

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

donanémab

KISUNLA,

solution à diluer pour perfusion

Inscription : primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 6 mai 2026

→ Maladie d'Alzheimer

→ Adulte

→ Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans l'indication suivante : « Le donanémab est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un diagnostic clinique de troubles neurocognitifs mineurs et de troubles neurocognitifs majeurs à un stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce), hétérozygotes ou non-porteurs de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE ε4) avec une pathologie amyloïde confirmée (voir rubrique 4.4 du RCP). »

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du donanémab par rapport au placebo au cours d'analyses post-hoc exploratoires dans la population AMM concernée dans une étude de phase III, randomisée en double-aveugle avec une quantité d'effet modeste considérée comme non cliniquement pertinente :
 - sur le critère de jugement principal de variation sur le score combiné cognitif et fonctionnel iADRS à 76 semaines (critère de jugement principal développé par l'industriel dont le recul réglementaire est limité selon l'EPAR et non utilisé en pratique clinique) : différence moyenne ajustée entre les deux groupes de 2,92 (IC_{95%} = [1,5 ; 4,3] ; $p < 0,001$) dans la population mITT globale ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et élevé (prévue au protocole) ; des résultats de même ordre ont été suggérés dans la sous-population retenue pour l'AMM excluant les patients ApoE4 porteurs homozygotes (analyse exploratoire post-hoc) ;
 - sur les critères de jugement secondaires cliniques hiérarchisés, et notamment l'échelle cognitive et fonctionnelle CDR-SB (critère d'évaluation établi), évalués à 76 semaines avec des résultats de même ordre ;

mais prenant en compte :

- les limites méthodologiques associées à cette étude (hypothèses statistiques formulées, modification du critère de jugement principal, pourcentage important de données manquantes, biais de sélection, hétérogénéité de la population, incertitudes sur la transposabilité des données) ;
- les données comparatives robustes d'efficacité limitées à 76 semaines et par conséquent les incertitudes sur l'efficacité à long terme ;

	– l'absence de démonstration formelle d'une corrélation entre les effets pharmacodynamiques du donanémab en termes de réduction de la charge amyloïde (TEP) et l'évolution clinique cognitive et fonctionnelle avec une dissociation importante entre les effets observés sur les échelles fonctionnelles et/ou cognitives et l'effet observé sur les dépôts amyloïdes ; – l'absence de démonstration d'un effet du donanémab sur la modification du cours de la maladie ; – le profil de tolérance du donanémab et ses risques importants identifiés associés (ARIA-E de type œdème cérébral vasogénique, ARIA-H de type microhémorragie cérébrale et sidérose superficielle, hémorragie intracérébrale > 1 cm de diamètre) imposant des mesures de précautions strictes ; – la modification radicale du parcours de soins et de l'organisation des soins associée à ces mesures de précautions, avec une mise en œuvre fortement contraignante et dont la faisabilité est problématique dans l'organisation sanitaire actuelle (qu'il s'agisse de la réalisation de l'enquête génétique et génotypage, avec ses corollaires éthiques pour les malades et leurs ascendants, ou de la réalisation fréquente d'IRM prévue dans le plan de gestion de risques (PGR) pour la gestion des ARIA) ; – l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie dans une maladie chronique d'évolution progressive, qui engage à terme le pronostic fonctionnel des patients et dont les répercussions familiales et sociales sont considérables ; – et malgré un besoin médical insuffisamment couvert dans cette maladie ; KISUNLA (donanémab) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.
Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	9
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	9
2.2 Prise en charge actuelle	11
2.2.1 Prise en charge médicamenteuse	11
2.2.2 Prise en charge non médicamenteuse	14
2.3 Couverture du besoin médical	15
3. Synthèse des données	16
3.1 Données disponibles	16
3.2 Synthèse des données d'efficacité	18
3.2.1 Etude TBZ-ALZ 2 ²⁹	18
3.3 Profil de tolérance	30
3.3.1 Données issues des études cliniques	30
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques	35
3.3.3 Données issues du PSUR	36
3.3.4 Données issues du RCP	36
3.4 Synthèse des données d'utilisation	39
3.5 Modification du parcours de soins	39
3.6 Programme d'études	42
4. Discussion	42
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	48
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	48
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	49
5.3 Service Médical Rendu	49
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	51
5.5 Population cible	51
5.6 Demande de données	51
5.7 Autres recommandations de la Commission	51
6. Annexes	52
6.1 Récapitulatif des principaux éléments ayant conduit à l'obtention de l'AMM de KISUNLA (donanémab) – source : EPAR de KISUNLA (donanémab)	52
6.1.1 Première demande d'AMM dans l'indication dans le traitement des patients adultes ayant un diagnostic clinique de troubles cognitifs légers et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce) non porteurs de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE ε4) avec une pathologie amyloïde confirmée	52
6.1.2 Sollicitation du réexamen de l'avis du CHMP dans l'indication dans le traitement des patients adultes ayant un diagnostic clinique de troubles cognitifs légers et de	

	démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce) hétérozygotes ou non porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE $\epsilon 4$) avec une pathologie amyloïde confirmée	54
6.2	Schéma de gestion de l'allocation du risque alpha par la méthode graphique (Bretz et al. 2009 et 2011 ^{41,42}) – étude TBZ-ALZ 2	58

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Mai 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	L'historique de l'évaluation de l'AMM centralisée européenne de la spécialité KISUNLA (donanémab) est le suivant^{1,2,3} : – le 24 juillet 2023, le laboratoire a soumis une première demande d'AMM dans l'indication suivante : « Le donanémab est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un diagnostic clinique de troubles cognitifs légers et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce) avec une pathologie amyloïde confirmée. » Au cours de la procédure, l'indication initialement large a successivement été restreinte afin d'exclure les patients homozygotes pour l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE ε4), puis finalement restreinte aux seuls patients non porteurs de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE ε4), les patients ayant une ou deux copies du gène étant à haut risque de développer des EI sévères avec des médicaments de même mécanisme d'action ; – le 27 mars 2025, un avis négatif a été rendu par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) ; en effet, sur la base de l'examen par le CHMP des données relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité de KISUNLA (donanémab) dans l'indication proposée : « patients adultes présentant un trouble cognitif léger ou une démence légère due à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer précoce) qui ne sont pas porteurs de l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E (ApoE ε4) et qui présentent une pathologie amyloïde confirmée », et après avoir examiné l'ensemble des données disponibles, y compris les réponses soumises par le demandeur par écrit et lors des explications orales, ainsi que les conclusions de du comité consultatif scientifique de neurologie (Scientific Advisory Group on Neurology SAG-N), et après avoir examiné l'ampleur des bénéfices et des risques, et les incertitudes associées, le CHMP a considéré, à la majorité des voix, que l'efficacité et la sécurité de KISUNLA (donanémab) n'étaient pas suffisamment démontrées et a, par conséquent, recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Le CHMP a considéré que : • l'ampleur de l'efficacité de KISUNLA (donanémab) et les incertitudes concernant son efficacité (à long terme) au-delà d'une durée maximale de traitement de 18 mois ne justifient pas les préoccupations liées à sa tolérance ; • le traitement par donanémab provoque des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) chez une proportion significative de patients traités, y compris au sein de la population cible restreinte proposée. Les conséquences cliniques peuvent être graves et potentiellement mortelles chez certains patients. Par conséquent, le CHMP a estimé que la balance bénéfice-risque de KISUNLA (donanémab) était négative. – le 10 avril 2025, le laboratoire a sollicité un réexamen de l'avis du CHMP en proposant une restriction de l'indication de KISUNLA

¹ EMA - Refusal of the marketing authorisation for Kisunla (donanemab) – 28/03/2025 : https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-kisunla-donanemab_en.pdf [accédé le 17/02/2026]

² EMA - Approval of the marketing authorisation for Kisunla (donanemab) – Re-examination leads to recommendation to approve - 25/07/2025 : https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-ga/questions-answers-approval-marketing-authorisation-kisunla-donanemab-outcome-re-examination_en.pdf [accédé le 17/02/2026]

³ EPAR de KISUNLA (donanémab) https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kisunla-epar-public-assessment-report_en.pdf [accédé le 17/02/2026]

	(donanémab) aux patients n'ayant qu'une seule copie ou aucune copie du gène ApoE4 ; à l'appui de cette demande, il a notamment fourni des analyses supplémentaires des données de l'étude pivotale qui excluaient les données de 289 patients porteurs de deux copies du gène ApoE4 (homozygotes) et présentant un risque plus élevé d'ARIA ; – le 24 juillet 2025, le CHMP a finalement conclu que les bénéfices de KISUNLA (donanémab) l'emportaient sur les risques dans cette sous-population de patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante porteurs d'une seule ou d'aucune copie du gène ApoE4 (indication faisant l'objet de la présente demande d'inscription et d'autorisation d'accès précoce post-AMM), à condition que des mesures de minimisation des risques soient mises en place pour réduire le risque d'ARIA sévère et symptomatique et surveiller les conséquences des ARIA à long terme ; il est à noter que lors de cette réévaluation, le CHMP a également considéré les contributions des patients, des soignants, des cliniciens et des organisations professionnelles, ayant partagé leurs points de vue sur les besoins non couverts des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et sur les données relatives au déclin cognitif et aux risques ; – le 24 septembre 2025, la Commission Européenne a octroyé une AMM européenne à KISUNLA (donanémab) dans le périmètre défini. Dans le cadre de l'obtention de son AMM européenne, KISUNLA (donanémab) fait l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque suivantes : – la nécessité, avant sa commercialisation, que tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire le médicament et tous les patients susceptibles de l'utiliser ont accès au/ont reçu le dossier d'information, qui doit inclure les éléments principaux convenus ; – la mise en place par chaque état membre d'un programme d'accès contrôlé visant à garantir une utilisation sûre et efficace du donanémab et prévenir toute utilisation non conforme aux termes de l'AMM ; – la mise en place de trois études PASS (Post Authorization Safety Study PASS-Registry) dans l'Union Européenne, avec des rapports d'avancement périodiques.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Le donanémab est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un diagnostic clinique de troubles neurocognitifs mineurs et de troubles neurocognitifs majeurs à un stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce), hétérozygotes ou non-porteurs de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE ε4) avec une pathologie amyloïde confirmée (voir rubrique 4.4 du RCP). » Il est à noter que le laboratoire a également sollicité une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM dans une indication superposable à celle de l'AMM. Cette demande a fait l'objet d'un refus d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 12 mars 2026.
DCI (code ATC)	donanémab (N06DX05)
Présentation concernée	KISUNLA 350 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 20 mL (CIP : 34009 551 110 1 6)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Lilly France (Exploitant)

AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 24/09/2025 L'AMM est associée à un Plan de Gestion des Risques (PGR) avec trois études PASS (Post Authorization Safety Study) à réaliser. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH) • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en neurologie et gériatrie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA) avec un accès facilité à une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) dans les meilleurs délais. Le donanémab doit être administré sous la supervision d'une équipe pluridisciplinaire formée à la détection, à la surveillance et à la prise en charge des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA, <i>Amyloid-Related Imaging Abnormalities</i>) et expérimentée dans la détection et la prise en charge des réactions liées à la perfusion. Les patients traités par donanémab doivent recevoir la carte patient et être informés des risques du donanémab. Le dépistage du statut de porteur pour l'allèle ε4 du gène ApoE doit être effectué avant l'initiation du traitement par donanémab afin d'évaluer le risque de développer une ARIA [...]. La pathologie bêta-amyloïde compatible avec la MA doit être confirmée par un test validé (par exemple par tomographie par émission de positrons [TEP], dans le liquide cébrospinal [LCS] ou tout autre méthode appropriée). Le donanémab doit être administré toutes les 4 semaines. La dose recommandée de donanémab est de 350 mg pour la première administration, 700 mg pour la deuxième et 1 050 mg pour la troisième, suivi de 1 400 mg toutes les 4 semaines. Le traitement doit être maintenu jusqu'à ce que les plaques amyloïdes soient éliminées (par exemple à 6 ou 12 mois, voir rubrique 5.1 du RCP), après confirmation par une méthode validée. La durée maximale de traitement est de 18 mois, et ne doit pas être dépassée même si la clairance des plaques n'est pas confirmée. La balance bénéfice-risque du traitement doit être réévaluée à intervalles réguliers pour chaque patient en tenant compte du taux de progression de la maladie. Chez les patients évoluant vers une maladie d'Alzheimer à un stade modéré, l'arrêt du traitement doit être envisagé avant la fin de la période maximale de 18 mois de traitement. Concernant spécifiquement la surveillance des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) pouvant apparaître sous KISUNLA (donanémab), une IRM cérébrale récente (de moins de 6 mois) doit être disponible avant d'initier le traitement par donanémab pour évaluer le risque d'ARIA préexistante. Une IRM doit également être effectuée avant la seconde administration (à 1 mois), avant la troisième administration (à 2 mois), avant la quatrième administration (à 3 mois) et avant la septième administration (à 6 mois). Une

	IRM additionnelle doit être réalisée après un an de traitement (avant la douzième administration) pour les patients présentant des facteurs de risque d'ARIA tels que les hétérozygotes pour l'allèle ε4 du gène ApoE, et/ou les patients ayant des antécédents d'ARIA plus tôt durant le traitement. À tout moment du traitement, si un patient présente des symptômes évoquant une ARIA, un examen clinique incluant une IRM doit être réalisé (voir rubrique 4.4 du RCP). Pour plus de précisions concernant la surveillance des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) et hémorragies intracérébrales ainsi que les recommandations relatives aux interruptions ou à l'arrêt du traitement chez les patients présentant ces anomalies, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique et mécanisme d'action	Il s'agit du second anticorps monoclonal de type IgG1 évalué par la Commission réduisant les plaques amyloïdes. Le donanémab a une forte affinité pour une forme modifiée de la séquence N-terminale tronquée de la protéine bêta-amyloïde (N3pE Aβ) présente dans les plaques amyloïdes cérébrales à de faibles niveaux, et n'étant pas détectée dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien. Le donanémab se lie à N3pE Aβ et aide à la clairance des plaques par phagocytose médiée par les microglies.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – aux États-Unis : KISUNLA (donanémab) a obtenu une AMM initiale dans l'indication suivante : « KISUNLA is used to treat adults with early symptomatic Alzheimer's disease (AD), which includes mild cognitive impairment (MCI) or mild dementia stage of disease » – en Europe : • Royaume-Uni : AMM obtenue en octobre 2024 ; un projet de recommandation a été rendu le 19 juin 2025 par le NICE⁴ ; l'évaluation est toujours en cours au Royaume-Uni • Espagne, Italie et Allemagne : évaluation en cours • Pays-Bas et Belgique : non pris en charge (soumission à venir) A noter également que des avis ont été rendus pour les pays suivants : – Ecosse : avis rendu le 16 janvier 2026 par le Scottish Medicines Consortium⁵ – Allemagne : avis rendu le 28 janvier 2026⁶ par l'IQWiG
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 4 mars 2026. • Date d'adoption : 18 mars 2026. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 6 mai 2026.

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11221/documents> [accédé le 11/02/2026]

⁵ <https://scottishmedicines.org.uk/media/9787/donanemab-kisunla-final-jan-2026-for-website.pdf> [accédé le 18/02/2026]

⁶ <https://www.iqwig.de/en/projects/a25-134.html> [accédé le 18/02/2026]

- Contributions de parties prenantes : Oui, contributions écrites et auditions de la Fondation Vaincre Alzheimer (FVA) et de l'Union Nationale France Alzheimer et maladies apparentées (UNFA)
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical^{7,8}

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

Dans plus de 95% des cas, les patients sont touchés par la forme tardive ou « sporadique » de la maladie d'Alzheimer, qui survient généralement après 65 ans⁹. Elle est d'origine plurifactorielle et se manifeste principalement par un syndrome amnésique, inaugural et prédominant. Dans 2 à 5% des cas, il s'agit d'une forme à début précoce de la maladie d'Alzheimer, débutant avant 65 ans. Cette forme présente une forte composante héréditaire (10% versus moins de 2% pour les formes à début tardif)¹⁰.

Les principaux facteurs de risque de MA sont l'âge avancé, l'environnement (facteurs de risque cardiovasculaires notamment) et la composante génétique avec notamment **un risque augmenté de développer une maladie d'Alzheimer en cas de présence d'au moins un allèle E4 du gène APOE codant pour l'apolipoprotéine E (APOE ε4)**. Le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est cependant actuellement pas recommandé dans le suivi clinique courant¹¹.

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

Les dépôts amyloïdes sont ainsi présents bien avant les premiers symptômes (une vingtaine d'années avant) et signent donc l'existence de lésions avant l'expression de la maladie. L'hypothèse de la « cascade amyloïde » a ainsi conduit depuis plusieurs années au développement d'immunothérapies, notamment plusieurs anticorps anti-amyloïde, avec des résultats négatifs en termes de bénéfice clinique chez des patients atteints de MA légère à modérée¹². Des développements ont par la suite été

⁷ HAS. Recommandation de bonne pratique. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : Version soumise à la validation du collège de la HAS le 25/04/07 diagnostic et prise en charge. 2011

⁸ Fédération des Centres Mémoire. Recommandations pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. 2025

⁹ Winblad B et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias : a priority for European science and society. Lancet Neurol 2016.

¹⁰ Campion D et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease : prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. Am J Hum Genet. 1999

¹¹ HAS. Parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée. 2018

¹² Panza F, Lozupone M, Logroscino G et al. A critical appraisal of amyloid-β-targeting therapies for Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2019 ; 15 :73-88

conduits à un stade plus précoce de la maladie (stade prodromal ou léger). Le lien entre la réduction de la charge amyloïde et l'absence de progression clinique de la maladie n'a pas été établi à ce jour³.

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

Le processus physiopathologique sous-jacent de la MA et sa symptomatologie clinique sont représentés par un continuum évoluant sur plusieurs années : les patients progressent d'une cognition normale vers un trouble cognitif léger dû à la MA, suivi d'une sévérité croissante de la démence liée à la MA (légère, modérée et sévère). Les stades cliniques symptomatiques sont ainsi définis par l'*Alzheimer Association Working Group* avec :

- **le trouble cognitif léger** dû à la MA qui est une phase pré-démentielle de la MA, caractérisée par l'apparition de troubles de la mémoire (amnésiques) ou d'une altération du jugement ou de la prise de décision (non amnésiques) notables, qui n'affectent pas l'indépendance fonctionnelle, ne répondent pas aux critères de la démence et pour lesquels la MA est une étiologie suspectée ;
- **le syndrome démentiel** caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives : mémoire, langage et attention, fonctions visio-spatiales, fonctions exécutives d'anticipation, d'initiation et de planification des tâches, conscience de soi et de son environnement, capacités gestuelles (ou praxies) et capacité à reconnaître les êtres vivants et les objets (ou gnosies). Ces troubles s'accompagnent d'un retentissement significatif sur les activités professionnelles et sociales du malade ; trois stades de démence sont ainsi identifiés :
 - Troubles neurocognitifs majeurs avec altération fonctionnelle légère (**stade léger**) : déclin cognitif progressif et modification fonctionnelle légère dans les activités de la vie quotidienne (AVQ) instrumentales (préparation des repas, tâches ménagères, utilisation des moyens de transport, gestion administrative/des finances, gestion des traitements médicamenteux...) et indépendance dans les AVQ de base (toilette, habillage, transferts, prise des repas préparés) ;
 - Troubles neurocognitifs majeurs avec altération fonctionnelle modérée (**stade modéré**) : déclin cognitif progressif et modification fonctionnelle modérée dans les AVQ de base nécessitant une assistance ;
 - Troubles neurocognitifs majeurs avec altération fonctionnelle sévère (**stade sévère**) : déclin cognitif progressif et modification fonctionnelle sévère avec dépendance pour les AVQ de base.

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

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

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

Épidémiologie

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences du sujet âgé. Selon une étude américaine, la prévalence du trouble cognitif léger est estimée à environ 8 à 10 % chez les adultes de 60 à 69 ans, 15 % chez les adultes de 70 à 79 ans et 25 % chez les personnes âgées de 80 à 84 ans¹³. Le rapport mondial sur la maladie d'Alzheimer indique qu'en 2018, plus de 50 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de démence¹⁴. Dans la population européenne, la prévalence de la maladie d'Alzheimer est estimée à 5,05 %¹⁵. Le nombre de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou autre démence a pu être estimé à 1 200 000 en France¹⁶.

2.2 Prise en charge actuelle

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

2.2.1 Prise en charge médicamenteuse

2.2.1.1 Spécialité LEQEMBI (lécanémab)

La spécialité LEQEMBI (lécanémab), premier anticorps anti-amyloïde évalué par la Commission, dispose d'une AMM superposable à celle de KISUNLA (donanémab) dans le traitement des patients adultes présentant un diagnostic clinique de trouble cognitif léger et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante), non porteurs ou hétérozygotes pour l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE $\epsilon 4$) et présentant une pathologie amyloïde confirmée (voir rubrique 4.4 du RCP). La Commission a évalué sa demande d'inscription au droit commun le 22 octobre 2025¹⁷ et lui a octroyé un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le périmètre de l'AMM en estimant qu'il n'avait pas sa place dans la stratégie thérapeutique compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du lécanémab par rapport au placebo au cours d'analyses post-hoc exploratoires dans la population AMM concernée dans une étude de phase III, randomisée en double-aveugle avec une quantité d'effet modeste considérée comme non cliniquement pertinente :
- sur le critère de jugement principal de variation sur l'échelle d'évaluation cognitive et fonctionnelle CDR-SB à 18 mois : différence moyenne ajustée entre les deux groupes de -0,451 [-0,669 ; -0,233] ($p < 0,00005$) dans la population ITT FAS + (prévue au protocole) ; des

¹³ Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment [RETIRED]: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan ; 90 :126-135.

¹⁴ Alzheimer's Disease International (2024) From plan to impact VII: Dementia at a crossroads. London: Alzheimer's Disease International

¹⁵ Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F et al. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*. 2017 ; 32 :523-32.

¹⁶ Santé Publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demences/donnees/#tabs> [accédé le 30/07/2025]

¹⁷ Avis de la Commission du 22 octobre 2025. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3702487/fr/legembi-lecanemab-maladie-d-alzheimer [accédé le 11/02/2026]

résultats de même ordre ont été suggérés dans la sous-population retenue pour l'AMM excluant les patients ApoE4 porteurs homozygotes (analyse exploratoire post-hoc) ;

- sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés cliniques (notamment, l'échelle cognitive ADASCog-14 et le critère composite ADCOMS) évalués à 18 mois avec des résultats de même ordre ;

mais prenant en compte :

- les limites méthodologiques associées à cette étude (hypothèses statistiques formulées, potentielle levée de l'aveugle, pourcentage important de données manquantes, biais de sélection, hétérogénéité de la population, incertitudes sur la transposabilité des données) ;
- les données comparatives robustes d'efficacité limitées à 18 mois et par conséquent les incertitudes sur l'efficacité à long terme ;
- l'absence de démonstration d'une corrélation entre les effets pharmacodynamiques du lécanémab en termes de réduction de la charge amyloïde et l'évolution clinique cognitive et fonctionnelle avec une dissociation importante entre les effets observés sur les échelles fonctionnelles et/ou cognitives et l'effet observé sur les dépôts amyloïdes ;
- l'absence de démonstration d'un effet du lécanémab sur la modification du cours de la maladie ;
- le profil de tolérance du lécanémab et ses risques importants identifiés associés (ARIA-E de type œdème cérébral vasogénique, ARIA-H de type microhémorragie cérébrale et sidérose superficielle, hémorragie intracérébrale > 1 cm de diamètre) imposant des mesures de précautions strictes ;
- la modification radicale du parcours de soins et de l'organisation des soins associée à ces mesures de précaution, avec une mise en œuvre fortement contraignante et dont la faisabilité est problématique dans l'organisation sanitaire actuelle (qu'il s'agisse de la réalisation de l'enquête génétique et génotypage, avec ses corollaires éthiques pour les malades et leurs ascendants, ou de la réalisation fréquente d'IRM prévue dans le plan de gestion de risques (PGR) pour la gestion des ARIA) ;
- les incertitudes sur le profil de tolérance à long terme avec la possible accélération de la progression de la maladie due à l'atrophie cérébrale induite par l'ARIA, risque important potentiel rapporté dans le PGR ;
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie dans une maladie chronique d'évolution progressive, qui engage à terme le pronostic fonctionnel des patients et dont les répercussions familiales et sociales sont considérables ;
- et malgré un besoin médical insuffisamment couvert dans cette maladie.

En parallèle, la spécialité LEQEMBI (lécanémab) a fait l'objet d'un refus d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 4 septembre 2025¹⁸.

2.2.1.2 Traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer

Par ailleurs, quatre spécialités médicamenteuses disposent d'une AMM dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer :

¹⁸ Décision n° 2025.0204/DC/SEM du 4 septembre 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité LEQEMBI (lécanémab). Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3644185/fr/legembi-lecanemab-maladie-d-alzheimer [accédé le 11/02/2026]

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

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

Lors des deux premières réévaluations en 2007 et 2011, la Commission avait regretté de ne pouvoir apprécier pleinement l'intérêt thérapeutique des quatre médicaments au vu des données alors disponibles. Les interrogations et questions soulevées lors de ces réévaluations concernaient : le maintien de l'effet au-delà de 1 an, la pertinence clinique des effets (évaluables essentiellement sur les symptômes cognitifs et ayant été jugés au mieux modestes et discutables) et l'impact sur le parcours des patients, les données de pharmacovigilance, le respect des modalités de prescription et d'utilisation telles que définies par la Commission en 2011¹⁹.

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

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

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

¹⁹ Devant l'absence de preuve solide démontrant l'utilité de la poursuite de ces médicaments au long cours et les risques d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses qui augmentent avec la durée d'exposition, la Commission avait proposé que, en concertation avec le patient si possible et l'aidant :

- l'opportunité de la prescription soit réévaluée après les premiers 6 mois de traitement afin de vérifier que le médicament a été efficace (objectivation d'une stabilisation voire d'un ralentissement du déclin cognitif par exemple) ou qu'il n'a pas altéré la qualité de vie du patient. La poursuite du médicament chez les patients « répondeurs » ou la substitution d'un médicament par un autre est alors envisageable.
- la poursuite du traitement au-delà de 1 an soit décidée en concertation avec l'aidant et le patient si possible, à la suite d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant médecin traitant, gériatre et neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient, et dans la mesure où l'efficacité à 1 an a été maintenue.

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

2.2.2 Prise en charge non médicamenteuse

Des interventions non pharmacologiques sont possibles.

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

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

Interventions non médicamenteuses possibles :

- Amélioration de la qualité de vie du patient (confort physique et psychique, environnement adapté). Afin de l'obtenir, des aides à domicile et un ratio soignant par patient en institution suffisants sont nécessaires.
- Prise en charge psychologique et psychiatrique du patient et de son entourage.
- Prise en charge orthophonique et neuropsychologique pour la stimulation cognitive pour ralentir la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne et prendre en charge les troubles du langage.
- Mise en place d'activités motrices (exercice physique, notamment la marche). Elle pourrait avoir un effet positif notamment sur les capacités physiques et la prévention du risque de chutes, mais aussi sur certaines mesures cognitives, d'aptitudes fonctionnelles et certains aspects du comportement.

Du fait de difficultés méthodologiques et financières, aucune de ces interventions n'a apporté clairement la preuve de son efficacité^{20,21}. Parmi ces interventions, celles dont l'intérêt a été établi sur la base d'essais comparatifs randomisés restent limitées^{22,23}. Néanmoins, elles restent recommandées²⁴.

²⁰ Amieva H et al. Group and individual cognitive therapies in Alzheimer's disease: the ETNA3 randomized trial. *Int Psychogeriatr* 2016 ; 28 :707-17

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

²² Reilly S, Miranda-Castillo C, Malouf R, Hoe J, Toot S, Challis D, Orrell M. Case management approaches to home support for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 5 ;1 :CD008345. doi : 10.1002/14651858.CD008345.pub2. Review

²³ Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15 ;2 :CD005562. doi : 10.1002/14651858.CD005562.pub2. Review.

²⁴ Dementia : supporting people with dementia and their carers in health and social care. NICE - Clinical guideline published : 20 June 2018.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

La spécialité LEQEMBI (lécanémab), premier anticorps anti-amyloïde évalué par la Commission, n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre de l'évaluation car, bien que disposant d'une AMM dans le traitement des patients adultes présentant un diagnostic clinique de trouble cognitif léger et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante), non porteurs ou hétérozygotes pour l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE ε4) et présentant une pathologie amyloïde confirmée, il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 22 octobre 2025¹⁷).

Les quatre autres spécialités précitées sont indiquées dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer et ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 19 octobre 2016^{25,26,27,28}) ; la mémantine est par ailleurs uniquement indiquée dans les formes **modérées à sévères**. Au total, ils ne sont pas considérés comme des CCP.

→ Traitements non-médicamenteux

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

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

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

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

2.3 Couverture du besoin médical

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

²⁵ . Avis de la Commission du 19 octobre 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2681003/fr/ebixa-memantine-antagoniste-non-compétitif-des-recepteurs-nmda [accédé le 23/07/2025]

²⁶ Avis de la Commission du 19 octobre 2016. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_2681001/fr/aricept-donepezil-inhibiteur-de-l-acetylcholinesterase [accédé le 23/07/2025]

²⁷ Avis de la Commission du 19 octobre 2016. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983883/fr/reminyl-galantamine-bromhydrate [accédé le 23/07/2025]

²⁸ Avis de la Commission du 19 octobre 2016. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_2681008/fr/exelon-rivastigmine-inhibiteur-de-l-acetylcholinesterase [accédé le 23/07/2025]

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de KISUNLA (donanémab) repose sur les données évaluées dans le cadre de l'AMM, à savoir sur 3 études cliniques réalisées chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce. Seule l'étude pivot est principalement détaillée dans le présent avis :

- étude de phase III (initialement protocolisée en tant que phase II) - TRAILBLAZER-ALZ 2 ou TBZ-ALZ 2 (NCT04437511²⁹) comparative *versus* placebo, randomisée, en double-aveugle, en deux groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du donanémab par rapport au placebo en termes de progression clinique chez 1736 patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce (troubles cognitifs légers et démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer) avec la présence d'une pathologie bêta-amyloïde et d'une pathologie tau après 76 semaines de traitement.

Les autres études suivantes à l'appui de l'AMM ne seront pas détaillées :

- une étude de phase II (TRAILBLAZER-ALZ ou TBZ-ALZ (NCT03367403³⁰) comparative, randomisée en double-aveugle, multicentrique, réalisée chez 272 patients et dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du donanémab par rapport au placebo en termes de diminution du déclin cognitif et/ou fonctionnel à 76 semaines chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce **et ayant un niveau de protéine tau intermédiaire** (PET scan au flortaucipir). En effet, prenant en compte l'objectif de cette étude, les résultats ne seront pas détaillés dans le présent avis. Il est à noter que si une différence a été constatée entre le donanémab et le placebo sur le critère de jugement principal (score iADRS) évalué à 76 semaines, aucune différence n'a été observée entre le donanémab et le placebo sur 3 des 4 critères de jugement secondaires hiérarchisés cliniques évalués à 76 semaines (CDR-SB ; MMSE et ADCS-iADL) ;
- une étude de phase IIIb (TRAILBLAZER-ALZ 6 ou TBZ-ALZ 6 (NCT05738486^{31,32}), randomisée en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à 24 semaines de 4 schémas posologiques de donanémab (un schéma de posologie standard correspondant au schéma posologique de l'étude de phase III TBZ-ALZ 2 et 3 schémas alternatifs **dont un schéma à titration progressive correspondant à l'AMM validée de KISUNLA (donanémab)**), avec la même quantité de médicament totale administrée pour tous les schémas posologiques) en termes de survenue d'ARIA-E chez 843 patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce ; les résultats ont montré que 14 % des patients recevant le schéma progressif (**AMM** = 350 mg/700 mg/1050 mg, suivi de 1 400 mg toutes les 4 semaines), contre 24 % recevant le schéma standard (**hors AMM** = 700 mg/700 mg/700 mg, suivi de 1 400 mg toutes les 4 semaines), ont rapporté une ARIA-E à la semaine 24, soit une réduction du risque relatif de 41 % ; **ces résultats ont été pris en compte dans le cadre du second examen de l'AMM de KISUNLA (donanémab) par l'EMA et ont conduit à la validation de ce schéma posologique progressif**. Compte-tenu de son objectif, cette étude ne sera pas détaillée dans le présent avis.

²⁹ Sims JR, Zimmer JA, Evans CD et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease : The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 ; 330 : 512-27.

³⁰ Mintun MA, Lo AC, Evans CD et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2021 ; 384 : 1691-704.

³¹ Wang H, Nery ESM, Ardayfio P et al. Modified titration of donanemab reduces ARIA risk and maintains amyloid reduction. Alzheimers Dement. 2025 ; 21 : e70062.

³² Wang H, Nery ESM, Ardayfio P et al. The effect of modified donanemab titration on amyloid-related imaging abnormalities with edema/effusions and amyloid reduction : 18-month results from TRAILBLAZER-ALZ 6. J Prev Alzheimers Dis. 2025 ; 12 : 100266.

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

- une demande d'AMM dans l'indication de traitement de fond chez les patients adultes atteints de troubles cognitifs légers et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante) **non porteurs du gène ApoE4** ; cette demande a reposé sur les études mentionnées ci-dessus ; dans la population globale correspondant à l'AMM sollicitée, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a considéré que l'ampleur de l'efficacité de KISUNLA (donanémab) et les incertitudes concernant son efficacité (à long terme) au-delà d'une durée maximale de traitement de 18 mois ne justifiaient pas les préoccupations liées à sa tolérance ; le traitement par donanémab provoque des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) chez une proportion significative de patients traités, y compris au sein de la population cible restreinte proposée dont les conséquences cliniques peuvent être graves et potentiellement mortelles chez certains patients. Par conséquent, le CHMP a estimé que la balance bénéfice-risque de KISUNLA (donanémab) était négative ;
- une demande de réexamen de l'avis initial du CHMP **dans un périmètre restreint (= AMM octroyée) ayant exclu les patients porteurs homozygotes de l'apolipoprotéine E ε4 et correspondant in fine aux patients n'ayant qu'une seule copie ou aucune copie du gène ApoE4** ; cette demande a notamment reposé sur des analyses supplémentaires exploratoires post-hoc de l'étude pivotale TBZ-ALZ 2 qui excluaient les données des 289 patients porteurs de deux copies du gène ApoE4 et présentant un risque plus élevé d'anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA, qu'il s'agisse d'œdèmes (ARIA-E) ou d'hémorragies (ARIA-H) et sur des données de tolérance actualisées ; des analyses post-hoc de sensibilité et sur le risque de progression vers le premier événement d'aggravation clinique significatif pour la sous-population concernée ainsi que des analyses à long terme (modélisation) ont notamment également été évaluées dans le cadre de ce réexamen.

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

Au total, seront ainsi présentées les données de l'étude de phase III TBZ-ALZ 2 :

- dans la population d'efficacité (Evaluable Efficacy Set ou EES) globale pré-spécifiée au protocole de l'étude, correspondant aux patients randomisés qui disposaient d'un résultat d'efficacité à la randomisation et d'au moins un résultat d'efficacité post-randomisation globale prévue au protocole ;
- et dans la population correspondant à l'AMM (analyse post-hoc exploratoire excluant les patients homozygotes ApoE4). Concernant les analyses d'efficacité sur les critères de jugement principal et secondaires, il est à noter que l'EMA a retenu les résultats issus d'une analyse de sensibilité sur la population en ITT qui comprenait l'ensemble des patients randomisés analysés avec des méthodes conservatrices de gestion des données manquantes (modèles mixtes pour données répétées après imputations multiples avec retour au bras de référence et copie des incréments observés dans le bras de référence) ; aucun rapport d'étude clinique n'a été rédigé spécifiquement pour cette analyse et n'a été transmis par le laboratoire ; par conséquent les résultats présentés dans ce document correspondent à ceux rapportés dans le RCP et dans l'EPAR de KISUNLA (donanémab).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude TBZ-ALZ 2²⁹

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III (initialement protocolisée en tant que phase II), comparative, randomisée en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du donanémab par rapport au placebo après 76 semaines de traitement en termes de progression clinique chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce (troubles cognitifs légers et démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer) avec la présence d'une pathologie bêta-amyloïde et d'une pathologie tau.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- patient âgé de 60 à 85 ans inclus ;
- patient ayant un déclin cognitif graduel et progressif, rapporté par le patient ou par l'aidant depuis plus de 6 mois ;
- patient ayant un score MMSE³³ compris entre 20 et 28 (inclus) à la sélection ;
- patient ayant une pathologie tau mise en évidence par PET scan au flortaucipir F18, et une pathologie Aβ mise en évidence par PET scan au florbetapir F18 ou florbetaben F18 ;
- patient ayant un partenaire d'étude fournissant un consentement éclairé écrit pour participer à l'étude, étant en contact fréquent avec le patient (au moins 10 heures par semaine), et accompagnant le patient aux visites de l'étude ou étant disponible par téléphone aux heures convenues.

Les principaux critères de non-inclusion ont été :

- contre-indications à l'IRM ou au PET scan ;
- patient dont l'IRM montrait la présence d'ARIA-E, plus de 4 microhémorragies cérébrales, plus d'une zone de sidérose superficielle, toute macrohémorragie ou une maladie grave de la substance blanche lors de la période de sélection.

L'étude, d'une durée maximale de 205 semaines, soit environ 4 ans, comprenait principalement :

- une phase de sélection jusqu'à 7 semaines ;
- une phase randomisée en double aveugle de 76 semaines, soit environ 19 mois ;
- une phase d'extension en double-aveugle sous donanémab de 78 semaines, et
- une phase de suivi jusqu'à 44 semaines.

L'étude a débuté le 19 juin 2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 14 avril 2023.

Cinq principaux amendements au protocole ont eu lieu au cours de l'étude aux dates suivantes :

- 14 décembre 2020 (n=83 patients randomisés/1736 au total randomisés [5 %]) : ajout d'une période de titration (700 mg) pour les trois premières doses suite à l'augmentation de la fréquence de survenue des ARIA au cours de la phase II³⁴

³³ Le score Mini Mental State Examination MMSE est une échelle d'évaluation cognitive rapide comprenant 6 dimensions : orientation, mémoire, attention, calcul, rappel, langage et praxies constructives. Le score total varie de 0 (atteinte la plus sévère) à 30 points (atteinte la moins sévère). Les scores de MMSE sont corrélés aux différents stades de sévérité de la démence, un score > 20 correspondant au stade léger, un score entre 10 et 20 au stade modéré, un score < 10 au stade sévère.

³⁴ Le schéma posologique initiale de l'étude était de 1400 mg toutes les quatre semaines.

- 17 février 2021 (n=118/1736 [7 %]) : adaptation du protocole de l'étude d'une phase II à une phase III avec :
 - l'augmentation de la taille du nombre de sujets nécessaire
 - l'inclusion de la P-tau comme critère de pré-sélection des patients et son retrait des critères d'inclusion dans l'étude
 - la modification du critère de jugement principal de « CDR-SB dans la population globale ou tau intermédiaire » à « iADRS dans la population tau intermédiaire » ;
 - l'objectif de l'étude est devenu de confirmer les résultats de l'étude de phase II
- 3 septembre 2021 (n=1212/1736 [70 %]) : augmentation de la taille de l'échantillon d'environ 300 participants ; les ≈300 premiers patients recrutés sont définis comme la cohorte 1. Il était prévu que la cohorte 1 fasse l'objet d'une levée de l'aveugle pour le promoteur afin de recueillir des informations sur la tolérance et l'efficacité du donanémab et de prévoir de futures études sur la maladie d'Alzheimer. L'aveugle était maintenu pour les sites, les participants et leur partenaire d'étude. La levée de l'aveugle prévue à cet amendement a finalement été écartée par l'amendement du 10 novembre 2022
- 5 octobre 2021 (n = 1519/1736 [88 %]) :
 - ajout à l'étude d'une phase d'extension à long terme
 - généralisation à l'ensemble de l'étude d'une IRM prévue à la semaine 4 (initialement prévue uniquement au Japon) afin de contrôler la présence d'ARIA-E ou H et d'autres éléments cliniques pertinents
- 10 novembre 2022 (n=1736/1736 [100 %]) :
 - suppression des analyses de la cohorte 1 et de la cohorte 2
 - actualisation de la méthode d'analyse pour l'objectif principal (d'un modèle Bayésien de progression de la maladie à un modèle avec splines cubiques à 2 degrés de liberté NCS2).

Traitements reçus

Un total de 1736 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe donanémab (n=860) : donanémab, 700 mg, administré par voie IV, 1 fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis donanémab, 1400 mg, administré par voie IV, 1 fois toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 76³⁵ ; **cette posologie de titration n'étant pas celle validée pour l'AMM de KISUNLA (donanémab) qui est de 350 mg pour la première administration, 700 mg pour la deuxième, 1 050 mg pour la troisième, suivie de 1 400 mg toutes les 4 semaines ; cette dernière posologie a été validée à la suite des résultats de l'étude de phase IIb TBZ-ALZ 6 ayant rapporté une moindre incidence des ARIA-E avec ce schéma de titration progressif.**
- Groupe placebo (n=876) : placebo, administré par voie IV, 1 fois toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 76.

Concernant les patients inclus dans le groupe donanémab, il est également à noter que les patients remplissant les critères de réduction des plaques amyloïdes³⁶ aux semaines 24, 52, 76 (phase randomisée en double aveugle), 102 ou 130 (phase d'extension en double-aveugle) répondaient aux critères d'arrêt de dose et devaient recevoir du placebo IV pour la durée restante de l'étude. Au total, parmi les

³⁵ Pour rappel, le schéma posologique initiale prévu dans l'étude était de 1 400 mg de donanémab toutes les semaines. Un amendement au protocole a conduit à l'ajout d'une période de titration (700 mg) pour les trois premières doses. Au total, 43/860 (5%) patients randomisés dans le groupe donanémab ont reçu une dose de 1400 mg dès la perfusion initiale.

³⁶ Les critères de réduction des plaques amyloïdes étaient un niveau de plaques amyloïdes < 11 centiloïdes (CL) lors d'un PET-scan amyloïde ou $11 \leq CL < 25$ à partir de 2 PET-scans amyloïdes consécutifs, avec le biomarqueur florbetapir F18.

patients randomisés dans le groupe donanémab et ayant eu un PET scan à la visite, le pourcentage de patients remplissant le critère de réduction des plaques amyloïdes a été de 17,1 % (n= 130/761) à 24 semaines, 46,6 % (n=313/672) à 52 semaines et 69,2 % (n=429/620) à 76 semaines.

Des modifications de doses était autorisées pour les patients développant des ARIA³⁷. Des règles d'adaptation du traitement (interruption temporaire ou permanente) et de surveillance des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) étaient prévues en fonction de la sévérité radiologique et de l'intensité des symptômes cliniques des ARIA-E et ARIA-H.

Les traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer ont été autorisés durant l'étude à condition d'être reçus à doses stables pendant au moins les 30 jours précédant la randomisation. La posologie de ces traitements devait rester, si possible, constante pendant l'étude. Lorsque cela était médicalement indiqué, l'initiation, la modification ou l'arrêt des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer était autorisés.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : centre investigateur et pathologie tau (intermédiaire *versus* élevée).

Population de l'étude

Parmi les 8240 patients sélectionnés pour être inclus dans l'étude, 1736 patients ont été randomisés dans la population globale dont 860 patients dans le groupe donanémab *versus* 876 patients dans le groupe placebo. Un total de 6504/8240 (79 %) patients n'ont pas été randomisés avec les principaux motifs suivants (> 5 %) : pathologie tau faible (20 %), pathologie amyloïde faible (20 % ; n=1601/8240), MMSE <20 ou >28 (18 %) et retrait du patient (6 %).

Parmi les 1736 patients randomisés, le pourcentage de patients ayant complété l'étude a été moins élevé dans le groupe donanémab que dans le groupe placebo : respectivement 72,3 % *versus* 79,7 %. Les principales causes d'arrêt ont été : le retrait sur décision du patient (12,9 % dans le groupe donanémab *versus* 10,7 % dans le groupe placebo), les EI (5,8 % *versus* 2,4 %), le retrait dû à des circonstances liées à l'aidant (2,4 % *versus* 2,3 %), la décision du médecin (2,2 % [n=19] *versus* 1,1 % [n=10]), le décès (1,7 % [n=15] *versus* 1,1 [n=10]), la perte de vue (1,3 % [n=11] *versus* 1,3 % [n=11]) et la progression de la maladie (0,5 % [n=4] *versus* 0,8 % [n=7]).

Des déviations majeures au protocole ont été rapportées pour 72,2 % des patients du groupe donanémab *versus* 71 % des patients du groupe placebo principalement : la conformité aux procédures de l'étude (49,4 %), le traitement expérimental (26,5 %) et le consentement éclairé (21,3 %).

Deux populations ont été définies selon le niveau tau PET à l'inclusion (établi selon les valeurs SUVr et les examens visuels) :

³⁷ Si le patient développait des ARIA au cours de la période de titration (c'est-à-dire avant l'administration de la 4^{ème} dose de donanémab pendant la phase randomisée en double-aveugle ou pendant la phase d'extension), alors l'investigateur pouvait décider :

- de suspendre temporairement le traitement, puis de déterminer si le patient devait poursuivre temporairement le traitement à la dose de 700mg/placebo équivalent ou pour le reste de la période de traitement ;
- de poursuivre temporairement le traitement à la dose de 700mg/placebo équivalent ou pour le reste de la période de traitement ; ou
- de poursuivre le traitement au schéma posologique initialement prévue

- **population globale** incluant les patients ayant un **niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et élevé**³⁸ = **1736 patients randomisés** dont 860 patients dans le groupe donanémab et 876 patients dans le groupe placebo
- **population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) = 1182/1736 patients randomisés** (68 %) dont 588 patients dans le groupe donanémab et 594 patients dans le groupe placebo

Les analyses d'efficacité prévues au protocole ont été réalisées dans des populations ITT modifiées mentionnées comme **population d'efficacité** (Evaluable Efficacy Set ou EES) et correspondant aux patients randomisés qui disposaient d'un résultat d'efficacité à la randomisation et d'au moins un résultat d'efficacité post-randomisation.

Une analyse post-hoc a également été réalisée dans la sous-population correspondant à l'AMM de KISUNLA (donanémab) excluant les patients ApoE4 porteurs homozygotes et correspondant in fine à la population de patients ApoE4 non porteurs et ApoE4 porteurs hétérozygotes = 1447/1736 (83 %) patients randomisés dont 717 dans le groupe donanémab et 730 patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients randomisés dans la population étaient comparables entre les groupes donanémab et placebo. L'âge moyen (ET) des patients était de 73,0 (6,2) ans (min-max : 59-86) dont 10,1 % âgés de moins de 65 ans. Plus de la moitié des patients (57,4 %) étaient des femmes. Plus de deux tiers des patients (70,5 %) étaient porteurs ApoE4 dont 53,6 % hétérozygotes et 16,7 % homozygotes tandis que 29,5 % des patients étaient non porteurs. Le pourcentage de patients avec une maladie d'Alzheimer au stade de trouble cognitif léger (MMSE $\geq$ 27) était de 16,3 % tandis que 83,6 % avaient une démence au stade léger due à la MA (MMSE 20-26) et un patient (0,1 %) dans le groupe donanémab avait une démence au stade modéré (MMSE < 20).

Le délai moyen (ET) depuis le diagnostic de la maladie était de 1,5 (1,8) an et le nombre d'années moyen (ET) depuis l'apparition des symptômes était de 3,9 (2,5) ans. Le score CDR-SB moyen (ET) à l'inclusion était de 3,9 (2,1) et le score MMSE moyen (ET) était de 22,3 (3,9) dans les deux groupes.

Les valeurs à l'inclusion de la charge amyloïde (mesurée par TEP) utilisant les centiloïdes (ET) étaient de 103,5 (34,5) dans le groupe donanémab versus 101,6 (34,5) dans le groupe placebo.

Plus de la moitié des patients (61,0 %) ont reçu un traitement symptomatique de la MA dont 55,6 % inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et 20,3 % de la mémantine. Le pourcentage de patients ayant reçu au moins un traitement concomitant symptomatique de la MA par inhibiteur de l'acétylcholinestérase était de 62,1 % (49,0 % donepezil, 8,7 % rivastigmine et 4,4 % galantamine) et 25,4 % de la mémantine. Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement concomitant par antithrombotique était également comparable entre le groupe donanémab (40,8 %) et le groupe placebo (41,5 %) avec comme antithrombotiques les plus fréquents : l'acide acétylsalicylique (32,7 % dans les deux groupes), les anticoagulants (10,0 % dans les deux groupes) et les antiplaquettaires hors aspirine (6,1 % dans le groupe donanémab versus 3,8 % dans le groupe placebo).

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

³⁸ La population tau intermédiaire a inclus les patients avec un SUVR $\leq$ 1,46 à l'inclusion et une topographie des dépôts compatible avec une maladie d'Alzheimer avancée (AD++) ou $1,10 \leq$ SUVR $\leq$ 1,46 et un dépôt topographique compatible avec une maladie d'Alzheimer modérée

La population tau élevée a inclus les patients avec un SUVR à l'inclusion $>$ 1,46 et une topographie des dépôts compatible avec une maladie d'Alzheimer modérée (AD+) ou avancée (AD++)

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion - étude TBZ-ALZ 2

	Population tau intermédiaire		Population globale = niveau de protéine tau intermédiaire (faible-modéré) et élevé		Sous-population non porteurs et hétérozygotes ApoE4 correspondant à l'AMM (analyse post-hoc exploratoire)	
	Donanémap (n = 588)	Placebo (n = 594)	Donanémap (n = 860)	Placebo (n = 876)	Donanémap (n = 714)	Placebo (n = 726)
Age, (années)						
Moyenne (ET)	74.3 (5.7)	74.3 (5.8)	73,0 (6,2)	73,0 (6,2)	73,5 (6,2)	73,7 (6,1)
Médiane	74,0	75,0	73,0	73,5	74,0	74,0
[Min – Max]	[59,0-86,0]	[59,0-85,0]	[59,0- 86,0]	[59,0 – 85,0]	[59,0 – 86,0]	[59,0 – 85,0]
<65 ans	31 (5,3)	34 (5,7)	88 (10,2)	88 (10,0)	70 (9,8)	66 (9,1)
65-74 ans	265 (45,1)	256 (43,1)	414 (48,1)	402 (45,9)	318 (44,5)	311 (42,8)
≥ 75 ans	292 (49,7)	304 (51,2)	358 (41,6)	386 (44,1)	326 (45,7)	349 (48,1)
Sexe, n (%)						
Femme	325 (55,3)	321 (54,0)	493 (57,3)	503 (57,4)	412 (57,7)	425 (58,5)
Statut ApoE4, n (%)						
Porteur	421 (71,7)	427 (72,3)	598 (69,8)	621 (71,2)	455 (63,7)	475 (65,4)
Hétérozygote	331 (56,2)	327 (55,0)	455 (52,9)	475 (54,2)	455 (63,7)	475 (65,4)
Homozygote	90 (15,3)	100 (16,9)	143 (16,7)	146 (16,7)	NA	NA
Non porteur	166 (28,2)	164 (27,6)	259 (30,2)	251 (28,8)	259 (36,3)	251 (34,6)
Manquant, n	1	3	3	4	NA	NA
Traitements symptomatiques de la MA, n (%)						
Oui	332 (56,5)	341 (57,4)	521 (60,6)	538 (61,4)	426 (59,7)	448 (61,7)
Inhibiteurs de l'ACE	305 (51,9)	307 (51,7)	478 (55,6)	488 (55,7)	387 (54,2)	406 (55,9)
Mémantine	112 (19,0)	118 (19,9)	172 (20,0)	180 (20,5)	143 (20,0)	156 (21,5)
Non	256 (43,5)	253 (42,6)	339 (39,4)	338 (44,3)	288 (40,3)	278 (38,3)
Sous-groupe clinique selon MMSE, n (%)						
MA au stade du TCL (≥ 27)	115 (19,6)	116 (19,6)	146 (17,0)	137 (15,7)	118 (16,5)	119 (16,4)
MA au stade démence légère (20-26)	472 (80,3)	477 (80,4)	713 (82,9)	738 (84,3)	595 (83,3)	606 (83,6)
MA au stade modéré (< 20)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	0
Manquant	0	1	0	1	0	1
Délai moyen depuis le diagnostic de la maladie (années)						

	Population tau intermédiaire		Population globale = niveau de protéine tau intermédiaire (faible-modéré) et élevé		Sous-population non porteurs et hétérozygotes ApoE4 correspondant à l'AMM (analyse post-hoc exploratoire)	
	Donanémab (n = 588)	Placebo (n = 594)	Donanémab (n = 860)	Placebo (n = 876)	Donanémab (n = 714)	Placebo (n = 726)
Moyenne (ET)	1,5 (1,8)	1,4 (1,8)	1,5 (1,8)	1,4 (1,8)	1,5 (1,7)	1,4 (1,8)
Manquant	7	5	8	7	7	4
CDR-SB						
Moyenne (ET)	3,7 (2,1)	3,7 (2,0)	4,0 (2,1)	3,9 (2,1)	4,0 (2,1)	4,0 (2,0)
Manquant	8	3	15	7	10	6
CDR global (points)						
0	2 (0,3)	3 (0,5)	2 (0,2)	4 (0,5)	2 (0,3)	3 (0,4)
0,5	382 (65,9)	387 (65,5)	514 (60,8)	532 (61,2)	421 (59,8)	438 (60,8)
1	177 (30,5)	185 (31,3)	304 (36,0)	308 (35,4)	258 (36,6)	259 (36,0)
2	19 (3,3)	16 (2,7)	25 (3,0)	25 (2,9)	23 (3,3)	20 (2,8)
Manquant	8	3	15	7	10	6
iADRS (points)						
Moyenne (ET)	105,7 (13,8)	105,5 (13,7)	104,1 (14,3)	103,6 (14,0)	104,3 (14,3)	103,7 (14,1)
Manquant	19	11	30	20	22	15
ADAS-Cog-13 (points)						
Moyenne (ET)	27,5 (8,5)	27,8 (8,4)	28,7 (8,8)	29,3 (8,9)	28,6 (8,9)	29,0 (8,9)
Manquant	3	3	7	6	4	3
ADCS-iADL (points)						
Moyenne (ET)	48,1 (7,9)	48,4 (7,9)	47,8 (7,9)	47,8 (7,8)	47,9 (7,9)	47,7 (8,0)
Manquant	18	9	27	18	21	14
MMSE (points)						
Moyenne (ET)	23,1 (3,6)	22,8 (3,8)	22,4 (3,8)	22,2 (3,9)	22,4 (3,8)	22,1 (3,9)
Manquant	5	0	10	5	8	4

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation du score iADRS³⁹ entre l'inclusion et à la semaine 76 dans les deux populations mITT⁴⁰ ci-après :

³⁹ L'échelle intégrée d'évaluation de la maladie d'Alzheimer (iADRS) (Wessels et al. 2015, 2018), développée par le laboratoire, est une combinaison linéaire des deux scores l'ADAS-Cog13 (maximum 85 points) et l'ADCS-iADL (maximum 59 points) et évalue ainsi la cognition et les fonctions quotidiennes. Le score iADRS est coté de 0 à 144 points. Les différences minimales cliniquement importantes (MCID) estimées pour ce score dans la littérature sont de 5 points pour les TCL dus à la maladie d'Alzheimer et 9 points pour la démence légère due à la maladie d'Alzheimer (EPAR de KISUNLA (donanémab))

⁴⁰ correspondant aux patients randomisés qui disposaient d'un résultat d'efficacité à la randomisation et d'au moins un résultat d'efficacité post-randomisation

- la **population globale** incluant les patients ayant un **niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et élevé**,
- la **population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé)**.

La supériorité devait être démontrée pour au moins l'une des deux populations. L'analyse principale a été réalisée selon un modèle à splines cubiques (NCS, Natural Cubic Spline) avec 2 degrés de liberté (NCS2⁴¹). Plusieurs analyses de sensibilité et analyses supplémentaires ont été prévues au protocole dont :

- selon un modèle MMRM, un modèle NCS avec 3 degrés de liberté (NCS3) et un modèle Bayésien de progression de la maladie (Disease Progression Model, DPM),
- des analyses avec censure après l'apparition d'ARIA-E et/ou d'une réaction liée à la perfusion,
- des analyses sur la population de patients ayant terminé l'étude (patients toujours dans l'étude et sous traitement jusqu'à la semaine 76).

Un total de 13 critères de jugement secondaires ont été planifiés avec contrôle du risque alpha. Une procédure pré spécifiée selon une approche graphique (Bretz^{42,43} - cf. annexe) a été utilisée pour contrôler le risque d'erreur de type I de l'étude au seuil α bilatéral de 0,05 tout en contrôlant la multiplicité des tests, avec 80 % du seuil α initial (0,04) alloués pour la population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et 20 % du seuil α initial (0,01) pour la population globale. Les critères sont listés dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement	Populations	Modèle statistique
Critère de jugement principal		
Variation moyenne du score iADRS à la semaine 76	Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire Population globale	NCS2
Critères de jugement secondaires		
Variation moyenne du score CDR-SB ⁴⁴ à la semaine 76	Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire Population globale	Modèle mixte pour données répétées, MMRM
Variation moyenne du score iADL ⁴⁵ à la semaine 76	Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire	

⁴¹ Donohue MC, Langford O, Insel P et al. Natural cubic splines for the analysis of Alzheimer's clinical trials. Pharm Stat. 2023 ; 22 : 508-19.

⁴² Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Stat Med. 2009 ; 28 : 586-604

⁴³ Bretz F, Posch M, Glimm E et al. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. Biom J. 2011 ; 53 :894-913

⁴⁴ L'échelle Clinical Dementia Rating (CDR) est une échelle clinique de mesure des fonctions cognitives et des capacités fonctionnelles. Le score est calculé à partir d'entretiens semi-structurés avec le patient et l'accompagnant/aidant. Il est composé de 3 dimensions cognitives (mémoire, orientation, jugement et résolution de problèmes) et 3 dimensions fonctionnelles (affaires communautaires, maison et loisirs et soins personnels). Chaque dimension est évaluée sur une échelle en 5 points :0 (aucune démente), 0,5 (démence discutable) excepté pour les soins personnels, 1 (démence légère), 2 (démence modérée) et 3 (démence sévère). Les évaluations du degré d'atteinte pour chacune des 6 catégories fonctionnelles sont synthétisées en une **évaluation globale du score CDR** de sévérité de la démence (**de 0 à 3**). Le **score total CDR-Sum of Boxes (CDR-SB)** fournit une mesure supplémentaire obtenue en additionnant les valeurs de chacune des 6 dimensions et varie de 0 à 18, un score élevé indiquant l'atteinte la plus sévère. Selon les experts du SAG Neurologie ayant rendu un avis dans le cadre de l'AMM Européenne, la MCID pour le CDR-SB n'est pas fermement établie : bien que la valeur de 0,5 ait été rapportée par certains auteurs, des valeurs plus élevées issues d'études basées sur des méthodes d'ancrage sont largement reconnues de 1 point et entre 1,5 et 2 points respectivement pour les troubles cognitifs légers dus à la MA et la démence au stade léger dus à la MA, (EPAR de KISUNLA (donanémab)).

⁴⁵ L'échelle ADCS-iADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Instrumental Activities of Daily Living) est une échelle renseignée par l'aidant. Le critère de jugement secondaire évalué iADL correspondait à un sous-ensemble d'items (6a et 7 à 23). L'aidant rapporte les changements fonctionnels sur une période d'un mois, avec un sous-score iADL variant de 0 à 59, les scores les plus bas indiquant la dégradation fonctionnelle la plus sévère,

Variation moyenne du score ADAS-Cog13 ⁴⁶ à la semaine 76	Population globale	Modèle à splines cubiques à 2 degrés de liberté, NCS2
	Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire	
	Population globale	
Gain de temps sur la progression de la maladie à la semaine 76, mesuré par l'iADRS	Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire*	Modèle de temps de progression pour données répétées, time-PMRM
Gain de temps sur la progression de la maladie à la semaine 76, mesuré par le CDR-SB	Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire*	
Différence de risque de progresser vers le premier événement d'aggravation clinique significatif défini par le score CDR global**	Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire Population globale	Modèle à risques proportionnels de Cox
Différence dans la probabilité « absence de progression » défini par CDR-SB à la semaine 52	Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire*	Modèle linéaire généralisé mixte pour données répétées, GLMM
Variation moyenne des plaques amyloïdes en centiloïdes à la semaine 76	Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire Population globale	MMRM
Clairance des plaques amyloïde (< 24,1 centiloïdes) parmi le bras traité par donanémab à la semaine 24	Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire Population globale	Test exact de Fisher
Clairance des plaques amyloïde (< 24,1 centiloïdes) parmi le bras traité par donanémab à la semaine 76	Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire Population globale	Test exact de Fisher
Variation moyenne ajustée selon la méthode des moindres carrés du rapport de la valeur de fixation normalisée (SUVr) de la protéine tau au PET tau	Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire*	Analyse de covariance, ANCOVA

*seule l'analyse dans la sous-population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire était hiérarchisée ; l'analyse dans la population globale était exploratoire

**à noter que ce critère était évalué en tant que critère de jugement « tertiaire/exploratoire » dans les documents relatifs à l'étude (rapport d'étude clinique, protocole et plan d'analyse statistique) et comme exploratoire dans la publication correspondante (Sims et al.2023)

Les analyses secondaires ont notamment été réalisées selon un modèle NCS2 pour les critères cliniques (à l'exception du CDR-SB) et selon un modèle MMRM pour le score CDR-SB, la p-tau217 plasmatique et le PET amyloïde.

Les données manquantes ont été imputées comme « manquantes aléatoirement » (« missing-at-random ») par les modèles NCS2 et MMRM pré-spécifiés au protocole. A noter que dans le cadre de l'obtention de l'AMM, les résultats retenus lors de l'analyse post-hoc dans la sous-population **correspondant à l'AMM de KISUNLA (donanémab)** excluant les patients ApoE4 porteurs homozygotes et correspondant *in fine* à la population de patients ApoE4 non porteurs et ApoE4 porteurs hétérozygotes ont porté sur des méthodes conservatrices de gestion des données manquantes (imputations multiples avec retour au bras de référence et copie des incréments observés dans le bras de référence, « Jump-to-reference / Copy Incremental Reference »).

⁴⁶ L'échelle Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog) est une échelle d'évaluation cognitive structurée évaluant les 6 dimensions suivantes : la mémoire (rappel de mots, rappel différé de mots et reconnaissance de mots), le raisonnement (exécution d'ordres), le langage (dénomination, compréhension), l'orientation, la praxie idéationnelle (mettre une lettre dans une enveloppe) et la pratique constructive (copier des motifs géométriques). Des évaluations du langage oral, de la compréhension du langage, de la difficulté à trouver les mots, de la capacité à mémoriser les consignes du test, du labyrinthe et de l'annulation des nombres sont également obtenues. Une version modifiée d'ADAS-Cog à 13 items (au lieu de l'échelle courante ADAS-Cog à 11 items) a été utilisée dans l'étude pivot variant de 0 (absence d'atteinte) à 85 points (atteinte la plus sévère).

Résultats sur le critère de jugement principal

Le donanémab a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation du score iADRS entre l'inclusion et à la semaine 76 dans les deux populations mITT pré-spécifiées (cf. Tableau 2) :

- **Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) :** variations moyennes (ET) de -6,0 (0,5) versus -9,3 (0,5) soit une **différence moyenne ajustée (ET) de 3,25 (0,7) (IC95% = [1,9 ; 4,6] ; $p < 0,001$)**, soit une différence relative versus placebo de 35,1 %.
- **Population globale ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et élevé :** variations moyennes (ET) de -10,2 (0,5) versus -13,1 (0,5) soit une **différence moyenne ajustée (ET) de 2,92 (0,7) (IC95% = [1,5 ; 4,3] ; $p < 0,001$)**, soit une différence relative versus placebo de 22,3 %.

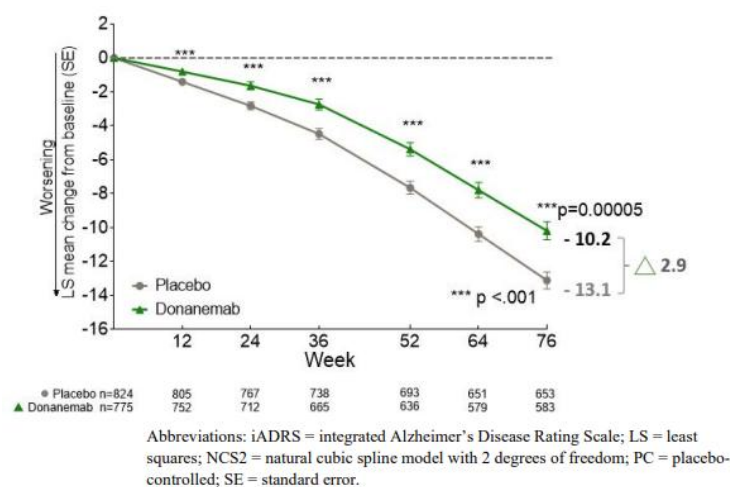


Figure 1. Analyse NCS2 : variation du score iADRS entre l'inclusion et la semaine 76 selon le traitement - étude TBZ-ALZ 2 – phase randomisée en double-aveugle (population globale ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et élevé)

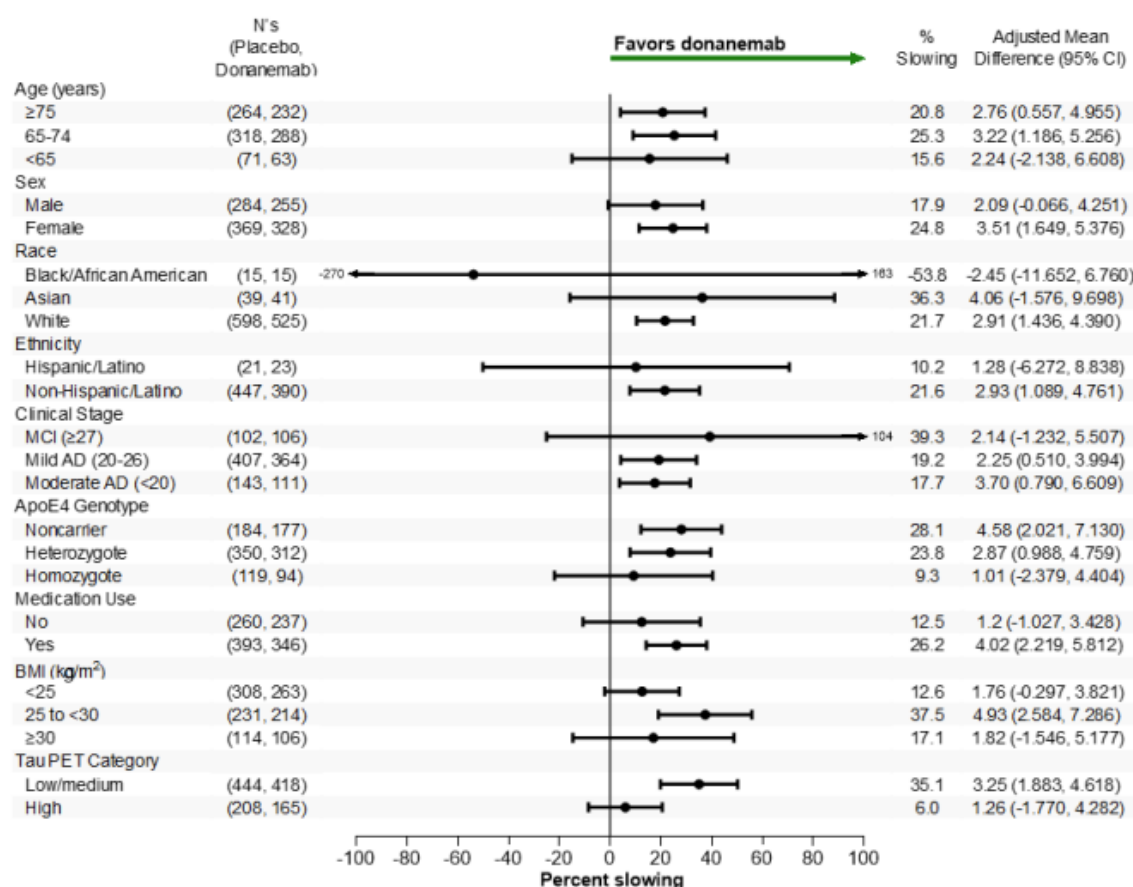
Les analyses de sensibilité prévues au protocole selon différents modèles statistiques (MMRM, DPM et NCS3) ont rapporté des résultats de même ordre avec des différences moyennes intergroupes de l'ordre de 3 points dans la population globale. En revanche, différentes analyses de sensibilité selon le modèle NCS2 ont rapporté des différences intergroupes moindres dans la population globale :

- Mesures iADRS censurées après la première occurrence d'ARIA-E ou de réaction liée à l'injection ou des deux : différence moyenne (ET) de 2,1 (0,8) points,
- Analyse iADRS selon le traitement et le statut ARIA-E (oui/non) : différence moyenne (ET) de 4,9 (1,1) points (avec ARIA-E) ou de 2,2 (0,8) points (sans ARIA-E),
- Analyse avec imputation du score iADRS le plus défavorable possible de 0 après un décès : différence moyenne de 2,8 (0,9) points.

Par ailleurs, les analyse post-hoc demandées par l'EMA avec modèle MMRM et utilisant des méthodes conservatrices de gestion des données manquantes (imputations multiples avec retour au bras de référence et copie des incréments observés dans le bras de référence) ont rapporté une différence moyenne intergroupe de 2,4 (0,7) points dans la population randomisée et de 2,7 (0,8) points dans la sous-population restreinte de l'AMM (cf. Tableau 2).

Des analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole. Elles ont notamment suggéré une absence de différence (cf. Figure 2) :

- Dans le sous-groupe stratifié de pathologie tau élevée (absence de test d'interaction prévue au protocole),
- Dans le sous-groupe de patients atteints de troubles cognitifs légers et dans le sous-groupe ApoE4 porteurs homozygotes (sous-groupes non stratifiés).



Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; ApoE4 = apolipoprotein E allele 4; BMI = body mass index; CI = confidence interval; LS = least squares; iADRS = integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; MCI = mild cognitive impairment; PC = placebo-controlled.

Figure 2. Différences moyennes ajustées sur le score iADRS donanémab versus placebo selon les différents sous-groupes – étude TBZ-ALZ 2 – phase randomisée en double-aveugle (population globale)

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

Le donanémab a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur 12 des 13 critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués et notamment sur les 3 critères cliniques suivants évalués dans les deux populations MTT concernées (cf. Tableau 2) :

- **Variation moyenne du score CDR-SB entre l'inclusion et à la semaine 76 :**
 - **Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) :** variations moyennes (ET) de 1,20 (0,1) versus 1,88 (0,1) **soit une différence moyenne ajustée (ET) de -0,67 (0,1) (IC95% = [-0,95 ; -0,40] ; p < 0,001)**, soit une différence relative versus placebo de 36,0 %.
 - **Population globale ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et élevé :** variations moyennes (ET) de 1,7 (0,1) versus 2,4 (0,1) **soit une différence moyenne ajustée (ET) de -0,70 (0,1) (IC95% = [-0,95 ; -0,45] ; p < 0,001)**, soit une différence relative versus placebo de 28,9 %.
- **Variation moyenne de l'ADCS-iADL entre l'inclusion et à la semaine 76 :**

- **Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) :** variations moyennes (ET) de -2,8 (0,3) versus -4,6 (0,3) **soit une différence moyenne ajustée (ET) de 1,83 (0,5) (IC95% = [0,91 ; 2,75] ; p < 0,001)**, soit une différence relative versus placebo de 39,9 %.
- **Population globale ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et élevé :** variations moyennes (ET) de -4,4 (0,3) versus -6,1 (0,3) **soit une différence moyenne ajustée (ET) de 1,70 (0,4) (IC95% = [0,84 ; 2,56] ; p = 0,0001)**, soit une différence relative versus placebo de 27,8 %.
- **Variation moyenne de l'ADAS-Cog13 entre l'inclusion et à la semaine 76 :**
 - **Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) :** variations moyennes (ET) de 3,2 (0,3) versus 4,7 (0,3) **soit une différence moyenne ajustée (ET) de -1,52 (0,4) (IC95% = [-2,25 ; -0,79] ; p < 0,001)**, soit une différence relative versus placebo de 32,4 %.
 - **Population globale ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et élevé :** variations moyennes (ET) de 5,5 (0,3) versus 6,8 (0,3) **soit une différence moyenne ajustée (ET) de -1,33 (0,4) (IC95% = [-2,09 ; -0,57] ; p = 0,0006)**, soit une différence relative versus placebo de 19,5 %.

Au total, sont présentés ci-dessous les résultats sur le critère de jugement principal et les principaux critères de jugement secondaires :

- dans la population globale selon la méthode d'analyse planifiée au protocole (NCS2 et imputation des données manquantes comme « manquantes aléatoirement ») et
- dans la sous-population retenue pour l'AMM selon le modèle MMRM avec imputation conservatrice des données manquantes.

Tableau 2 : Résultats sur le critère de jugement principal et les principaux critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude TBZ-ALZ 2

Critères de jugement	Groupe Donanémab		Groupe Placebo		Différence absolue par rapport au placebo (IC95%)	Valeur de p	% différence relative vs placebo [IC95%]
Population Modèle statistique	Inclu- sion	Semaine 76	Inclu- sion	Semaine 76			
	Moyenne (ET)	Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]	Moyenne (ET)	Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]			
iADRS (critère de jugement principal)							
Population globale	N = 775	N = 583	N = 824	N = 653			
NCS2	104,1 (13,9)	-10,2 [-11,2 ; -9,2]	103,8	-13,1 [-14,1 ; -12,1]	2,9 [1,5 ; 4,3]	<0,001	22,3% [11,4 ; 33,2]
Sous-population non porteurs et hétérozygotes ApoE4 correspondant à l'AMM (analyse post-hoc exploratoire retenue par l'EMA*)	N = 717		N = 730				
MMRM	104,4	-10,8	103,5	-13,5	2,7 [1,0 ; 4,3]		

Critères de jugement	Groupe Donanémab		Groupe Placebo		Différence absolue par rapport au placebo (IC95%)	Valeur de p	% différence relative vs placebo [IC95%]
Population Modèle statistique	Inclu- sion	Semaine 76	Inclu- sion	Semaine 76			
	Moyenne (ET)	Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]	Moyenne (ET)	Variation moyenne par rapport à l'inclusion [IC95%]			

CDR-SB (critère de jugement secondaire hiérarchisé)

Population globale	N = 794	N = 598	N = 838	N = 672			
MMRM	3,9 (2,1)	1,7 [1,5 ; 1,9]	3,9 (2,0)	2,4 [2,2 ; 2,6]	-0,7 [-1,0 ; -0,5]	<0,001	28,9% [18,4 ; 39,4]
Sous-population non porteurs et hétérozygotes ApoE4 correspondant à l'AMM (analyse post-hoc exploratoire retenue par l'EMA*)	N = 717	N = 717	N = 730	N = 730			
MMRM	4,0	1,7	4,0	2,4	-0,7 [-1,0 ; -0,4]		

ADAS-Cog13 (critère de jugement secondaire hiérarchisé)

Population globale	N = 797	N = 607	N = 841	N = 677			
NCS2	28,5 (8,9)	5,5 [4,9 ; 6,0]	29,2 (8,9)	6,8 [6,3 ; 7,3]	-1,3 [-2,1 ; -0,6]	0,0006	19,5% [8,2 ; 30,8]
Sous-population non porteurs et hétérozygotes ApoE4 correspondant à l'AMM (analyse post-hoc exploratoire retenue par l'EMA*)	N = 717	N = 717	N = 730	N = 730			
MMRM	28,5	5,7	29,1	7,0	-1,4 [-2,2 ; -0,5]		

ADCS-iADL (critère de jugement secondaire hiérarchisé)

Population globale	N = 780	N = 591	N = 826	N = 661			
NCS2	47,9 (7,9)	-4,4 [-5,1 ; -3,8]	47,9 (7,7)	-6,1 [-6,7 ; -5,5]	1,7 [0,8 ; 2,6]	<.0001	27,8% [13,5 ; 42,1]
Sous-population non porteurs et hétérozygotes ApoE4 correspondant à l'AMM (analyse post-hoc exploratoire retenue par l'EMA*)	N = 717	N = 717	N = 730	N = 730			
MMRM	47,8	-4,9	47,7	-6,4	1,5 [0,5 ; 2,4]		

* Analyses réalisées dans la population en ITT (intention de traiter) qui comprenait l'ensemble des patients randomisés ; analyses de sensibilité post-hoc utilisant des méthodes conservatrices de gestion des données manquantes (imputations multiples avec retour au bras de référence et copie des incréments observés dans le bras de référence) (résultats issus du RCP et de l'EPAR de KISUNLA (donanémab))

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude TBZ-ALZ 2 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire Quality of Life in Alzheimer's Disease (QOL-AD). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

Phase d'extension en double-aveugle de 78 semaines

Parmi les 1736 patients randomisés dans la population globale (860 patients dans le groupe donanémab *versus* 876 patients dans le groupe placebo), un total de 1207 patients ont été inclus dans l'étude d'extension et ont reçu le traitement dont :

- 657 patients ayant complété la période en double-aveugle dans le groupe placebo puis recevant du donanémab dans la phase d'extension (« delayed-start »),
- 393 patients ayant complété la période en double-aveugle dans le groupe donanémab puis recevant du placebo dans la phase d'extension (« early-start »),
- 157 patients ayant complété la période en double-aveugle dans le groupe donanémab puis continuant à recevoir du donanémab dans la phase d'extension (« early-start »).

Le pourcentage de patients ayant complété la phase d'extension a été de 74,2 % (n=895/1207) ; les principales causes d'arrêt ont été : le retrait sur décision du patient (13,0 %), les EI (3,9 %), le retrait dû à des circonstances liées à l'aidant (2,8 %), la progression de la maladie (1,8 % ; [n=22]), le décès (1,3 % [n=16]) et la décision du médecin (1,2 % [n=14]).

En termes de résultats d'efficacité (analyse exploratoire), à la semaine 154, la variation du score iADRS par rapport à l'inclusion a été de :

- **Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé)** : variations moyennes (ET) de -19,8 (1,0) dans le groupe « early-start » *versus* -21,6 (1,0) dans le groupe « delayed-start » soit une **différence moyenne ajustée (ET) de 1,8 (1,4) (IC95% = [-1,0 ; 4,6])**
- **Population globale ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et élevé** : variations moyennes (ET) de -28,5 (1,0) dans le groupe « early-start » *versus* -28,5 (0,9) dans le groupe « delayed-start » soit une **différence moyenne ajustée (ET) de 0,01 (1,5) (IC95% = [-2,8 ; 2,8])**.

A noter qu'une analyse post-hoc non planifiée au protocole a été réalisée afin de comparer l'efficacité du donanémab sur 3 ans par rapport à une cohorte nord-américaine d'histoire naturelle de patients atteints de Maladie d'Alzheimer⁴⁷. Cette analyse n'étant pas pré-spécifiée au protocole et n'ayant pas été évaluée dans le cadre de la procédure d'AMM européenne, ses résultats ne seront pas détaillés.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

3.3.1.1 Etude TBZ-ALZ 2 – phase randomisée en double-aveugle de 76 semaines

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 89 % dans le groupe donanémab *versus* 82 % dans le groupe placebo avec comme EI les plus fréquents :

⁴⁷ Il s'agissait de la cohorte ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)

les ARIA-E (24 % *versus* 1,9 %), les ARIA-H (19,7 % *versus* 7,4 %), la COVID-19 (15,9 % *versus* 17,6 %), les céphalées (14,0 % *versus* 9,8 %), les chutes (13,4 % *versus* 12,6 %), les réactions liées à la perfusion (8,7 % *versus* 0,5 %), les sidéroses superficielles du système nerveux (6,8 % *versus* 1,1 %) et les vertiges (6,2 % *versus* 5,5%).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été plus élevé dans le groupe donanémab que dans le groupe placebo, respectivement 13,1 % *versus* 4,3 %, avec comme EI les plus fréquents, dont les EI d'intérêt : les réactions à la perfusion (3,6 % [n=31] *versus* 0 %), les ARIA-E (2,5 % [n=21] *versus* 0,3 % [n=3]), les ARIA-H (0,8 % [n=7] *versus* 0,2 % [n=2]) et l'hypersensibilité (0,5 % [n=4] *versus* 0 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI grave (EIG) a été de 17,4 % dans le groupe donanémab *versus* 15,8 % dans le groupe placebo, avec comme EIG les plus fréquents, dont les EIG d'intérêt : les ARIA-E (1,5 % [n=13] *versus* 0 %), la COVID-19 (1,1 % [n=9] *versus* 0,5 % [n=4]), la syncope (1,1 % [n=9] *versus* 1,5 % [n=13]), la pneumonie (0,6 % [n=5] dans les deux groupes) et les ARIA-H (0,5 % [n=4] *versus* 0 %).

Un nombre plus important de décès a été rapporté dans le groupe donanémab par rapport au groupe placebo : respectivement 16 décès (1,9 %) *versus* 10 décès (1,1 %) ; les EI ayant conduit au décès dans le groupe donanémab ont été : décès (n=3), embolies pulmonaires (n=2), suicides (n=2), hémorragie rétropéritonéale (n=1), hémorragie subarachnoïde (n=1), COVID-19 (n=1), démence d'Alzheimer (n=1), pneumonie COVID-19 (n=1), arrêt respiratoire (n=1), ARIA-H (n=1), ARIA-E (n=1), déshydratation (n=1) ; les causes de décès dans le groupe placebo ont été : pneumonies (n=2), infarctus du myocarde (n=1), insuffisance respiratoire (n=1), sepsis (n=1), suicide associé à une intoxication au monoxyde de carbone (n=1), décès (n=1), trouble respiratoire lié à l'inhalation de fumées (n=1), démence d'Alzheimer (n=1), maladie cardiovasculaire athérosclérotique (n=1).

Trois décès dans le groupe donanémab ont été considérés comme liés au traitement (un cas suite à une ARIA-E, un cas suite à une ARIA-H et un cas dans un contexte d'EIG d'ARIA-E et ARIA-H puis admission à l'hôpital et décès) et un décès dans le groupe placebo a été considéré comme lié au traitement (maladie cardiovasculaire athérosclérotique).

3.3.1.2 Etude TBZ-ALZ 2 – phase d'extension en double-aveugle de 78 semaines sous donanémab

Durant la phase d'extension en double-aveugle, les patients ont reçu un nombre médian de 13 perfusions (min-max : 1-19) dans le groupe placebo/donanémab (n=657) et 14 perfusions (min-max : 1-19) dans le groupe donanémab/donanémab (n=157). Au total, les patients dans le groupe donanémab/donanémab ont reçu un nombre médian de 31 perfusions de donanémab (min-max : 11-38) durant la période totale randomisée en double-aveugle et phase d'extension.

Le profil de tolérance a été similaire à celui rapporté au cours de la phase d'extension randomisée en double-aveugle.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI durant la phase d'extension en double-aveugle a été de 86,5 % (n=568/657) dans le groupe placebo/donanémab, 80,2 % (n=315/393) dans le groupe donanémab/placebo et 84,7 % (n=133/157) dans le groupe donanémab/donanémab avec comme principaux EI : les ARIA-H (respectivement 24,5 %, 6,1 % et 19,1 %), les ARIA-E (26,0 %, 1,3 % et 8,3 %), la COVID-19 (12,6 %, 12,0 % et 8,9 %), les infections des voies urinaires (7,9 %, 7,9 % et 8,3 %), les chutes (17,5 %, 14,5 % et 10,2 %), les réactions liées à l'injection (7,5 %, 0,5 % et 7,0 %) et les céphalées (9,9 %, 3,8 % et 7,0 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 13,5 % (n=89/657) dans le groupe placebo/donanémab, 3,8 % (n=15/393) dans le groupe donanémab/placebo et 3,8 % (n=6/157) dans le groupe donanémab/donanémab.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EIG durant la phase d'extension en double-aveugle a été de 19,6 % (n=129/657) dans le groupe placebo/donanémab, 20,4 % (n=80/393) dans le groupe donanémab/placebo et 13,4 % (n=21/157) dans le groupe donanémab/donanémab avec comme principaux EIG rapportés : une infection des voies urinaires (respectivement n=6, 5 et 1 patients dans chaque groupe), une chute (n=10, 3 et 0 patients), une pneumonie (respectivement n=5, 5 et 0 patients), des ARIA-E (n=8, 0 et 1 patients) et une syncope (respectivement n=5, 4 et 1 patients).

Un total de 17 décès supplémentaires ont été rapportés durant la phase d'extension dont 7 dans le groupe placebo/donanémab, 8 dans le groupe donanémab/placebo et 2 dans le groupe donanémab/donanémab. Un décès a été considéré comme lié au donanémab (ARIA-E). Un décès avec hémorragie intracrânienne a été également rapporté chez un patient traité par thrombolytiques et un décès a été rapporté 3 semaines après la dernière perfusion de donanémab (progression de la maladie).

3.3.1.3 Données de tolérance rapportées dans l'EPAR de KISUNLA lors du second examen de l'AMM et notamment analyses post-hoc de l'étude TBZ-ALZ2 excluant les patients ApoE4 porteurs homozygotes = sous-population de patients ApoE4 non porteurs et ApoE4 porteurs hétérozygotes (population AMM)³

« Les motifs de refus du donanémab pour des raisons de sécurité reposent sur la survenue d'anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) chez une proportion significative de patients traités dans le cadre du programme donanémab, ainsi que sur les conséquences cliniques qui en découlent, potentiellement graves et mortelles. En général, l'incidence et la gravité des ARIA-E et -H augmentent avec le nombre d'allèles APOE4. Le demandeur a fourni une analyse post-hoc des ARIA, considérées comme le principal effet indésirable, en distinguant les ARIA selon le statut de porteur de l'APOE4 (homozygotes, hétérozygotes et non-porteurs) ainsi que les non-porteurs et les hétérozygotes combinés.

Les ARIA-E et ARIA-H ont été observées avec une fréquence très élevée pour tous les génotypes APOE4. Les ARIA-E et ARIA-H sont survenues isolément ou simultanément. Le détail sur l'incidence des ARIA-E et ARIA-H selon le statut porteur ApoE4 est présenté en rubrique « 3.3.4. Données issues du RCP ».

Dans l'étude TBZ-ALZ2 (phase randomisée en double aveugle (AACI-PC) et phase d'extension à long terme (LTE)), concernant :

- **les ARIA-E** : la plupart des cas d'ARIA-E sont survenus au cours des 24 premières semaines de traitement et leur incidence n'a pas augmenté avec la durée du traitement (jusqu'à 36 mois) pendant la période combinée AACI-PC et AACI-LTE, quel que soit le génotype APOE4. Ce résultat est également corroboré par l'analyse des données de sécurité à long terme chez les patients (issus de la population globale) traités par donanémab en continu pendant plus de 18 mois dans la LTE. La gravité radiographique des événements ARIA-E était principalement légère ou modérée et a été jugée sévère chez 1,4 % des non-porteurs et hétérozygotes APOE4 au cours de la période de traitement de 18 mois de l'étude AACI-PC et n'a pas changé au cours des périodes AACI-PC et AACI-LTE combinées.

Dans la population cible proposée, l'incidence **des ARIA-E graves et symptomatiques** était respectivement de 1,3 % (0 % sous placebo) et de 5,6 % (0 % sous placebo) dans l'étude AACI-

PC. Ces incidences n'ont pas augmenté pendant les périodes de traitement combinées de l'étude AACI-PC et de son extension à long terme (jusqu'à 36 mois).

Sur l'ensemble des événements ARIA-E survenus dans la population cible proposée (N = 146) de l'étude AACI-PC, 9 étaient graves (6 %) et 40 symptomatiques (27 %). Les 9 événements indésirables graves (EIG) ARIA-E rapportés étaient tous symptomatiques, et deux d'entre eux ont été fatals. Ces deux patients étaient hétérozygotes pour l'APOE4 et présentaient des ARIA-E graves ; l'un d'eux présentait également des ARIA-H graves et des facteurs de risque potentiels à l'inclusion (par exemple, une hypertension). Le décès est survenu après la réintroduction du traitement chez le patient suite à une interruption de celui-ci. L'autre événement indésirable grave fatal est survenu dans le cadre d'un protocole initial avec une surveillance IRM moins fréquente. Au cours de l'étude d'extension à long terme (LTE), un autre événement ARIA-E fatal est survenu chez un patient hétérozygote pour l'APOE4 traité par placebo pendant l'étude AACI-PC. Un traitement retardé par corticoïdes a été rapporté. Le patient présentait des antécédents d'hypertension artérielle, facteur de risque potentiel.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés avec l'ARIA-E étaient les céphalées, la confusion, les vertiges, les nausées et les convulsions. Des convulsions ont été rapportées chez 5 patients. Plus de 75 % des événements ARIA-E symptomatiques étaient légers ou modérés. Des ARIA-E symptomatiques sévères dans la population cible (non-porteurs et hétérozygotes pour l'APOE4) de l'étude AACI-PC sont survenus chez 5 patients et se sont manifestés par des convulsions, un délire, une bradycardie, une insuffisance respiratoire aiguë, des troubles du mouvement, une hémiplégie, des céphalées et une altération de l'état de conscience.

La plupart des patients ont présenté un seul épisode d'ARIA-E, tandis que 4,9 % (35/710) de la population cible traitée par donanémab ont présenté une récurrence d'ARIA-E (soit entre 2 et 4 épisodes). Plus précisément, 24 % des patients atteints d'ARIA-E ont présenté une récurrence (35 patients sur 146). Jusqu'à quatre épisodes d'ARIA-E ont été rapportés chez 4 patients.

- **les ARIA-H** : les symptômes de l'ARIA-H n'ont pas été systématiquement recueillis, car il était difficile de les distinguer de ceux de l'ARIA-E en cas de co-occurrence. Les ARIA-H concomitantes à l'ARIA-E ont été plus fréquemment observées avec le donanémab qu'avec le placebo (12,7 % contre 0,4 %). Globalement, d'après les résultats radiographiques, près de la moitié des événements ARIA-H (46 %) étaient concomitantes à un ARIA-E. La plupart des (premiers) événements ARIA-H ont été rapportés dans les 24 semaines suivant le début du traitement, tandis que les épisodes ARIA-H ultérieurs sont survenus précocement et tout au long de l'étude AACI-PC, selon les données de la population globale. De plus, des ARIA-H isolés ont été observés pendant toute la durée du traitement. [...].

L'incidence des ARIA-H dans l'AACI-LTE était légèrement plus élevée que pendant la période AACI-PC (34,2 %), principalement due à une incidence plus élevée d'ARIA-H isolée avec le donanémab dans la population indiquée proposée (17,3 % dans l'AACI-PC et l'AACI-LTE combinés contre 12,4 % dans la période AACI-PC seule) [...]

La gravité radiographique est restée globalement similaire sur une période de 36 mois dans les études AACI-PC et AACILTE combinées (9,3 % des événements ARIA-H ont été qualifiés de sévères).

Dans la population indiquée proposée, **des événements ARIA-H graves et des événements ARIA-H symptomatiques** sont survenus avec une incidence de 0,3 % (0 % pour le placebo) et de 1,1 % (0,3 % pour le placebo) dans l'étude AACI-PC. Sur l'ensemble des événements ARIA-H survenus dans la population cible (N=196), 2 étaient graves (1 %) et 8 symptomatiques (4 %). Les deux événements indésirables graves (EIG) de type ARIA-H ont été fatals : un patient (hétérozygote pour l'APOE4) présentait simultanément une ARIA-E grave et sévère (et a reçu une nouvelle administration de donanémab malgré ces résultats ; voir ci-dessus), et un autre patient (non porteur de l'allèle APOE4) est décédé des suites d'un accident vasculaire cérébral

hémorragique (sidérose superficielle et facteurs de risque vasculaire potentiels, tels que l'hypertension, présents à l'inclusion).

Aucune augmentation de l'incidence des ARIA-H graves ou symptomatiques n'a été observée lorsque les résultats des études AACI-PC et AACI-LTE ont été combinés jusqu'à 36 mois de traitement.

La majorité des patients ont présenté un seul épisode d'ARIA-H, tandis que 9,9 % (70/710) de la population cible traitée par donanémab ont présenté une récurrence d'ARIA-H (soit entre 2 et 4 épisodes). Plus précisément, 35,7 % des patients atteints d'ARIA-H ont présenté une récurrence (70 patients sur 196). Jusqu'à quatre épisodes d'ARIA-H ont été rapportés chez deux patients.

- Les hémorragies intracrâniennes : **une hémorragie intracrânienne (HIC) > 1 cm de diamètre** est survenue avec une incidence de 0,4 % dans le groupe donanémab (3/710 patients) et de 0,3 % dans le groupe placebo (2/728 patients). Un événement dans chaque groupe a été rapporté comme un événement indésirable grave (EIG), aucun n'étant fatal. Cependant, une hémorragie thalamique fatale a été rapportée dans l'étude AACI-A9 chez un patient hétérozygote pour l'APOE4 présentant divers facteurs de risque cardiovasculaires. Quatre autres cas d'HIC > 1 cm sont survenus dans l'étude AACI-LTE (un cas chez un non-porteur et trois cas chez des hétérozygotes pour l'APOE4). Au total, l'incidence des HIC > 1 cm dans les études AACI-PC et AACI-LTE combinées était de 0,6 %. L'un des deux événements HIC > 1 cm rapportés comme EIG a été fatal (chez un hétérozygote APOE4 ; le décès a été attribué à un accident vasculaire cérébral ischémique aigu, tandis que le patient est décédé d'hémorragies intracrâniennes multiples après avoir reçu du ténectéplase). La section 4.4 du RCP inclut une mise en garde concernant l'instauration d'un traitement thrombolytique chez les patients traités par donanémab, et la section 4.8 décrit les hémorragies intracrâniennes (HIC) comme effet indésirable.

Les résultats de tolérance issus de l'étude de phase IIIb (TBZ-ALZ 6 ou AACQ) et au schéma de titration modifié évalué (correspondant à celui validé pour l'AMM de KISUNLA (donanémab)) sont rapportés dans l'EPAR⁴⁸. Ce schéma différait du schéma standard uniquement par les trois premières doses de donanémab : au lieu de trois doses de 700 mg, la posologie initiale était de 350 mg, suivie de 700 mg (deuxième dose) et de 1 050 mg (troisième dose). L'exposition globale au cours des trois mois de titration est donc restée identique à celle observée avec le schéma standard, comme en témoignent une exposition cumulative comparable et une réduction similaire des plaques amyloïdes cérébrales observée aux semaines 24 et 52.

À la semaine 52, dans la population cible, l'incidence des **ARIA-E** était plus faible dans le groupe ayant reçu le schéma de titration modifié que dans le groupe ayant reçu le schéma standard (14,7 % contre 20,4 %), soit une réduction du risque relatif de 28 %. Aucun cas d'ARIA-E sévère, radiologiquement ou symptomatiquement, n'a été observé dans le groupe de titration modifiée (contre 3 patients dans le groupe standard). De plus, une réduction du risque relatif d'environ 35 % et 56 % a été constatée pour l'ARIA-E symptomatique et l'ARIA-E récurrente dans le groupe modifié par rapport à la posologie standard. Le délai d'apparition de l'ARIA-E pour les deux schémas de titration était conforme aux données de l'étude AACI-PC. Une réduction du risque relatif de 30 % a également été observée avec le schéma de titration modifié par rapport à la titration standard pour **l'ARIA-H concomitante à l'ARIA-E**

⁴⁸ Pour rappel, l'étude TBZ-ALZ 6 (NCT05738486) était une étude randomisée en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal a été d'évaluer la tolérance à 24 semaines de 4 schémas posologiques de donanémab (un schéma de posologie standard correspondant au schéma posologique de l'étude de phase III TBZ-ALZ 2 et 3 schémas alternatifs **dont un schéma à titration progressive correspondant à l'AMM validée de KISUNLA (donanémab)**, avec la même quantité de médicament totale administrée pour tous les schémas posologiques) en termes de survenue d'ARIA-E chez 842 patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce.

(incidence : 9,9 % vs 14 %). Une ARIA-H symptomatique est survenue chez un seul patient de l'étude AACQ (bras de titration modifié), et aucun de ces événements n'a été jugé grave.

Deux patients du groupe de titration modifié ont présenté des **hémorragies intracérébrale (HIC) > 1 cm** (1 %) et un patient du groupe recevant la dose standard (0,5 %). L'un des deux patients du bras de titration modifié était non porteur de l'allèle et l'événement était asymptomatique. L'autre patient était hétérozygote pour l'APOE4 et a présenté un événement indésirable grave (EIG) d'accident vasculaire cérébral de l'artère cérébrale moyenne (attribué au donanémab) après une ARIA-E légère, ainsi que six nouvelles microhémorragies après la sixième dose de donanémab. Le décès est survenu suite à une hémorragie intraparenchymateuse après administration d'un activateur tissulaire du plasminogène (ténecteplase par voie intraveineuse).

Concernant enfin le risque associé aux médicaments antithrombotiques et les décès rapportés : « Dans l'étude AACI-PC, environ 10 % des patients sous donanémab recevaient un traitement anticoagulant concomitant à l'inclusion. L'effet des médicaments antithrombotiques (incluant l'aspirine, les antiagrégants plaquettaires autres que l'aspirine et les anticoagulants) sur le score ARIA-H et la gravité des macrohémorragies n'a pas révélé de différence distincte de celui observé pour l'ensemble des traitements antithrombotiques, malgré le faible nombre de cas. Cependant, un risque plausible d'aggravation de l'ARIA-H et de macrohémorragies est associé au traitement anticoagulant, comme c'est le cas pour d'autres antiagrégants plaquettaires, ce qui justifie une contre-indication à l'instauration de ce traitement chez les patients déjà sous anticoagulants.

Six des **sept décès** liés à l'ARIA (4 cas) ou à une hémorragie intracérébrale (3 cas) dans la population cible sont survenus chez des patients hétérozygotes pour l'APOE4, et un seul chez un patient non porteur de l'allèle APOE4. La réévaluation de ces décès a permis d'identifier plusieurs points communs et facteurs de risque : les quatre décès concernant l'ARIA-E et l'ARIA-H présentaient des lésions radiographiquement sévères (3 cas sur 4), étaient symptomatiques, et trois d'entre eux avaient des antécédents d'hypertension artérielle ou une aggravation de l'hypertension artérielle sous traitement par donanémab. Ces risques sont désormais pris en compte par des mesures supplémentaires de minimisation des risques, notamment la recommandation d'interrompre définitivement le donanémab chez les patients présentant une ARIA sévère asymptomatique ou symptomatique (tableau 1 du RCP), et l'inclusion de l'hypertension mal contrôlée parmi les contre-indications au traitement par donanémab. Sur les trois décès liés à des hémorragies cérébrales, deux sont survenus après un traitement thrombolytique pour un AVC. L'instauration d'un traitement thrombolytique chez les patients traités par donanémab demeure une préoccupation. La mise en garde concernant l'administration concomitante de thrombolytiques (rubrique 4.4 du RCP) souligne la nécessité d'une interruption du traitement par donanémab et d'une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. Par ailleurs, deux des trois décès dus à des hémorragies cérébrales présentaient des antécédents d'hypertension, facteur de risque d'hémorragie intracérébrale. »

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques

Le résumé des risques du PGR de KISUNLA (donanémab) (version 0.9, 21/07/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés

- ARIA-E (œdème cérébral/effusion)
- ARIA-H (microhémorragie cérébrale et sidérose superficielle)
- Réactions graves d'hypersensibilité (incluant les réactions liées à la perfusion).

Risques importants potentiels	Hémorragie intracérébrale ⁴⁹
Informations manquantes	Aucune

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

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

L'AMM Européenne impose également la conduite des mesures additionnelles de pharmacovigilance post-autorisation (études Post autorisation safety studies - PASS) suivantes :

- un registre concernant la tolérance pour caractériser les ARIA chez les patients traités sous donanémab en Europe (date de rapport final : 31 décembre 2031),
- une étude des bases de données secondaires pour caractériser la sécurité, les conditions d'utilisation du donanémab et l'efficacité des MARR en Europe (date de rapport final : 31 décembre 2030),
- une enquête européenne d'efficacité des MARR en Europe (date de rapport final : décembre 2030).

3.3.3 Données issues du PSUR

Le laboratoire a fourni les données issues des PSUR couvrant les périodes respectives du 2 juillet 2024 au 2 janvier 2025 et du 3 janvier 2025 au 2 juillet 2025. Depuis le début du programme de développement de donanémab, environ 7 685 patients ont été traités dans le cadre des essais cliniques. Parmi ces patients, environ 5 435 ont reçu du donanémab.

Au 30 juin 2025, un total de 13 100 patients a reçu du donanémab en post-commercialisation, soit approximativement 3 600 patients-année.

Durant cette période, aucun nouveau signal n'a été rapporté par rapport à ceux déjà identifiés dans les essais cliniques.

3.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Dans une étude clinique pivotale contrôlée *versus* placebo incluant des patients atteints de troubles neurocognitifs mineurs ou de troubles neurocognitifs majeurs à un stade léger dus à la maladie

⁴⁹ Incluant hémorragie sous-durale, hématome sous-dural, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie cérébrale, hématome cérébral, accident vasculaire cérébral hémorragique, hématome extradural, hémorragie intracrânienne, hémorragie intraventriculaire, hémorragie thalamique, macro-hémorragie et accident vasculaire cérébral.

d'Alzheimer (voir rubrique 5.1 du RCP), un total de 853 adultes a reçu au moins une dose de donanémab. Parmi eux, 710 patients étaient **dans la population de l'indication (hétérozygotes et non porteurs pour l'allèle ε4 du gène ApoE)**.

Concernant le statut porteur pour l'allèle ε4 du gène ApoE4 des patients traités par donanémab, 29,9 % (255/853) étaient non porteurs, 53,0 % (452/853) étaient hétérozygotes et 16,8 % (143/853) étaient homozygotes. A l'exception des ARIA, le profil de sécurité était similaire pour tous les génotypes.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les ARIA-E (20,6 %), les ARIA-H (27,6 %) et les céphalées (14,6 %). Les effets indésirables graves les plus importants étaient les ARIA-E graves (1,3 %), les ARIA-H graves (0,3%), et l'hypersensibilité grave, y compris les réactions liées à la perfusion (0,4 %). Des réactions anaphylactiques ont été rapportées de manière peu fréquente (0,4 %) (voir rubrique 4.4 du RCP).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables issus des études cliniques portant sur le donanémab (Tableau 3 ci-dessous) sont listés selon leur classe de systèmes d'organes avec la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, avec les effets indésirables les plus fréquents en premier. De plus, la catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$; $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 3. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système nerveux	ARIA-E ^{a,b} ARIA-H ^{a,b} Microhémorragie Sidérose superficielle Céphalées	Hémorragie intracérébrale ^c	
Affections gastro-intestinales		Nausées Vomissements	
Lésions, intoxications et complications d'interventions		Réaction liée à la perfusion ^d Hypersensibilité	Réaction anaphylactique

^a Évaluée par IRM.

^b Les symptômes peuvent inclure céphalées, confusion, nausées, vomissements, instabilité, sensations vertigineuses, tremblements, troubles visuels, troubles de la parole, aggravation de la fonction cognitive, altération de l'état de conscience, et convulsions.

^c Inclut hématome sous-dural, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie cérébrale, hémorragie intracérébrale et accident vasculaire cérébral.

^d Les signes et symptômes de réactions liées à la perfusion et d'hypersensibilité peuvent inclure érythème, frissons, nausées, vomissements, sudation, céphalées, oppression thoracique, dyspnée et variations de la pression artérielle

Description d'effets indésirables sélectionnés

Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde dans la population de l'indication

Dans l'étude pivotale contrôlée *versus* placebo dans laquelle le donanémab a été administré à une posologie de 700 mg toutes les 4 semaines pour les 3 premières administrations, puis de 1 400 mg toutes les 4 semaines, **des ARIA (ARIA-E ou ARIA-H) ont été observées chez 33 % (234/710) des patients hétérozygotes et non porteurs pour l'allèle ε4 du gène ApoE traités par donanémab, versus 13,5 % (98/728) des patients hétérozygotes et non porteurs sous placebo. Des ARIA**

graves ont été rapportées chez 1,4 % (10/710) des patients traités par donanémab. Des ARIA d'issue fatale dues au donanémab sont survenues de manière peu fréquente dans l'étude pivotale (0,4 %, trois patients). Les symptômes cliniques associés aux ARIA-E ont été résolus chez environ 80 % des patients. Les symptômes des ARIA-E peuvent inclure céphalées, confusion, nausées, vomissements, instabilité, sensations vertigineuses, tremblements, troubles visuels, troubles de la parole, aggravation de la fonction cognitive, altération de l'état de conscience, et convulsions.

Des ARIA-E ont été observées chez 20,6 % (146/710) des patients hétérozygotes et non porteurs pour l'allèle ε4 du gène ApoE traités par donanémab versus 1,8 % (13/728) des patients sous placebo. La sévérité radiographique maximale des ARIA-E était légère chez 6,2 % (44/710) des patients, modérée chez 12,7 % (90/710) des patients, et sévère chez 1,4 % (10/710) des patients. **Des ARIA-E symptomatiques ont été rapportées chez 5,6 % (40/710) des patients traités par donanémab** dans l'étude pivotale. Le temps de résolution médian des ARIA-E était d'environ 8,3 semaines. Parmi les patients traités par donanémab avec des ARIA-E, environ 24,3 % (35/144) ont présenté plusieurs épisodes d'ARIA-E.

Des ARIA-H ont été observés chez 27,6 % (196/710) des patients hétérozygotes et non porteurs pour l'allèle ε4 du gène ApoE traités par donanémab versus 12,2 % (89/728) des patients sous placebo. La sévérité radiographique maximale des ARIA-H était légère chez 14,4 % (102/710) des patients, modérée chez 5,5 % (39/710) des patients, et sévère chez 7,6 % (54/710) des patients. **Des ARIA-H symptomatiques ont été rapportées chez 1,1 % (8/710) des patients traités par donanémab versus 0,3 % (2/728) des patients sous placebo.** Des ARIA-H isolées (c'est-à-dire, des ARIA-H chez des patients qui n'ont pas déjà présenté d'ARIA-E) ont été observées chez 12,4 % (88/710) des patients traités par donanémab versus 11,5 % (84/728) des patients sous placebo. Parmi les patients traités par donanémab avec des ARIA-H, environ 35,9 % (70/195) ont présenté plusieurs épisodes d'ARIA-H.

La majorité des premières ARIA radiographiques dans les études contrôlées versus placebo sont survenues au début du traitement (dans les 24 semaines suivant l'initiation du traitement), bien que les ARIA puissent survenir à tout moment et que les patients puissent avoir plus d'un épisode.

Un traitement symptomatique standard, incluant des corticostéroïdes, peut être envisagé en cas d'ARIA-E, mais l'efficacité du traitement n'a pas été établie.

Hémorragie intracrânienne dans la population de l'indication

Une hémorragie intracrânienne a été rapportée chez 1,4 % (10/710) des patients hétérozygotes et non porteurs pour l'allèle ε4 du gène ApoE après traitement par donanémab versus 0,8 % (6/728) des patients sous placebo. Parmi ces patients, **une hémorragie intracérébrale supérieure à 1 cm a été observée chez 0,4 % (3/710) des patients traités par donanémab et chez 0,3 % (2/728) des patients sous placebo.** **De plus, chez un patient avec une sidérose superficielle préexistante et traité par donanémab dans l'étude pivotale, une ARIA-H d'issue fatale a été rapportée avec une hémorragie intracérébrale concomitante.**

Statut porteur ApoE ε4 et risque d'ARIA

Dans l'étude pivotale, **l'incidence globale des ARIA était plus faible chez les patients non-porteurs (24,7 % sous donanémab versus 12,0 % sous placebo) et chez les patients hétérozygotes (37,6 % sous donanémab versus 14,1 % sous placebo) que chez les patients homozygotes (55,9 % sous donanémab versus 21,9 % sous placebo).** Parmi les patients traités par donanémab, **des ARIA-E sont apparues chez 15,7 % des patients non porteurs et chez 23,2 % des patients hétérozygotes contre 41,3 % chez les patients homozygotes.** **Des ARIA-E symptomatiques sont**

survenues chez 3,9 % des patients non porteurs et chez 6,6 % des patients hétérozygotes contre 8,4 % chez les patients homozygotes. Des ARIA-H sont apparues chez 18,8 % des patients non porteurs et chez 32,5 % des patients hétérozygotes contre 50,3 % chez les patients homozygotes. Des ARIA-H symptomatiques sont survenues chez 0,4 % des patients non porteurs, chez 1,5 % des patients hétérozygotes et chez 1,4 % des patients homozygotes. Des ARIA graves sont survenues chez 0,8 % des patients non porteurs et chez 1,8 % des patients hétérozygotes contre 2,8 % chez les patients homozygotes.

Réactions liées à la perfusion dans la population de l'indication

Dans l'étude pivotale contrôlée versus placebo, des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 8,3 % des patients traités par donanémab, versus 0,4 % des patients sous placebo. Une réaction anaphylactique a été peu fréquemment rapportée (0,4 %). Des réactions graves liées à la perfusion ou une hypersensibilité grave sont survenues chez 0,4 % des patients traités par donanémab, versus 0,1 % des patients sous placebo.

Tous les patients rapportant des réactions liées à la perfusion avaient des ADA. Une titration en ADA plus élevée était associée à une incidence accrue de réactions liées à la perfusion/d'événements d'hypersensibilité immédiate.

La majorité des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité sont survenues au cours des 4 premières administrations de donanémab, bien qu'elles puissent survenir à tout moment.

Les arrêts de traitement chez les patients traités par donanémab comprenaient une réaction liée à la perfusion (3,5 %), une hypersensibilité (0,6 %), et une réaction anaphylactique (0,4 %), versus 0 arrêt de traitement dû à ces événements dans le groupe placebo.

La réintroduction du traitement a entraîné des réactions liées à la perfusion et d'hypersensibilité ultérieures chez environ 46,9 % des patients, avec une sévérité et des types de symptômes généralement similaires à ceux des événements initiaux.

La prise de médicaments prophylactiques avant les perfusions n'a pas empêché la récurrence des réactions liées à la perfusion. »

En termes d'immunogénicité, il est précisé rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP : « Dans les études cliniques contrôlées versus placebo, 88,1 % des patients traités par donanémab ont développé des anticorps anti-médicament (ADA, anti-drug antibodies) et tous les patients avec des ADA avaient des anticorps neutralisants. Tous les patients pour lesquels des réactions liées à la perfusion ont été rapportées avaient des ADA. Une titration en ADA plus élevée était associée à une incidence accrue de réactions liées à la perfusion/d'événements d'hypersensibilité immédiate. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Le profil de tolérance de KISUNLA (donanémab) associé à des risques importants identifiés (ARIA-E/œdème cérébral vasogénique, ARIA-H microhémorragie cérébrale et sidérose superficielle, hémorragie intracérébrale > 1 cm de diamètre) impose des mesures de précautions strictes. L'utilisation de

KISUNLA (donanémab) est ainsi susceptible d'avoir un impact sur le parcours de soins et de vie pour le patient, la famille et l'organisation des soins avec :

- la fréquence rapprochée d'administration en perfusion intraveineuse toutes les quatre semaines ;
- la mise en application de l'étroite mais nécessaire surveillance sous traitement par IRM de la survenue des ARIA pouvant apparaître spontanément avec :
 - la nécessité d'une IRM cérébrale récente (datant de moins de 6 mois) de référence avant de débiter le traitement ;
 - la réalisation d'IRM ultérieures avant la seconde administration (à 1 mois), avant la troisième administration (à 2 mois), avant la quatrième administration (à 3 mois) et avant la septième administration (à 6 mois) puis à tout moment du traitement en cas de symptômes évocateurs d'une ARIA ; une IRM additionnelle doit être réalisée après un an de traitement (avant la douzième administration) pour les patients présentant des facteurs de risque d'ARIA tels que les hétérozygotes pour l'allèle $\epsilon 4$ du gène ApoE, et/ou les patients ayant des antécédents d'ARIA plus tôt durant le traitement ;
 - une IRM de suivi dans un délai de 2 à 4 mois après l'identification initiale pour évaluer la résolution (ARIA-E) ou la stabilisation (ARIA-H) ;
- la nécessité de vigilance des professionnels, patients et aidants afin de connaître et d'identifier les symptômes des ARIA, pouvant inclure des maux de tête, une confusion, des étourdissements, une vision floue, des nausées, des difficultés à marcher ou des convulsions (crises convulsives) ;
- la potentielle nécessité d'adaptation du traitement antithrombotique en cours des patients concernés en cas de mise sous donanémab, ceux-ci étant fréquemment polymédiqués et sous traitement antithrombotique ; la prise d'anticoagulants constitue une contre-indication à la mise sous traitement par donanémab au regard du risque hémorragique avec notamment des hémorragies intracérébrales ayant été rapportées chez des patients recevant à la fois du donanémab et des anticoagulants ; des hémorragies intracérébrales ont également été rapportées chez des patients recevant des agents thrombolytiques (par exemple, activateur tissulaire du plasminogène) pendant leur traitement par le donanémab ; une prudence accrue avec évaluation du bénéfice/risque pour les patients doit être ainsi réalisée dans ces situations (cf. rubrique « 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi » du RCP) ;
- la nécessité d'un génotypage de l'ApoE4 avant instauration du traitement afin d'identifier les patients non porteurs ou hétérozygotes correspondant à la population sélectionnée pour l'indication de KISUNLA (donanémab) ; il est par ailleurs à noter que la réalisation du test soulève des questions éthiques à la fois pour les patients et leurs familles mais également pour les professionnels de santé, la présence d'au moins un allèle du gène ApoE4 étant associée à une augmentation du risque de développer une maladie d'Alzheimer et du risque d'ARIA tandis que le statut homozygote ApoE4 est une contre-indication formelle à la prise du traitement. La réalisation du génotypage devra donc se conformer aux recommandations en cours concernant le diagnostic génétique ;
- l'identification précoce des patients susceptibles d'être traités conduira à une modification importante de la stratégie diagnostique actuelle ciblée sur une démarche diagnostique personnalisée et de moment opportun⁵⁰ ;
- la confirmation obligatoire d'une pathologie bêta-amyloïde par un test approprié avant l'instauration du traitement ;

⁵⁰ <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-d-alzheimer> [accédé le 01/09/2025]

- la mise en place du programme d'accès contrôlé obligatoire indispensable à la prescription de KISUNLA (donanémab) avec information auprès des prescripteurs et des patients.

Pour rappel, lors de l'évaluation du premier anticorps anti-amyloïde LEQEMBI (lécanémab), des recommandations de la fédération des centres mémoires ont été publiées sur les conditions d'encadrement renforcées en cas de mise à disposition du lécanémab^{51,52}. Selon avis d'experts, la mise en œuvre du traitement imposerait les conditions strictes de délivrance suivantes :

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

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

⁵¹ Villain N, Planche V, Lilamand M et al. Lecanemab for early Alzheimer's disease : Appropriate use recommendations from the French federation of memory clinics. J Prev Alzheimers Dis. 2025 ; 12 :100094

⁵² Clanet M. Rapport : Quels parcours pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ? - Plan Maladies Neuro-Dégénératives 2104-2019 - Avril 20

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Maladie d'Alzheimer au stade symptomatique précoce		
TRAILBLAZER-ALZ NCT03367403	Etude de phase II, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo visant à démontrer la supériorité de donanémab par rapport au placebo en termes de progression clinique chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce et ayant un niveau de tau intermédiaire.	2021
TRAILBLAZER-ALZ 4 NCT05108922	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparative versus aducanumab visant à démontrer la supériorité du donanémab par rapport à l'aducanumab en termes d'élimination des plaques amyloïdes chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce et ayant un niveau de tau intermédiaire ou élevé.	2023
TRAILBLAZER-ALZ 6 NCT05738486	Etude de phase IIIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles visant à évaluer l'effet de différents schémas posologiques de donanémab sur la survenue d'ARIA-E et la réduction des plaques amyloïdes chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce.	2025
TRAILBLAZER-ALZ 5 NCT05508789	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo visant à démontrer la supériorité du donanémab par rapport au placebo en termes de progression clinique chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce et ayant un niveau de tau intermédiaire ou élevé.	2028

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Maladie d'Alzheimer au stade préclinique		
TRAILBLAZER-ALZ 3 NCT05026866	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo visant à démontrer la supériorité du donanémab par rapport au placebo en termes de progression clinique chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer à un stade préclinique.	2027

4. Discussion

Au total, l'évaluation de KISUNLA (donanémab) repose principalement sur les résultats d'une étude de phase III (initialement protocolisée en tant que phase II) - TRAILBLAZER-ALZ 2 ou TBZ-ALZ 2 (NCT04437511) comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle réalisée chez 1736 patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante (trouble cognitif léger ou démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer) ayant des signes de pathologie bêta-amyloïde confirmés par TEP amyloïde ainsi que des signes de dépôts pathologiques de tau sur l'imagerie par TEP au flortaucipir.

En termes d'efficacité, la supériorité du donanémab a été démontrée par rapport au placebo **sur le critère de jugement principal de variation du score iADRS entre l'inclusion et la semaine 76** dans les deux populations mITT⁵³ pré-spécifiées :

- **Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé)** : variations moyennes (ET) de -6,0 (0,5) versus -9,3 (0,5), **avec une différence moyenne ajustée (ET) de 3,25 (0,7) (IC95% = [1,9 ; 4,6] ; p < 0,001)**, soit une différence relative versus placebo de 35,1 %.
- **Population globale ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et élevé** : variations moyennes (ET) de -10,2 (0,5) versus -13,1 (0,5), **avec une différence moyenne ajustée (ET) de 2,92 (0,7) (IC95% = [1,5 ; 4,3] ; p < 0,001)**, soit une différence relative versus placebo de 22,3 %.

La supériorité du donanémab a également été démontrée par rapport au placebo sur 12 des 13 critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués notamment les 3 critères cliniques suivants évalués dans les deux populations mITT⁵³ pré-spécifiées :

- **Variation moyenne du score CDR-SB entre l'inclusion et à la semaine 76 :**
 - **Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé)** : variations moyennes (ET) de 1,20 (0,1) versus 1,88 (0,1), **avec une différence moyenne ajustée (ET) de -0,67 (0,1) (IC95% = [-0,95 ; -0,40] ; p < 0,001)**, soit une différence relative versus placebo de 36,0 %.
 - **Population globale ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et élevé** : variations moyennes (ET) de 1,7 (0,1) versus 2,4 (0,1), **avec une différence moyenne ajustée (ET) de -0,70 (0,1) (IC95% = [-0,95 ; -0,45] ; p < 0,001)**, soit une différence relative versus placebo de 28,9 %.
- **Variation moyenne de l'ADCS-iADL entre l'inclusion et à la semaine 76 :**
 - **Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé)** : variations moyennes (ET) de -2,8 (0,3) versus -4,6 (0,3), **avec une différence moyenne ajustée (ET) de 1,83 (0,5) (IC95% = [0,91 ; 2,75] ; p < 0,001)**, soit une différence relative versus placebo de 39,9 %.
 - **Population globale ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et élevé** : variations moyennes (ET) de -4,4 (0,3) versus -6,1 (0,3), **avec une différence moyenne ajustée (ET) de 1,70 (0,4) (IC95% = [0,84 ; 2,56] ; p = 0,0001)**, soit une différence relative versus placebo de 27,8 %.
- **Variation moyenne de l'ADAS-Cog13 entre l'inclusion et à la semaine 76 :**
 - **Population ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé)** : variations moyennes (ET) de 3,2 (0,3) versus 4,7 (0,3), **avec une différence moyenne ajustée (ET) de -1,52 (0,4) (IC95% = [-2,25 ; -0,79] ; p < 0,001)**, soit une différence relative versus placebo de 32,4 %.
 - **Population globale ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-moderé) et élevé** : variations moyennes (ET) de 5,5 (0,3) versus 6,8 (0,3), **avec une différence moyenne ajustée (ET) de -1,33 (0,4) (IC95% = [-2,09 ; -0,57] ; p = 0,0006)**, soit une différence relative versus placebo de 19,5 %.

L'AMM de KISUNLA (donanémab) a été finalement obtenue dans une population restreinte (sous-groupe de la population évaluée) sur la base d'analyses post-hoc exploratoires de l'étude pivotale

⁵³ Pour rappel, les analyses d'efficacité prévues au protocole ont été réalisées dans une population ITT modifiée mentionnée comme **population d'efficacité** (Evaluable Efficacy Set ou EES) et correspondant aux patients randomisés qui disposaient d'un résultat d'efficacité à la randomisation et d'au moins un résultat d'efficacité post-randomisation.

précitée ayant exclu les patients porteurs homozygotes de l'apolipoprotéine E ϵ 4 **et correspondant *in fine* aux patients n'ayant qu'une seule copie (hétérozygote) ou aucune copie du gène ApoE4** ; les patients homozygotes ont été exclus car étant plus à risque de développer des ARIA sous traitement, les conséquences cliniques de celles-ci pouvant être graves chez certains patients et pouvant inclure des convulsions et une hémorragie cérébrale.

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

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

En termes de tolérance, au cours de la phase randomisée en double-aveugle de l'étude TBZ-ALZ 2, dans la population de tolérance :

- le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) a été de 89 % dans le groupe donanémab *versus* 82 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI : les ARIA-E (24 % *versus* 1,9 %), les ARIA-H (19,7 % *versus* 7,4 %), la COVID-19 (15,9 % *versus* 17,6 %), céphalées (14,0 % *versus* 9,8 %), les chutes (13,4 % *versus* 12,6 %), les réactions liées à la perfusion (8,7 % *versus* 0,5 %) et les sidéroses superficielles du système nerveux (6,8 % *versus* 1,1 %)
- le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant entraîné l'interruption du traitement a été plus élevé dans le groupe donanémab que dans le groupe placebo (respectivement 13,1 % *versus* 4,3 %), avec comme EI les plus fréquents : les réactions à la perfusion (3,6 % [n=31] *versus* 0 %), les ARIA-E (2,5 % [n=21] *versus* 0,3 % [n=3]), les ARIA-H (0,8 % [n=7] *versus* 0,2 % [n=2]) et l'hypersensibilité (0,5 % [n=4] *versus* 0 %)
- le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI grave (EIG) a été de 17,4 % dans le groupe donanémab *versus* 15,8 % dans le groupe placebo avec comme EIG les plus fréquents, dont les EIG d'intérêt : les ARIA-E (1,5 % [n=13] *versus* 0 %), la COVID-19 (1,1 % [n=9] *versus* 0,5 % [n=4]), la syncope (1,1 % [n=9] *versus* 1,5 % [n=13]), la pneumonie (0,6 % [n=5] dans les deux groupes) et les ARIA-H (0,5 % [n=4] *versus* 0 %).
- un nombre plus important de décès a été rapporté dans le groupe donanémab par rapport au groupe placebo : respectivement 16 décès (1,9 %) *versus* 10 décès (1,1 %) ; les EI ayant conduit au décès **dans le groupe donanémab** ont été : décès (n=3), embolies pulmonaires (n=2), suicides (n=2), hémorragie rétropéritonéale (n=1), hémorragie subarachnoïde (n=1), COVID-19 (n=1), démence d'Alzheimer (n=1), pneumonie COVID-19 (n=1), arrêt respiratoire (n=1), ARIA-H (n=1), ARIA-E (n=1), déshydratation (n=1) ; les causes de décès **dans le groupe placebo** ont : pneumonies (n=2), infarctus du myocarde (n=1), insuffisance respiratoire (n=1), sepsis (n=1), suicide associé à une intoxication au monoxyde de carbone (n=1), décès (n=1), trouble respiratoire lié à l'inhalation de fumées (n=1), démence d'Alzheimer (n=1), maladie cardiovasculaire athérosclérotique (n=1). Trois décès dans le groupe donanémab ont été considérés comme liés au traitement (un cas suite à une ARIA-E, un cas suite à une ARIA-H et un cas dans un contexte d'EIG d'ARIA-E et ARIA-H puis admission à l'hôpital et décès).

Lors de la phase d'extension en double-aveugle de l'étude TBZ-ALZ 2, les patients ont reçu un nombre médian de 13 perfusions (min-max : 1-19) dans le groupe placebo/donanémab (n=657) et 14 perfusions (min-max : 1-19) dans le groupe donanémab/donanémab (n=157), avec pour ce dernier groupe donanémab/donanémab un nombre médian de 31 perfusions (min-max : 11-38) durant la période totale randomisée en double-aveugle et phase d'extension. **Le profil de tolérance a été similaire à celui rapporté au cours de la phase d'extension randomisée en double-aveugle avec :**

- Un pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI durant la phase d'extension en double-aveugle de 86,5 % (n=568/657) dans le groupe placebo/donanémab, 80,2 %

(n=315/393) dans le groupe donanémab/placebo et 84,7 % (n=133/157) dans le groupe donanémab/donanémab avec comme principaux EI : les ARIA-H (respectivement 24,5 %, 6,1 % et 19,1 %), les ARIA-E (26,0 %, 1,3 % et 8,3 %), la COVID-19 (12,6 %, 12,0 % et 8,9 %), les infections des voies urinaires (7,9 %, 7,9 % et 8,3 %), les chutes (17,5 %, 14,5 % et 10,2 %), les réactions liées à l'injection (7,5 %, 0,5 % et 7,0 %) et les céphalées (9,9 %, 3,8 % et 7,0 %).

- Un pourcentage de patients avec au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement de 13,5 % (n=89/657) dans le groupe placebo/donanémab, 3,8 % (n=15/393) dans le groupe donanémab/placebo et 3,8 % (n=6/157) dans le groupe donanémab/donanémab.
- Un pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EIG durant la phase d'extension en double-aveugle de 19,6 % (n=129/657) dans le groupe placebo/donanémab, 20,4 % (n=80/393) dans le groupe donanémab/placebo et 13,4 % (n=21/157) dans le groupe donanémab/donanémab avec comme principaux EIG rapportés : une infection des voies urinaires (respectivement n=6, 5 et 1 patients dans chaque groupe), une chute (n=10, 3 et 0 patients), une pneumonie (respectivement n=5, 5 et 0 patients), des ARIA-E (n=8, 0 et 1 patients) et une syncope (respectivement n=5, 4 et 1 patients).
- Un total de 17 décès supplémentaires a été rapporté durant la phase d'extension dont 7 dans le groupe placebo/donanémab, 8 dans le groupe donanémab/placebo et 2 dans le groupe donanémab/donanémab. Un décès a été considéré comme lié au donanémab (ARIA-E). Un décès avec hémorragie intracrânienne a été également rapporté chez un patient traité par thrombolytiques et un décès a été rapporté 3 semaines après la dernière perfusion de donanémab (progression de la maladie).

L'AMM de KISUNLA (donanémab) dans la sous-population concernée a été obtenue sur la base de nouvelles données de tolérance parmi lesquelles les données de tolérance issues des analyses post-hoc dans la sous-population concernée dans l'étude TBZ-ALZ 2. **L'incidence globale des ARIA a été plus faible chez les patients non-porteurs (24,7 % sous donanémab versus 12,0 % sous placebo) et chez les patients hétérozygotes (37,6 % sous donanémab versus 14,1 % sous placebo) que chez les patients homozygotes (55,9 % sous donanémab versus 21,9 % sous placebo).** Parmi les patients traités par donanémab, **des ARIA-E sont apparues chez 15,7 % des patients non porteurs et chez 23,2 % des patients hétérozygotes contre 41,3 % chez les patients homozygotes. Des ARIA-E symptomatiques sont survenues chez 3,9 % des patients non porteurs et chez 6,6 % des patients hétérozygotes contre 8,4 % chez les patients homozygotes. Des ARIA-H sont apparues chez 18,8 % des patients non porteurs et chez 32,5 % des patients hétérozygotes contre 50,3 % chez les patients homozygotes. Des ARIA-H symptomatiques sont survenues chez 0,4 % des patients non porteurs, chez 1,5 % des patients hétérozygotes et chez 1,4 % des patients homozygotes.** Des ARIA graves sont survenues chez 0,8 % des patients non porteurs et chez 1,8 % des patients hétérozygotes contre 2,8 % chez les patients homozygotes.

Ont été également fournies dans le cadre de l'obtention de l'AMM : des analyses post-hoc supplémentaires spécifiques aux conséquences des ARIA, des données post-commercialisation de KISUNLA (donanémab), la révision du RCP et des mesures de minimisation des risques (proposition du programme d'accès contrôlé notamment) afin de mieux encadrer les risques liés au médicament. Ainsi, les risques importants identifiés au Plan de Gestion des Risques (PGR) avec KISUNLA (donanémab) sont les ARIA-E (œdème cérébral/effusion), ARIA-H (microhémorragie cérébrale et sidérose superficielle) et réactions graves d'hypersensibilité (incluant les réactions liées à la perfusion) tandis que les risques importants potentiels sont l'hémorragie intracérébrale > 1 cm de diamètre. Par ailleurs, l'usage de KISUNLA (donanémab) est encadré par des mesures de surveillance (cf. rubrique 4.4. Mises en gardes spéciales et Précaution d'emploi » du RCP) et par plusieurs mesures additionnelles de réduction des risques visant à minimiser les risques d'ARIA et d'hémorragies intracérébrales (programme d'accès contrôlé et mise à disposition de matériel éducatif).

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

- concernant l'efficacité :
 - la quantité d'effet modeste observée *versus* placebo sur le score combiné iADRS (critère de jugement principal développé par le laboratoire dont le recul réglementaire est limité selon l'EPAR et non utilisé en pratique clinique) et sur le score CDR-SB (critère de jugement secondaire hiérarchisé établi) considérée comme non cliniquement pertinente au regard des échelles^{39,44,3} ; l'estimation de cette quantité d'effet était par ailleurs sensible à la méthode d'imputation des données manquantes (modifiée à la demande de l'EMA dans le cadre des analyses post-hoc et des résultats retenus pour l'AMM) dans un contexte de pourcentage important de données manquantes (cf. *infra*) ; enfin, les hypothèses de l'essai sur le critère principal visaient dès la planification une différence faible en termes de score iADRS (variation moyenne dans le groupe donanémab de -6,86 versus -10,06 dans le groupe placebo, avec un écart-type de 11,06) sur une échelle de 144 points, dont la pertinence clinique n'apparaît donc pas justifiée, ayant requis l'inclusion de 1736 malades pour la détection statistique de cet effet avec une puissance de 95%, éthiquement discutable ;
 - l'absence de démonstration d'une corrélation entre les effets pharmacodynamiques en termes de réduction de la charge amyloïde et l'évolution clinique cognitive et fonctionnelle avec une dissociation importante entre les effets observés sur les échelles fonctionnelles et/ou cognitives et l'effet observé sur les dépôts amyloïdes (respectivement 76 % des patients dans le groupe donanémab versus 0,3 % des patients dans le groupe placebo ayant atteint la clairance des plaques amyloïdes < 24,1 centiloïdes) ; on notera notamment que le schéma de l'étude ayant autorisé les patients du groupe donanémab à « switcher » sous placebo en cas d'atteinte des critères de réduction des plaques amyloïdes a rapporté des pourcentages importants de patients concernés avec 17,1 % (n= 130/761) à 24 semaines, 46,6 % (n=313/672) à 52 semaines et 69,2 % (n=429/620) à 76 semaines ;
 - l'absence de démonstration d'un effet du donanémab sur la modification du cours de la maladie ; aucune évaluation du pourcentage de patients évoluant du stade de troubles cognitifs légers à la démence au stade léger, du délai jusqu'à la perte d'autonomie ou jusqu'à la perte de capacité à des activités basiques de la vie quotidienne n'était prévue au protocole ; on ne dispose par ailleurs pas de données relatives au retard à l'entrée en institution à long terme, dans un contexte d'absence de démonstration d'une corrélation entre les effets pharmacodynamiques et l'évolution clinique cognitive et fonctionnelle ;
 - une proportion importante de données manquantes à la semaine 76 (25 % de données manquantes dans le groupe donanémab *versus* 21 % dans le groupe placebo par rapport aux données disponibles à l'inclusion) pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement ; à noter qu'une analyse post-hoc selon un modèle statistique différent (MMRM) de celui pré-spécifié au protocole et une méthode d'imputation des données manquantes davantage conservatrice a été choisie par l'EMA dans le cadre de la validation de l'AMM ;
 - le schéma posologique évalué au cours de l'étude et notamment la titration sous donanémab étant différent de celui validé par l'AMM de KISUNLA (donanémab) ;
 - les données comparatives robustes d'efficacité limitées à 76 semaines soit 19 mois environ et par conséquent les incertitudes sur l'efficacité à long terme dans ce contexte de maladie chronique ;
- concernant la transposabilité des données à la population susceptible d'être traitée :
 - l'AMM ayant reposé uniquement sur les résultats d'une analyse post-hoc dans un sous-groupe non stratifié. Par ailleurs, ces résultats sont issus d'une seule étude pivotale dans un contexte où l'essai de phase II TBZ-ALZ a rapporté une absence de différence entre le donanémab et le placebo sur 3 des 4 critères de jugement secondaires hiérarchisés cliniques

évalués à 76 semaines (CDR-SB ; MMSE et ADCS-iADL) ; ce qui engendre des incertitudes sur la reproductibilité des résultats ;

- une proportion élevée (79 %) de patients non randomisés après la sélection dans l'étude (la grande majorité de ceux-ci ne remplissant pas les critères d'inclusion/non inclusion), soulevant un questionnement sur la validité externe et donc la généralisation de ces résultats à la population des malades ; il est notamment à noter :
 - l'exclusion de certaines populations spécifiques dans l'étude TBZ-ALZ2 dont :
 - les patients âgés de plus de 85 ans, pour une maladie dont l'âge moyen des patients atteints en France selon l'ALD est autour de 85 ans ;
 - les patients ayant un syndrome de Down, non étudiés dans l'étude ;
 - et *a contrario* la sélection uniquement des patients présentant une pathologie tau cérébrale ; on notera ainsi que l'efficacité clinique chez les patients ne présentant pas ou de très faibles taux de protéine tau n'a pas été établie et qu'il a été suggéré une absence de différence dans le sous-groupe stratifié (absence de test d'interaction réalisé) présentant un taux de protéine tau élevé ;
- l'absence de diagnostic formel de troubles cognitifs légers ou démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer parmi les critères d'inclusion ou de sélection selon le score CDR-global sur l'échelle d'évaluation de la démence clinique (seul le score MMSE a été retenu comme critère d'inclusion) ;
- une population relativement hétérogène entre les patients atteints de troubles cognitifs légers et ceux atteints de démence légère (ayant représenté la majorité des patients inclus dans l'étude pivotale (84 %)), pour laquelle les effets attendus d'un traitement peuvent être différents, et notamment la perception de la balance bénéfice-risque ; ces deux populations n'ont de plus pas la même histoire naturelle : si l'évolution est inéluctablement l'aggravation plus ou moins lente mais toujours irréversible dans le cas du syndrome démentiel, *a contrario* les patients atteints de troubles cognitifs légers présentent un risque évolutif vers le syndrome démentiel très élevé mais n'étant toutefois pas systématique et d'évolution lente ;
- un pourcentage élevé de patients (61,0 %) ayant reçu un traitement antérieur symptomatique de la MA puis de façon concomitante tout au long de l'étude (62 % recevant un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et 25 % de la mémantine), pouvant conduire à un biais dans la quantification de l'effet réel du traitement par donanémab ; par ailleurs, cela interroge sur la transposabilité des résultats à la population française dans un contexte où ces médicaments ne sont plus pris en charge ;
- les mises en gardes relatives à l'utilisation du traitement en cas de traitement antithrombotique associé dans un contexte où les patients concernés par l'indication de KISUNLA (donanémab) sont fréquemment polymédiqués et sous traitement antithrombotique ; la prise d'anticoagulants constitue une contre-indication à la mise sous traitement par lécanémab au regard du risque hémorragique avec notamment des hémorragies intracérébrales ayant été rapportées chez des patients recevant à la fois du donanémab et des anticoagulants ; des hémorragies intracérébrales ont également été rapportées chez des patients recevant des agents thrombolytiques (par exemple, activateur tissulaire du plasminogène) pendant leur traitement par le donanémab ;
- l'étude pivotale a été réalisée majoritairement aux Etats-Unis et n'a inclus aucun centre français ; des doutes persistent ainsi sur la prise en charge potentiellement différente de ces patients ;
- concernant la tolérance :
 - le profil de tolérance du médicament associé à des EI impliquant une surveillance étroite et nécessaire ; si les ARIA apparaissent en général au début du traitement et sont souvent

asymptomatiques, des événements graves et mettant en jeu le pronostic vital, tels que des convulsions ou un état de mal épileptique, peuvent rarement survenir ; le profil de tolérance est également marqué par un risque d'hémorragie intracérébrale > 1 cm, notamment des événements fatals survenus chez des patients ayant reçu des anticoagulants ou des agents thrombolytiques (par exemple, activateur tissulaire du plasminogène) sous donanémab ;

- si la population homozygote a été exclue de l'AMM sur la base notamment des analyses supplémentaires de tolérance dans cette population avec une fréquence plus importante d'ARIA rapportées (56 % d'ARIA chez les homozygotes sous donanémab vs 22 % sous placebo), il est à souligner que l'incidence des ARIA sous donanémab n'était pas négligeable dans les autres sous-populations concernées et augmentait de façon significative dans le groupe donanémab (25% chez les non porteurs et 38 % chez les hétérozygotes, versus respectivement 12% et 14 % dans le groupe placebo) ;
- des incertitudes sur l'applicabilité de la surveillance de ces EI (notamment en termes de fréquence des IRM) et de l'ensemble des mesures de minimisation des risques.

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

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

Enfin, le donanémab a un profil de tolérance (ARIA-E/œdème cérébral vasogénique, ARIA-H microhémorragie cérébrale et sidérose superficielle, hémorragie intracérébrale > 1 cm de diamètre) imposant des mesures de précautions strictes conduisant à une modification radicale du parcours de soins et de l'organisation des soins, avec une mise en œuvre fortement contraignante et dont la faisabilité est problématique dans l'organisation sanitaire actuelle (qu'il s'agisse de la réalisation de l'enquête génétique et génotypage, avec ses corollaires éthiques. Pour les malades et leurs ascendants, ou de la réalisation fréquente d'IRM prévue dans le plan de gestion de risques (PGR) pour la gestion des ARIA) (cf. rubrique « Modification du parcours de soins »).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du donanémab par rapport au placebo au cours d'analyses post-hoc exploratoires dans la population AMM concernée dans une étude de phase III, randomisée en double-aveugle avec une quantité d'effet modeste considérée comme non cliniquement pertinente ;
- sur le critère de jugement principal de variation sur le score combiné cognitif et fonctionnel iADRS à 76 semaines (critère de jugement principal développé par l'industriel dont le recul réglementaire est limité selon l'EPAR et non utilisé en pratique clinique) : différence moyenne ajustée entre les deux groupes de 2,92 (IC_{95%} = [1,5 ; 4,3] ; p < 0,001) dans la population mITT globale ayant un niveau de protéine tau intermédiaire (faible-modéré) et élevé (prévue

au protocole) ; des résultats de même ordre ont été suggérés dans la sous-population retenue pour l'AMM excluant les patients ApoE4 porteurs homozygotes (analyse exploratoire post-hoc) ;

- sur les critères de jugement secondaires cliniques hiérarchisés, et notamment l'échelle cognitive et fonctionnelle CDR-SB (critère d'évaluation établi), évalués à 76 semaines avec des résultats de même ordre ;

mais prenant en compte :

- les limites méthodologiques associées à cette étude (hypothèses statistiques formulées, modification du critère de jugement principal, pourcentage important de données manquantes, biais de sélection, hétérogénéité de la population, incertitudes sur la transposabilité des données) ;
- les données comparatives robustes d'efficacité limitées à 76 semaines et par conséquent les incertitudes sur l'efficacité à long terme ;
- l'absence de démonstration formelle d'une corrélation entre les effets pharmacodynamiques du donanémab en termes de réduction de la charge amyloïde (TEP) et l'évolution clinique cognitive et fonctionnelle avec une dissociation importante entre les effets observés sur les échelles fonctionnelles et/ou cognitives et l'effet observé sur les dépôts amyloïdes ;
- l'absence de démonstration d'un effet du donanémab sur la modification du cours de la maladie ;
- le profil de tolérance du donanémab et ses risques importants identifiés associés (ARIA-E de type œdème cérébral vasogénique, ARIA-H de type microhémorragie cérébrale et sidérose superficielle, hémorragie intracérébrale > 1 cm de diamètre) imposant des mesures de précautions strictes ;
- la modification radicale du parcours de soins et de l'organisation des soins associée à ces mesures de précautions, avec une mise en œuvre fortement contraignante et dont la faisabilité est problématique dans l'organisation sanitaire actuelle (qu'il s'agisse de la réalisation de l'enquête génétique et génotypage, avec ses corollaires éthiques pour les malades et leurs ascendants, ou de la réalisation fréquente d'IRM prévue dans le plan de gestion de risques (PGR) pour la gestion des ARIA) ;
- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie dans une maladie chronique d'évolution progressive, qui engage à terme le pronostic fonctionnel des patients et dont les répercussions familiales et sociales sont considérables ;
- et malgré un besoin médical insuffisamment couvert dans cette maladie ;

KISUNLA (donanémab) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection chronique neuro-dégénérative du système nerveux central, fréquente, grave et invalidante, évolutive engageant à terme le pronostic fonctionnel et vital, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique (cf. rubrique « 2. Environnement médical »).
- ➔ Il s'agit d'un médicament qui vise à ralentir le déclin cognitif et fonctionnel au stade débutant de la maladie.

→ **Compte-tenu :**

- de l'efficacité du donanémab démontrée versus placebo au cours d'analyses post-hoc exploratoires dans la population AMM concernée sur la variation du score combiné cognitif et fonctionnel iADRS à 76 semaines (critère de jugement principal développé par l'industriel dont le recul réglementaire est limité selon l'EPAR et non utilisé en pratique clinique) avec une quantité d'effet modeste considérée comme non cliniquement pertinente ;
- des résultats similaires non cliniquement pertinents rapportés sur les critères de jugement secondaires cliniques hiérarchisés et notamment, l'échelle cognitive et fonctionnelle CDR-SB (critère d'évaluation établi) ;
- de l'absence de démonstration formelle d'une corrélation entre les effets pharmacodynamiques en termes de réduction de la charge amyloïde (TEP) et l'évolution clinique cognitive et fonctionnelle avec une dissociation importante entre les effets observés sur les échelles fonctionnelles et/ou cognitives et l'effet observé sur les dépôts amyloïdes ;
- du profil de tolérance et ses risques importants identifiés associés (ARIA-E de type œdème cérébral vasogénique, ARIA-H de type microhémorragie cérébrale et sidérose superficielle, hémorragie intracérébrale > 1 cm de diamètre) imposant des mesures de précautions strictes ;

le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

→ **Place dans la stratégie thérapeutique :** KISUNLA (donanémab) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence élevée,
- du besoin médical insuffisamment couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité (retard à l'entrée en institution à long terme, passage à un stade de sévérité ultérieur et mortalité) :
 - au regard de la quantité d'effet modeste versus placebo considérée comme non cliniquement pertinente sur la variation du score combiné cognitif et fonctionnel iADRS à 76 semaines (critère de jugement principal développé par l'industriel dont le recul réglementaire est limité selon l'EPAR et non utilisé en pratique clinique) et sur les critères de jugement secondaires cliniques hiérarchisés et notamment, l'échelle cognitive et fonctionnelle CDR-SB (critère d'évaluation établi),
 - et de l'absence de démonstration formelle d'une corrélation entre les effets pharmacodynamiques et l'évolution clinique cognitive et fonctionnelle,
 - de l'absence de démonstration d'un impact supplémentaire sur la qualité de vie,
 - de l'impact sur le parcours de soins et de vie pour le patient, les aidants et l'organisation des soins prenant en compte le profil de tolérance et ses risques importants identifiés (ARIA-E de type œdème cérébral vasogénique, ARIA-H de type microhémorragie cérébrale et sidérose superficielle, hémorragie intracérébrale > 1 cm de diamètre) imposant des mesures de précautions strictes conduisant à une modification radicale du parcours de soins et de l'organisation des soins, avec une mise en œuvre fortement contraignante et dont la faisabilité est problématique dans l'organisation sanitaire actuelle (qu'il s'agisse de la réalisation de l'enquête génétique et génotypage, avec ses corollaires éthiques pour les malades et leurs ascendants, ou de la réalisation fréquente d'IRM prévue dans le plan de gestion de risques pour la gestion des ARIA),

KISUNLA (donanémab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KISUNLA (donanémab) est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de KISUNLA (donanémab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

Sans objet.

6. Annexes

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

6.1.1 Première demande d'AMM dans l'indication dans le traitement des patients adultes ayant un diagnostic clinique de troubles cognitifs légers et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce) non porteurs de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE ε4) avec une pathologie amyloïde confirmée

« Importance of favourable and unfavourable effects

Importance of favourable effects and the associated uncertainties

The field of AD has a history of many failed studies including agents based on the amyloid hypothesis. This implies that there is no established association between cerebral amyloid reduction and clinical outcomes that are translated into a clinically relevant effect. This MAA contains a single pivotal study. In case of a single pivotal trial, the data have to be particularly compelling with respect to internal and external validity, clinical relevance, statistical significance, data quality, and internal consistency (points to consider on application with 1. Meta-analysis, 2. One pivotal study, EMA; PMP/EWP/2330/99). Whereas in this points to consider it is stated that there is no formal requirement to include two or more pivotal studies in the phase III programme, it is also stated that there are many reasons why it is usually prudent to plan for more than one study in the phase III programme. These include among others limiting or unconvincing phase I and phase II data, and a therapeutic area with a history of failed studies.

By further restricting the indication to a subgroup of APOE-E4 non-carriers only approximately 29% of the population studied in the pivotal study remains. Though, this sample is slightly older, the baseline cognitive measures and other demographic descriptives are comparable to those of the overall population. The subgroup of APOE-E4 non-carriers can be considered as a credible subgroup.

There is a strong need to have a clear demonstration that targeting existing amyloid plaques can delay the progressive disease course of AD, also in terms of clinical relevance. The pivotal study seems to fall short in this perspective. Although a reduction in cerebral amyloid load was seen after donanémab treatment, the small effect sizes observed limits the interpretation of the data in terms of clinical relevance, also in the restricted population. There were several major changes made to the analysis based on CHMP request, as data were initially not analysed in the ITT population and a missingness at random assumption was made for outcomes after permanent study discontinuation and death. This assumption is unlikely to be satisfied. Results of the analyses in the ITT population under a preferred method of missing data handling (imputation using a jump to reference imputation for missing outcomes) showed more realistic, but smaller and less compelling effect sizes. Another limitation is the very limited long-term efficacy data. This is a concern, in a progressive disease with a duration of more than 18 months, also in light of the posology and mechanism of action of donanémab.

Throughout the dossier it is found that in patients with a high tau load, the effects are even smaller.

Importance of unfavourable effects and the associated uncertainties

The incidence of ARIA under donanémab is high, especially in a population of early AD patients. Although most patients experience one asymptomatic event of (radiographically) mild to moderate ARIA, there is also a number of patients with more severe and/or unresolved symptoms. Most worrisome, several fatal cases due to ARIA and/or macro-haemorrhage related to donanémab treatment were reported.

The applicant extensively updated the risk management measures for ARIA, which is fully appreciated. Specifically, the exclusion of all APOE4 carriers from the indication has a positive impact on ARIA incidence and ARIA-related deaths. Still, ARIA incidence is substantial in this small subgroup of APOE4 non-carriers, and concerns for fatalities remain.

The effectiveness and feasibility of the proposed monitoring and risk minimisation measures in clinical practice remains an ongoing major concern, specifically in case there are challenges with the full implementation of the proposed risk minimisation measures (among others, genetic testing, periodic monitoring MRIs), or when the treated population has more co-morbidities (including concurrent medications). Post-authorisation safety and efficacy studies may be imposed.

In addition, hypersensitivity events occur commonly, and treatment withdrawal due to these events is very high. Recurrence of hypersensitivity events upon retreatment cannot be mitigated, but subsequent IRR/hypersensitivity events were in most cases not more severe than the initial event.

Balance of benefits and risks

The unmet medical need for a disease-modifying treatment of AD is acknowledged. Approved treatments have limited effect on cognitive decline.

The small effect sizes found in the APOE4 non-carriers in the single pivotal study are – also in light of the SAG outcome – considered small, and clinical relevance has not been demonstrated. The preliminary long-term efficacy data is limited and inconclusive, and the posology and mechanism of action raises questions about the effect (and maintenance thereof) beyond 18 months.

Although for most patients, ARIA was a single, asymptomatic mild event, some patients experienced severe or serious and/or symptomatic ARIA. Most worrisome, ARIA-related deaths, sometimes with macro-haemorrhagic events, occurred, also (once) in the restricted population of APOE4 non-carriers.

Although the updated monitoring and risk minimisation measures, including the proposed restriction of target population, improve the safety profile of donanémab and can be agreed, ARIA incidence is still substantial, and concerns for potentially fatal events remain. The effectiveness and feasibility of MRI monitoring is questioned.

To conclude, even for the small population of APOE4 non-carriers, ARIA incidence remains substantial, and serious and symptomatic events still occur. As for the broad indication, the effect sizes are small and the long-term efficacy not demonstrated. The small effects that are seen in this subset of patients are of uncertain clinical relevance and do not outweigh the risk of potentially fatal events of ARIA in a population of APOE4 non-carriers.

Additional considerations on the benefit-risk balance

- SAG-Neurology (SAG-N)
- Programme “Early contact with patient organisation”
- Third party interventions
- AACI-Long Term Extension Preliminary Results

Conclusions

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

6.1.2 Sollicitation du réexamen de l'avis du CHMP dans l'indication dans le traitement des patients adultes ayant un diagnostic clinique de troubles cognitifs légers et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer à un stade symptomatique précoce) hétérozygotes ou non porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE $\epsilon 4$) avec une pathologie amyloïde confirmée

« Importance of favourable and unfavourable effects

Importance of favourable effects and the associated uncertainties

Alzheimer's disease is a devastating, chronically progressive and ultimately fatal neurodegenerative disease with very limited treatment options to date. Therefore, there is an urgent need for effective therapeutic options that influence the course of Alzheimer's disease.

Donanémab belongs to the emerging class of amyloid-targeting therapies for which the mechanism of action is the clearance of amyloid plaques. By clearing the brain parenchyma from amyloid plaques, donanémab aims at modifying the underlying pathology and slow cognitive and functional decline in patients with early Alzheimer's Disease.

For marketing authorisation (initial application and re-examination), the applicant presented results from a single pivotal trial (AACI-PC) and from its long-term extension (LTE). This study included 1,736 patients with early Alzheimer's disease who tested positive for amyloid pathology and who received either donanémab or placebo. For the re-examination, the target population was changed to a subgroup of patients with only one (heterozygotes) or no copy (non-carriers) of the ApoE4 gene. The main measure of effectiveness was a change in symptoms after 76 weeks, measured using the integrated Alzheimer's disease rating scale (iADRS). The key secondary efficacy endpoint was the more established Clinical Dementia Rating- Sum of Boxes (CDR-SB).

In order to address remaining uncertainties regarding the size of the treatment effect, analyses using a different imputation method have been presented during the re-examination: a more conservative "hybrid" approach, using J2R for missing data due to severe/ symptomatic ARIA or death, and CIR for other grounds of missing data. With this hybrid approach of imputation, the mean difference in change from baseline in iADRS at week 76 between donanémab and placebo in the selected target population was 2.65 (95%CI: 1.035, 4.256), which corresponds to a 19.6% slowing of iADRS deterioration. The mean difference in change from baseline in the CDR-SB at week 76 between donanémab and placebo in the new target population was -0.69 (95%CI: -0.950, -0.427), which corresponds to a 28.5% slowing of CDR-SB deterioration. These analyses confirmed the favourable treatment effect and its robustness to deviations from the assumptions of the estimators first presented.

The clinical significance of the effect has been supported by analyses including a responder analyses, that showed that significantly more placebo patients worsened to the next stage of the disease withing the observation period compared to donanémab treated patients, corresponding to a 38% lower risk of progressing to a worse stage of CDR-G with donanémab treatment in the heterozygotes and noncarriers (HR :0.62 ; $p < 0.0001$).

Kisunla treatment will be terminated when amyloid plaques are cleared (e.g. at 6 or 12 months) as confirmed using a validated method. The maximum treatment duration will be 18 months which should not be exceeded even if plaque clearance is not confirmed. The applicant presented simulations which showed positive long-term effects after cessation of treatment.

Based on similar PK/PD the modified regimen can be assumed to have a similar efficacy profile as the one tested in the pivotal study. While a slightly delayed treatment effect cannot be ruled out, this might be acceptable if the risk of ARIA-E and of ARIA-H+ARIA-E is substantially reduced.

There is therefore a general agreement on the demonstration of a clinical benefit for the target population of heterozygotes and noncarriers.

Importance of unfavourable effects and the associated uncertainties

The safety profile of donanémab is driven by the frequent occurrence of ARIA (-E and -H) events, which is a known class effect of anti-amyloid treatment (Yadollahikholes and Rojas, 2023). The proposed indication for donanémab accounts for the fact that the risk of ARIA-E and ARIA-H is highest in APOE4 homozygotes and therefore only includes APOE4 heterozygotes and noncarriers.

ARIA events were mostly asymptomatic and of radiographically mild or moderate severity; however, symptomatic and also serious ARIA occurred more frequently than with placebo and – by genotype – more frequently in APOE4 homozygotes as compared to APOE4 heterozygotes and noncarriers. Symptomatic ARIA mainly presented with headache, confusional state, dizziness, and nausea; however, delirium, alteration of consciousness and also seizures rarely occurred as severe presentation, for which information is included in the proposed SmPC. Also, intracerebral haemorrhage >1 cm, including haemorrhagic stroke and cerebral haemorrhage, was observed in patients treated with either donanémab (0.4%) or placebo (0.3%) in the proposed indicated population; thus, the incidence with donanémab remains within the placebo rates from AD trials as referenced by Honig et al. (2024), ranging from 0.4% – 1%. The observations from the OLE and post-marketing data up to 9 months (from the US market and Japan, where the unrestricted population is eligible for treatment with donanémab) indicate that ARIA-E and ARIA-H (concurrent with ARIA-E) most frequently occur within the first 24 weeks of treatment and contribute to the findings in the clinical studies with regard to the incidences and presentations of ARIA, but also to the occurrence of ARIA-related symptoms like seizures and rarely fatal events with donanémab treatment. Also, events of ICH have been reported in the post-marketing setting but background information is scarce.

There is reasonable evidence that the incidence and severity of ARIA events also depend on the severity of clinical AD symptoms, potentially because of the increasing burden of CAA with advancing AD (CAA is a significant risk factor for ARIA). This has been concluded based on the treatment of patients with another ATT drug in clinical practice (Paczynski et al., 2025).

Patients with Alzheimer's disease can have several risk factors that predestine them for ARIA events or ICH >1 cm, especially with ATT treatment, i.e. higher age, APOE4 genotype, a history of stroke or cerebral microhaemorrhages, antithrombotic/ anticoagulant use, and vascular risk factors (e.g. hypertension). Therefore, determination of eligibility for treatment with donanémab as well as the application of appropriate risk minimisation (including monitoring and management of ARIA) is crucial.

The most important risk factor for ARIA especially in patients treated with anti-amyloid treatment is the APOE4 homozygote genotype that predisposes patients for ARIA being more likely symptomatic and severe as compared to patients being APOE4 heterozygote and noncarriers (Doran et al., 2024).

Thus, restricting the indication to APOE4 noncarriers and heterozygotes is reasonable to reduce the risk of severe, serious, symptomatic, and also recurrent ARIA-E and ARIA-H events. However, the incidence of ARIA with donanémab still remains higher in the proposed indicated population as compared to placebo. Of note, for ARIA-H, several studies imply a prevalence between 9.2% and 33% in patients with AD not treated with ATTs (Raman et al., 2014; Yaari et al., 2022). Notwithstanding, further risk factors to avoid serious and even fatal consequences of ARIA and ICH need to be taken into account in the proposed indicated population. Specifically, 6 of the 7 deaths reported and related to ARIA or ICH occurred in APOE4 heterozygotes and one fatality in a noncarrier. Risk minimisation

measures that have the potential to prevent fatal outcomes according to the literature including additional newly Introduced measures include:

- Frequent mandatory MRIs during the first 24 weeks of treatment (prior to the 2nd, 3rd, 4th and 7th dose). Additionally, a follow-up MRI after 12 months of treatment in patients with ARIA risk factors, such as the APOE4 heterozygotes, and patients with previous ARIA events earlier in treatment. The latter can trigger recurrent ARIA events.
- Permanent discontinuation of donanémab in patients presenting with radiographically severe ARIA, with or without symptoms (since severe ARIA was noted in at least 3 cases with fatal outcome. - Treatment with donanémab should not be initiated in patients with poorly controlled hypertension, which has been discussed as a potential risk factor for ARIA (Zimmer et al. 2025; Sperling et al. 2011).
- Treatment with donanémab should not be initiated in patients with ongoing anticoagulant therapy: antithrombotic use is a significant risk factor for developing ARIA-H and ICH (Doran et al., 2024). Thus, a contraindication in the product information in line with other ATT products and recommendations by Rabinovici et al. (2025) was implemented.

The set of risk minimisation measures has been improved during the re-examination procedure, and it is now considered satisfactory.

Moreover, despite not being evaluated in the pivotal study AACI-PC, a modified titration regimen for the first three doses of donanémab providing the same exposure and amyloid reduction as compared to the standard titration (thus allowing bridging of efficacy) offers an additional tool for risk minimisation, mainly regarding the reduction of ARIA-E events. The proposed potential mechanisms imply (1) a slower removal of vascular amyloid due to reduced antibody binding at lower initial doses leading to a reduction in leakiness and inflammation, and (2) a slower increase in donanémab serum concentration resulting in more gradual mobilisation of amyloid via the perivascular spaces, which limits exacerbation of CAA (Wang et al., 2025). Notwithstanding, the patient population in study AACQ slightly differed from the one in the pivotal study AACI-PC in that (1) the disease severity status in patients treated in the AACQ study was milder, (2) patients in study AACQ appear less cognitively impaired than those in study AACI-PC based on the mean MMSE score (25.14 in AACQ vs. 22.43 in AACI-PC), (3) the mean baseline amyloid CL was lower in patients treated in AACQ as compared to AACI-PC (84.40 vs. 103.49). Therefore, it is hypothesised that the modified titration regimen might be even more effective in the reduction of ARIA (especially ARIA-E) in a patient population with higher amyloid baseline burden like the one included in study AACI-PC. This notion is additionally supported by the fact that APOE4 homozygotes, who generally exhibit a greater A β deposition, had the largest effect regarding the reduction of ARIA-E and also ARIA-H when applying the modified titration scheme in study AACQ. Therefore, and despite some limitations, these data justify the modified titration regimen as an additional risk minimisation measure and hence replace the standard titration scheme in section 4.2 of the SmPC.

With regard to brain volume loss, patients in study AACI with ARIA-E or ARIA-H showed a similar decrease in whole brain volume as those without ARIA-E or ARIA-H as the overall population.

In summary, exclusion of APOE4 homozygote carriers from treatment with donanémab, together with application of risk minimisation measures as well as additional risk minimisation measures are considered appropriate to reduce the risk of severe and symptomatic ARIA and its consequences for patients treated in clinical practice. The risk of isolated ARIA-H is addressed with measures such as the exclusion of patients receiving anticoagulation therapy, and the exclusion of patients with poorly controlled hypertension. Moreover, the additional measures, including frequent MRI monitoring, a controlled access programme, a Healthcare Professional Guide and Checklist, patient card, follow-up questionnaire, educational material, as well as the PASS studies to evaluate drug utilisation and prove the effectiveness of these measures (Category 1), and lastly, to assess effectiveness of additional risk minimisation

activities are considered extensive and appropriate to address the risk of ARIA and ICH with donanémab treatment post-marketing.

Balance of benefits and risks

Clinical benefit has been demonstrated. The treatment effect can be considered modest but robust. ARIA-E and ARIA-H, which have been discussed in detail by the CHMP, are well known risks of the treatment. However, these risks can be substantially reduced, monitored and managed, specifically as a controlled access programme will be in place and treatment be limited to eligible patients with strict adherence to the contraindications listed.

Additional considerations on the benefit-risk balance

Throughout the procedure, the CHMP received several interventions from third parties. Overall, these third parties expressed their views about the epidemiology of Alzheimer disease, the unmet medical need, the scales for assessing efficacy of treatments, outcomes in the clinical trials with donanémab, the clinical relevance of the reported outcomes, the manageability of ARIA, the inequality in access to AD modifying treatments, and the desire to further the field of treatment options for AD.

The CHMP considered the interventions in the context of its assessment. The CHMP expresses full agreement with the stated unmet medical need in AD. Further, the observations put forward are known by the CHMP, and as such, do not have impact on the CHMP conclusions.

Conclusions

The overall benefit/risk balance of Kisunla is positive subject to the conditions stated in section 'Recommendations'.

Divergent position is appended to the report. »

6.2 Schéma de gestion de l'allocation du risque alpha par la méthode graphique (Bretz et al. 2009 et 2011^{42,43}) – étude TBZ-ALZ 2

