inaudible 00:37:43 enregistrement 2)* dans ce type de traitement.

Cela étant, avec le maillage des consultations mémoire sur l'ensemble de la France, les consultations de proximité, de territoire et les CMRR, je crois que l'on arrive, maintenant, à avoir des patients qui arrivent dans nos centres à des phases relativement plus précoces qu'auparavant. Donc, ces patients sont vus et je pense, notamment, à nos centres CMRR, on voit ces patients qui sont dans des phases très, très précoces de la maladie.

Cela étant, bien sûr, la jonction est-elle à faire avec les médecins généralistes ? Évidemment, comme l'a dit mon collègue Dominique Somme, il n'y a aucune raison de préconiser, en dépistage généralisé du facteur de risque génétique des maladies. Cela me paraît complètement inapproprié.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Une toute dernière question de Thierry Facon ?

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Merci, Pierre. Oui, deux très courtes questions. Une sur l'objectif principal de l'étude, le fameux CBR-SD, les experts envisagent-ils de se « séparer » de ce critère à un moment donné ? Parce que l'on lit sur ce critère-là des choses très différentes. On dit que c'est validé. On dit que ce n'est cliniquement pas utilisé. On dit que cela a été autorisé par les agences de régulation. Et, finalement, Richard Lévy dit que si on s'adresse à des Alzheimer débutants, on ne doit pas travailler sur 18 points, mais plutôt sur 5. Et donc, pour des gens qui sont non-experts, on est perdu avec cela et, parmi beaucoup de sources de confusion de ces résultats, cela en est une.

Et ce que je dis porte peut-être plus pour des essais à venir. Parce que tant que l'on reste collés à des critères de ce type-là ou au recours à des échelles d'autonomie variable, on peut rencontrer des difficultés à se faire une opinion sur l'efficacité d'un médicament de maladie d'Alzheimer. C'était mon premier point.

Ma deuxième question est pour les experts et pour l'ANSM. Il est fait mention, dans le rapport de Richard Lévy, du donanemab. Dans mon souvenir, du moins, l'information que j'ai, c'est qu'en mars de cette année, le donanemab n'a pas été accepté par l'EMA. Mais, dans le rapport de Richard Lévy, il y a l'idée qu'il aurait reçu, finalement, une opinion plus positive récemment. Je ne sais pas, mais je dis cela parce que cela remet aussi les choses dans la dynamique de recherche. La discussion que l'on a aujourd'hui sur le lécanémab risque-t-elle de se répliquer, d'une certaine façon, dans un terme relativement court, avec le donanemab ?

M. Le Pr SOMME.- Je ne sais pas dans quel sens répondre aux questions. La deuxième partie de la question me paraît plus simple à répondre que la première. Il y a, effectivement, eu un avis positif récent. Mais, peut-être, Monsieur Moreau peut-il répondre de façon plus précise.

M. MOREAU, pour l'ANSM.- La différence est que nous n'étions pas rapporteurs pour celui-là. Mais l'ensemble des discussions qui ont conduit à un comité agité pour le lécanémab ont été les mêmes pour le donanemab. Tout d'abord, un avis négatif, puis, après appel, un avis positif, avec, plus ou moins, un RCP qui sera équivalent. Et je pense que la Commission européenne a libéré l'AMM. Normalement, il y a un délai de deux mois. Je pense que, oui, maintenant. Il y a, en tout cas, eu une opinion positive du CHMP pour le donanemab.

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

M. Le Pr SOMME.- Si vous me permettez de répondre à la question de Monsieur Facon, je pense qu'il est difficile de choisir une échelle, en réalité. Toutes les échelles ont été critiquées dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer. Donc, la question est pourquoi pas celle-là ? En réalité, l'avantage de celle-là est qu'elle mixe des données cognitives et des données d'interdépendance. Et c'est un point important, parce que cette maladie n'est pas qu'une

maladie cognitive et donc, avoir uniquement une évaluation cognitive du devenir serait une erreur. Donc, je pense qu'il est intéressant d'avoir une échelle qui mixe les deux.

Cela étant, je pense qu'il n'y a pas d'échelle qui échappe vraiment aux critiques. Pour ma part, je ne suis pas forcément contre d'utiliser la CBR-SD. Par contre, je pense, quand même, malgré ce qu'a dit Monsieur Lévy, et, là-dessus, on ne va pas pouvoir tomber d'accord, je pense que le seuil minimal des différences cliniquement importantes, on doit en tenir compte pour juger, en réalité, de l'évolution sur cette échelle. Mais je n'aurais pas tendance à, forcément, encore changer, parce que l'on a déjà changé plusieurs fois de type d'échelle sur l'évolution. Et il me semble que celle-là n'est pas si loin que cela d'avoir une certaine pertinence.

Je finirais, également, parce que cela a été souligné par Madame Chevret, l'hypothèse amyloïde peut-elle, ou pas, être remise en question ? Je pense qu'il y a certains auteurs qui la questionnent. En tout cas, et je le disais dans mon rapport et je ne l'ai pas redit à l'oral, à 90 ans et plus, quand la pathologie amyloïde est présente, elle n'est pas nécessairement responsable de l'ensemble de l'évolution. Et cela pose une question, parce que la moyenne d'âge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sur l'assurance maladie, est de 86 ans.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Je vous remercie toutes et tous parce que je trouve que l'on a eu une session de très grande qualité, des experts très compétents. Merci à l'ANSM, aussi. J'ai trouvé que cette session était intéressante. À présent, on va discuter entre nous, donc je vous remercie et je vous souhaite une bonne fin de journée. Merci à vous deux et à l'ANSM. Au revoir.

M. LEVY. - Merci beaucoup. Au revoir.

M. Le Pr SOMME. - Merci. Au revoir.

(M. Somme et M. Levy quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président. - Il est vrai que c'était une discussion très intéressante, avec des topos de très bon niveau. Merci à tous et à notre cheffe de projet, aussi, pour sa présentation qui était très complète. Avez-vous des compléments de discussion que vous souhaitez aborder ? Patrick ?

M. SEMENZATO, pour la HAS. - Bonjour à tous. Je voulais insister ou, en tout cas, questionner la commission sur l'intérêt de santé publique pour ce médicament. Et je me demande s'il n'est pas négatif, en réalité, au vu de ce que j'entends. À savoir une quantité d'effets qui est très, très discutable, dans une population sélectionnée avec de l'attrition. Une reproductivité des résultats dans la vraie vie qui n'est pas assurée, avec des patients qui auront plus de comorbidité, potentiellement plus âgés. Un risque d'effet indésirable qui, sans être pessimiste, risque d'être plus péjoratif parce que l'on sait bien que, dans la vraie vie, parce qu'il y a des comorbidités, parce que la prise en charge n'est pas forcément optimale, parce que les gens habitent plus loin, parce que les gens ne peuvent pas se déplacer, etc., c'est plus compliqué. Et, enfin, des conditions de suivi qui me paraissent, quand même très, très, très

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – LEQEMBI (trouble cognitif léger et démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante)) (CT_AP-460) – EISAI SAS
Examen – Inscription – LEQEMBI 100 mg/ml (lécanémab) (CT-21412) – EISAI SAS

compliquées à mettre en œuvre. C'est pour cela que je vous pose la question de l'ISP parce que, quand on rédigera l'avis, il faudra documenter ce critère-là. Et il me semble que la question est légitime.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, je suis d'accord sur ce point, Patrick. J'avais posé la question au bureau aussi. Je suis assez d'accord que l'on peut se poser la question d'un ISP négatif, mais on verra ce que disent les votes. J'avais, quand même, une ultime question à poser. Finalement, parce que tu l'as mentionné quand même, tu as mentionné qu'il existait une décélération de la dégradation. Cela pourrait être un élément à valoriser sur le plan méthodologique, comment interprètes-tu cette décélération de la dégradation ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Ce n'est pas méthodologique, je pense. J'ai deux choses à dire. La première, c'est que, dans tout essai, on apprend aux élèves qu'il y a une variabilité inhérente aux données biologiques, aux données humaines, à la médecine, et l'évolution des malades est hétérogène, nécessairement. Je vous l'ai dit, on l'a vu dans le calcul d'effectifs, l'écart-type, qui était supposé autour de la moyenne, était de 2 sur cette échelle. Donc, selon moi, l'essai vise à essayer de capturer du signal et de le distinguer du bruit, le bruit généré par les données. À partir de quand le signal est-il au-delà du simple bruit ?

Le constat que je vois, c'est qu'effectivement, il y a un petit signal, qui a l'air, effectivement, au-delà du bruit. Mais, selon moi, c'est lié au fait que l'essai est très puissant. Il y a eu un calcul de fait de 90 % d'être en mesure de démontrer s'il y a une différence de 0,373 entre les bras de la détectée. On devrait inclure 1 566 sujets, il y en a eu 1 795. Vous voyez, on est quand même, là, avec une grosse loupe pour voir un effet, qui dépasserait la variabilité naturelle de l'évolution de la maladie. L'expert, je crois que c'est le premier qui l'a mis en avant, en disant « c'est robuste, on trouve cela sur tous les critères ». Je me dis qu'effectivement, on est très puissant, on a une grosse loupe pour voir des toutes petites effets, il y a peut-être un signal. Mais il est tellement faible.

Et, surtout, je l'ai rappelé en calculant des numbers needed to harm, d'un côté, on a un bénéfice qui est très faible, même s'il est, admettons, réel et que c'est un signal de toute petite amélioration. Et de l'autre côté, on a un risque d'événements, d'œdèmes et d'hémorragie qui me semble important. Puisque, même si vous prenez la sous-population des hétérozygotes, tous les 12 malades, on va avoir un événement.

Enfin, pour revenir sur l'effet, je pense que c'est quelque chose que j'ai mal rendu, mais l'échelle, vous l'avez vu, il y a six domaines. Chacun est coté de 0, 0,5, 1, 2, 3. Je ne sais pas si vous regardez l'échelle, mais je suis sûre que, le vendredi soir, je ne suis pas au top. Peut-être, même, le mercredi soir, après une journée de Zoom. Je pense qu'il y a des biais cognitifs, sans jeu de mots, dans l'évaluation de ce dossier, c'est un peu ce qu'a dit Mathieu Roustit, qui me posent problème. Je trouve que l'on se laisse prendre par le fait que l'on est tous candidats potentiels à cette maladie. Moi plus que vous, parce que je suis plus âgée. On a tous, dans nos proches, au premier degré, au deuxième degré, au troisième degré, à mon avis, quelqu'un qui a cette maladie ou qui l'a eue ou qui l'aura. Et donc, je pense que l'on est immergé de biais

cognitifs et que l'on n'arrive pas à l'évaluer de manière, c'est ce qu'a dit Mathieu, claire, en se reposant sur les données et le bénéfice pour le patient, pour la population des malades.

Et, quand on voit ce signal très faible, vu avec une grosse loupe, sur des critères qui sont des scores, quand même, d'appréciation pas si simples, avec un biais d'attrition, et, comme l'a rappelé la personne de l'ANSM, quand on corrige, avec d'autres méthodes STAT, l'analyse des données, on se retrouve avec un effet qui est diminué et, dans certains scénarios, de moitié, tout cela pose question. Et je persiste à juger que le service minimal rendu, je ne vois pas où il est, en réalité. Je ne vois pas où il est pour les patients. Et, encore une fois, ce n'est pas de la méthode. C'est, globalement, pour la population des malades qui ont l'Alzheimer, où est le bénéfice à leur faire croire.

Et je voudrais reprendre ce qu'on dit, en entrée de jeu, les associations. Je suis tout à fait consciente que les gens ont envie d'espoir. Mais j'aurais l'impression d'être un charlatan à leur vendre ce produit pour régler ce problème de cette maladie. Mais c'est mon opinion personnelle.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT. - Si je peux me permettre de compléter la réponse, il y a même un vrai problème éthique, je trouve, qui a été rapidement soulevé, à designer un essai de cette nature. Puisque si l'on met une différence cliniquement pertinente à 1 ou 2 selon la population, cela veut dire que, sciemment, on était parti pour un effet trois à six fois inférieur à ce qui est nécessaire pour avoir un bénéfice clinique tangible. Tout cela parce que l'on connaissait, il y a eu d'autres médicaments de cette famille...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Oui et il faut rappeler que l'essai de phase II, Pierre ou la cheffe de projet l'a rappelé, l'essai de phase II qui a précédé cet essai de phase III, d'ailleurs, ils disent phase IIb, je me demande pourquoi, il était négatif. C'est-à-dire qu'ils avaient fait un essai bayésien, avec un calcul d'effectifs qui est un peu olé olé, avec un critère pour montrer une probabilité d'efficacité au-delà d'un certain seuil, qui n'a pas été atteint. Et cela est un peu mis sous le tapis aussi. Donc, quand on dit qu'on a un seul essai, oui. Mais on a, quand même, un autre essai qui était négatif et qui a, sûrement, conduit aussi à designer cette étude avec une hypothèse aussi faible.

Mais ce n'est pas le premier protocole où l'on se demande comment il est possible qu'éthiquement, il soit conduit. Comme vient de le dire Mathieu, c'est ce que j'avais indiqué, dans mon rapport, dès le départ, je ne comprends pas que l'on puisse faire un essai avec, dès le départ, une variation moyenne qui soit si faible par rapport à ce qu'on sait être pertinent sur cette échelle.

M. Le Pr COCHAT, Président. - OK. Un tout dernier commentaire de Michel, puis nous passerons au vote.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Dans une discussion éthique, et cela ne préjuge pas de mon opinion, il faut toujours un avocat du diable, qui va prendre des argumentaires qui sont des

argumentaires un tout petit peu différents. Le premier, je ferai référence à mon expérience personnelle, non pas dans cette maladie, mais dans une autre maladie, qui est la sclérose en plaques, qui est d'ailleurs citée dans l'un des rapports dans lesquels, au début des traitements, en particulier, par l'interféron, nous nous sommes trouvés dans une situation qui était assez comparable, avec des résultats sur les études fonctionnelles et sur les dégradations fonctionnelles qui étaient d'un même ordre d'idées. La seule différence qu'il y avait, mais je pense qu'elle est importante, c'est, effectivement, qu'il y avait aussi des poussées. Et que, par conséquent, l'effet sur les poussées venait conforter un petit peu, alors que l'on sait très bien que la corrélation n'est quand même pas très évidente, mais venait conforter un petit peu les résultats qui apparaissaient sur les études fonctionnelles.

La deuxième chose que je voudrais dire, c'est que, dans le cadre de cet effet, qui est réel, je ne dirais pas robuste, mais il est réel, comme vous avez pu le remarquer, je ferais une analyse comparée pour dire que, dans d'autres pathologies, en particulier dans le cancer, sur des résultats qui sont extrêmement faibles, ou des améliorations qui sont marginales, il nous est arrivé de prendre un certain nombre de médicaments.

Et le troisième point sur lequel je voudrais attirer l'attention, mais sur lequel l'attention de tout le monde a été attirée, c'est qu'en réalité, la collectivité Alzheimer attend un médicament qui est un peu pour le médicament et beaucoup pour le parcours de soins. Parce qu'ils ont le sentiment que lorsque l'on commence à s'intéresser à rendre une maladie organique, jusqu'à présent, désolé, mais la maladie d'Alzheimer est avant tout une maladie d'accompagnement, une maladie de médico-social, et elle devient médicale et donc, ils ont l'impression que, quand on s'en y intéresse comme cela, on améliore le parcours de soins. Et je rappelle qu'actuellement, il y a autour de la collectivité d'Alzheimer, vis-à-vis des pouvoirs publics, une impression, après les plans d'Alzheimer, d'être laissé à l'abandon. Et je pense que l'association d'ailleurs l'a précisé. Cela étant, cela ne préjuge pas de mon opinion et de mon vote. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci, Michel. Un dernier commentaire ?

Une cheffe de projet pour la HAS. - Vraiment un ultime point pour rester sur les données, parce que cela a été abordé très succinctement. Notamment, sur ces fameux critères de jugement secondaire exploratoire où l'expert a dit qu'ils vont tous dans le même sens. Et la qualité de vie a été, notamment abordée, par notre expert avec des différences abordées de 38 % à 58 % dans le rapport. J'attire votre attention sur le fait qu'il s'agit de différences relatives. Sur la diapositive, les données numériques ont l'air d'aller toutes dans le même sens pour un effet supérieur du lécanémab versus le placebo. Néanmoins, vous voyez les échelles de qualité de vie, donc trois échelles et le fardeau, des échelles qui vont de 52 à 100 points. Vous voyez les différences moyennes ayant été abordées entre les groupes, qui sont minimales, allant de 0,535 à 2,017, à l'issue des 18 mois. On voulait simplement révoquer ces résultats-là qui, en l'occurrence, n'ont pas été précisés dans le document préparatoire, puisqu'ils sont exploratoires, mais qui ont été soulevés par l'expert.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Et ils ne sont pas tous dans le même sens ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, parce qu'il y a des études pour lesquelles 0 signifie une dégradation et 100, par exemple, une amélioration et d'autres où c'est l'inverse, pour certaines.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Je propose de passer au vote. On va voter le droit commun, d'abord, et j'insiste sur l'ISP compte tenu des commentaires qu'il y a eu dessus. Ensuite, l'accès précoce. Peut-on remonter les quatre critères de l'accès précoce ?

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- ISP négatif est donc une possibilité de vote, Pierre ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est une possibilité de vote, tout à fait. Ce n'est pas un vote fréquent, mais cela nous est déjà arrivé.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On fait tout le vote droit commun, puis les quatre critères de l'AP ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on vote tout le droit commun et, ensuite, les quatre critères de l'AP.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Donc, on fait le droit commun, SMR, ASMR, ISP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Concernant l'ISP, j'ai 13 voix contre l'ISP. Pour le SMR, j'ai 14 voix pour insuffisant et 5 voix pour faible. Et pour le niveau d'ASMR, 20 voix pour le niveau V. C'est un SMR insuffisant.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Stéphanie, pour l'ISP, tu as dit 20 voix contre l'ISP, mais il me semble qu'il y avait des votes négatifs.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Il y avait 13 et 7.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Donc, pas d'ISP. Donc, il faudra le distinguer dans...

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Dans le tableau, oui. Pas de souci.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Merci. Et l'on vote, à présent, l'accès précoce, les quatre critères.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on vote quand même, même s'il y a un SMR insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Concernant le premier critère, 20 voix pour. Concernant le deuxième critère, 20 voix pour. Concernant le troisième critère, 19 voix contre et 1 voix pour. Et concernant le quatrième critère, 18 voix contre et 2 voix pour.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Donc, refus de l'AP.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pierre, dans le projet d'avis, peut-on faire apparaître que la France, comme 14 pays, s'était positionnée de manière négative sur le rapport bénéfice-risque ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne suis pas sûr.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On ne le fait pas habituellement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne le fait pas. C'est plus dans les prérogatives de...

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- C'est parce que c'est rare, mais, en l'occurrence, je crois que cela conforterait encore plus la position. Cela montrerait que...

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela figurera dans la transcription. Il l'a dit.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, voilà, ce sera dans la transcription. Il l'a dit.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je pense que cela suffit. Oui. Très bien, merci.