



## **Le BBC soutient et s'associe à la déclaration de l'Association Alzheimer Europe en réponse au rapport négatif de l'EMA sur le lecanemab**

Version française de la réponse d'Alzheimer Europe (traduction non-officielle du BBC obtenue à partir du texte EN : [https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/2024-10/2024-09-30\\_response\\_to\\_negative\\_chmp\\_decision\\_on\\_lecanemab.pdf](https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/2024-10/2024-09-30_response_to_negative_chmp_decision_on_lecanemab.pdf))

### Contexte

La démence touche près de 8 millions de personnes dans l'Union européenne, et ce chiffre devrait doubler d'ici 2050. La maladie d'Alzheimer, qui est de loin la cause la plus fréquente de démence, est au centre des efforts de recherche visant à identifier de nouveaux traitements. Des essais cliniques récents de thérapies anti-amyloïdes ont marqué un tournant dans ce domaine, en démontrant un ralentissement statistiquement significatif du déclin clinique chez les participants recevant le traitement, par rapport à ceux recevant un placebo.

Sur la base des résultats positifs de l'essai clinique de phase 3 Clarity AD du lecanemab, le fabricant Eisai a soumis une demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament à l'Agence européenne des médicaments (EMA) en janvier 2023. Le 26 juillet 2024, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a émis un avis négatif sur la demande d'autorisation de mise sur le marché du lecanemab présentée par Eisai pour le traitement de la maladie d'Alzheimer au stade précoce (définie comme une déficience cognitive légère ou une démence légère due à la maladie d'Alzheimer).

Dans son avis, le CHMP a identifié le risque d'anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (également connues sous le nom d'ARIA) comme un problème majeur. En particulier, le CHMP s'est inquiété du risque élevé d'ARIA chez les personnes possédant deux copies du gène Apo-Eε4. Le CHMP a conclu que les bénéfices du lecanemab en termes de ralentissement du déclin cognitif ne l'emportaient pas sur les risques d'effets indésirables graves.

Le 5 août, Eisai a demandé un réexamen de l'avis négatif concernant le lecanemab. Après réception des motifs de la demande d'Eisai, le CHMP disposera de 60 jours pour réexaminer son avis, et le résultat final est attendu pour la fin de l'année 2024.

Inquiétudes d'Alzheimer Europe concernant l'avis négatif du CHMP

Alzheimer Europe regrette l'avis négatif du CHMP et espère que le réexamen aboutira à une décision qui permettra aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce dans l'Union européenne, en Islande, au Liechtenstein et en Norvège

d'accéder aux options thérapeutiques disponibles dans d'autres pays, avec des critères d'éligibilité stricts et un suivi efficace des effets secondaires afin de garantir la sécurité des patients.

Cette réponse à l'avis du CHMP identifie six domaines clés de préoccupation pour Alzheimer Europe et ses organisations membres.

1. L'exclusion des patients européens des traitements disponibles dans d'autres pays risque d'aggraver l'inégalité.

À l'heure où nous écrivons ces lignes, huit organismes de réglementation dans le monde ont approuvé le lécanemab. La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a accordé une autorisation traditionnelle au lécanemab en juillet 2023, après que son efficacité clinique a été approuvée à l'unanimité par un comité consultatif. Des autorisations similaires ont été adoptées au Japon (25 septembre 2023), en Chine (3 janvier), en Corée du Sud (27 mai), à Hong Kong (11 juillet), en Israël (12 juillet), aux Émirats arabes unis (13 août) et au Royaume-Uni (22 août).

L'avis du CHMP est en contradiction avec les décisions des autorités réglementaires de ces pays. Alzheimer Europe soutient l'évaluation indépendante des médicaments dans les différentes régions et apprécie la rigueur scientifique de l'EMA. Toutefois, il est difficile de comprendre la décision négative du CHMP concernant un médicament qui a été approuvé par huit autres organismes de réglementation à ce jour.

En raison de ces inégalités dans l'accès aux traitements, les patients les plus aisés peuvent se faire soigner à l'étranger, un choix inaccessible aux personnes à faible revenu ou appartenant à des groupes marginalisés.

Une décision négative, qui prive les patients européens de l'accès à un nouveau traitement disponible dans de nombreux autres pays, risque donc de créer des disparités et d'aggraver les inégalités en matière de santé.

2. L'exclusion de tous les patients des traitements anti-amyloïdes restreint l'autonomie des patients et les empêche d'avoir accès à des soins de qualité. réduit le choix

Les patients et leurs familles ont le droit d'engager des discussions avec leurs médecins et de faire des choix éclairés sur les traitements, en fonction de leur situation personnelle, de leurs préférences et de leurs valeurs, y compris l'acceptabilité des risques et des bénéfices anticipés. Le refus du lecanemab empêcherait cet engagement et cette prise de décision partagée entre les patients, leurs familles et leurs médecins, soulevant ainsi des questions éthiques sur l'équilibre entre la prudence réglementaire dans l'exclusion de tous les patients des nouveaux traitements et le droit des individus à choisir et à prendre des décisions sur les risques et les bénéfices.

Une décision négative porterait donc atteinte à l'autonomie du patient, en empêchant les cliniciens de proposer un traitement modificateur de la maladie d'Alzheimer à des patients qui pourraient prendre leur décision sur la base de leur propre évaluation des risques et des avantages possibles.

3. Des approches de gestion des risques sont possibles et disponibles pour déterminer l'éligibilité aux traitements anti-amyloïdes et surveiller les effets secondaires.

Alzheimer Europe salue l'approche du CHMP qui souligne les problèmes de sécurité des traitements anti-amyloïdes et en particulier le risque élevé d'ARIA chez les personnes possédant deux copies du gène ApoEε4. Un certain nombre d'autorités réglementaires qui ont approuvé le lécanemab partageaient ces préoccupations en matière de sécurité et ont donc intégré de solides mesures de gestion des risques, y compris des études de sécurité post-autorisation et des programmes d'accès contrôlé qui excluent les patients à haut risque. Les autorités réglementaires ont également rendu obligatoire la réalisation d'examens IRM avant le début du traitement et exigé un suivi IRM régulier pour ARIA au cours des six premiers mois de traitement. L'ensemble de ces mesures contribue à dissiper les inquiétudes concernant les ARIA et à garantir que le lecanemab peut être administré en toute sécurité. Par exemple, l'Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé a exclu les personnes porteuses de deux copies du gène ApoEε4, ce qui les expose à un risque nettement plus élevé d'ARIA, et exige un contrôle par IRM avant les perfusions de 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> et 14<sup>th</sup>. Ces mesures de gestion des risques reconnaissent l'importance d'un équilibre entre l'accès aux traitements innovants et une surveillance rigoureuse de la sécurité. Elles préservent la possibilité d'accéder à un traitement de fond de la maladie d'Alzheimer, en veillant à ce que les personnes susceptibles d'en bénéficier le plus ne soient pas indûment privées d'options thérapeutiques, tout en protégeant les personnes les plus exposées au risque d'ARIA et à d'autres effets secondaires. En outre, les études de sécurité post-autorisation fournissent des informations précieuses sur les résultats réels des patients recevant un traitement, ce qui permet d'évaluer et d'affiner en permanence les thérapies innovantes.

4. Ces médicaments peuvent apporter des avantages significatifs aux patients et aux soignants en ayant un impact positif sur la qualité de vie et la charge de travail des soignants. Clarity AD est un essai clinique de phase 3 de 18 mois, en double aveugle et contrôlé par placebo, qui a examiné l'innocuité et l'efficacité du lécanemab dans le traitement de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce. L'essai a atteint tous ses objectifs primaires et secondaires, montrant des réductions modestes mais statistiquement significatives du déclin clinique sur des échelles telles que CDR-SB et ADAS-Cog14, qui sont des échelles rapportées par des cliniciens et qui mesurent la cognition et la fonction. Si ces échelles sont sans aucun doute importantes pour l'évaluation clinique de l'efficacité, les mesures des résultats de santé qui évaluent la qualité de vie et le fardeau des soignants sont souvent considérées comme plus significatives pour les patients et les soignants. Dans l'étude Clarity AD, le traitement par lecanemab a été associé à une préservation de la qualité de vie liée à la santé, telle que mesurée par les échelles EQ-5D-5L et QOL-AD. Un ralentissement d'environ 50 % du déclin a été observé pour des éléments tels que la capacité à effectuer des tâches ménagères, l'anxiété/la dépression et les interactions avec la famille et les amis dans les éléments de ces échelles rapportés par les patients. Une diminution de 38 % a été observée sur les échelles mesurant le fardeau de l'aidant, rapportées par les partenaires d'étude des participants recevant le lécanemab.

La disponibilité de traitements modificateurs de la maladie soutiendra le développement de parcours de patients favorisant un diagnostic opportun et l'accès à la gestion de la maladie et à l'assistance.

Dans notre prise de position 2024 sur les thérapies anti-amyloïdes pour la MA, nous avons souligné l'importance d'un accès équitable à un diagnostic rapide et précis de la MA, permettant aux personnes atteintes d'accéder aux traitements, au soutien et aux soins. Un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer présente un certain nombre d'avantages qui vont au-delà de l'éligibilité à un traitement par des médicaments anti-amyloïdes. La détection et le diagnostic précoces de la MA sont essentiels pour permettre aux patients et à leurs proches de planifier l'avenir. Un diagnostic confirmé est également la première étape vers l'accès aux services d'aide et aux filières de soins, le cas échéant.

La disponibilité des thérapies anti-amyloïdes incitera les systèmes de santé à s'adapter, à promouvoir l'accès aux thérapies innovantes et à créer des processus permettant aux patients de recevoir des diagnostics en temps utile et des soins centrés sur le patient. Selon des cliniciens américains, la disponibilité du lécanemab a permis d'améliorer le parcours des patients en encourageant un diagnostic plus précoce de la maladie d'Alzheimer, ce qui a conduit à mettre davantage l'accent sur les tests de biomarqueurs et les outils de diagnostic avancés.

En l'absence d'un traitement de fond approuvé pour la MA, les systèmes de santé européens pourraient être moins incités à s'adapter et à s'améliorer, ce qui désavantagerait encore davantage les personnes atteintes de la MA et d'autres formes de démence en Europe.

6. Des décisions réglementaires négatives peuvent avoir un impact sur l'attractivité globale de l'Europe en tant que marché.

Centre de recherche et de développement dans le domaine de la maladie d'Alzheimer  
Le coût de la mise au point des médicaments contre la MA est élevé et les échecs sont relativement fréquents. Selon des estimations récentes, les entreprises ont investi plus de 40 milliards de dollars dans la recherche clinique sur la MA depuis 1995. Toutefois, les chiffres indiquent que l'Europe pourrait être à la traîne en termes d'investissement dans la R&D. Une analyse des essais actifs de phase I, II et III qui recrutent actuellement des participants a révélé qu'il y a plus d'essais cliniques aux États-Unis que dans n'importe quelle autre région du monde, avec 112 essais actifs sur la MA. Bien que l'Europe reste une région importante pour les essais cliniques, moins de 50 essais actifs sur la MA recrutent actuellement des participants dans l'UE.

De nombreux facteurs influencent les décisions en matière d'investissement dans la recherche et le développement. Néanmoins, le fait de refuser l'autorisation des traitements de fond en Europe risque d'avoir un impact sur la dynamique des recherches en cours sur les nouveaux traitements de la maladie d'Alzheimer, ce qui inciterait les entreprises à ne pas privilégier l'Europe comme lieu d'essais cliniques. Les patients européens atteints de la MA pourraient ainsi avoir moins de possibilités de participer à des essais cliniques.

La voie à suivre

Les médicaments anti-amyloïdes ont le potentiel de changer le cours d'une maladie qui est l'une des principales causes de dépendance et d'invalidité dans le monde et la troisième cause de décès dans la région européenne de l'OMS.

Avec nos 41 associations membres, nous espérons donc que les régulateurs européens et les entreprises pourront parvenir à une solution qui permettra aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce en Europe d'accéder aux traitements anti-amyloïdes disponibles dans d'autres pays, avec des mesures solides pour garantir que les patients les plus exposés à des effets secondaires graves seront exclus du traitement.

Alzheimer Europe reconnaît les risques de sécurité bien réels associés au traitement et souhaiterait que l'indication du lecanemab soit restreinte afin d'exclure les personnes les plus exposées au risque d'ARIA, telles que les personnes porteuses de deux copies du gène ApoEε4 et celles recevant un traitement anticoagulant.

Alzheimer Europe demande également au CHMP d'exiger des fabricants de médicaments qu'ils élaborent des plans de gestion des risques comprenant des programmes d'accès contrôlé, afin d'équilibrer l'accès aux traitements innovants avec une surveillance rigoureuse de la sécurité. De plus, Alzheimer Europe demande la mise en place d'études de sécurité post-autorisation et de registres de patients pour la collecte à long terme de données réelles sur le lecanemab et d'autres médicaments anti-amyloïdes, y compris les résultats significatifs pour les patients et leurs soignants.

Alzheimer Europe reste attachée à une approche holistique de la maladie d'Alzheimer et de la démence, dans laquelle les nouveaux traitements innovants sont intégrés aux conseils, au soutien et à la prise en charge adéquate des personnes atteintes de démence et de leurs aidants tout au long de l'évolution de la maladie.

L'organisation réitère donc son appel à la poursuite de la recherche sur d'autres options thérapeutiques, y compris les thérapies symptomatiques et les traitements pour les personnes à un stade plus avancé de la démence.

Cette position a été adoptée par le conseil d'administration d'Alzheimer Europe le 30 septembre 2024.