



*Making dementia a priority:
changing perceptions, practice and policy.*

Position d'Alzheimer Europe sur les traitements anti-amyloïdes contre la maladie d'Alzheimer

Adoptée par le Conseil d'Administration d'Alzheimer Europe le 25 septembre 2023

(Traduction française effectuée par France Alzheimer et maladies apparentées)

I. Synthèse

La maladie d'Alzheimer représente un enjeu majeur de santé publique. Rien qu'en Europe, la population vivant avec le syndrome démentiel de la maladie d'Alzheimer est estimée à 7 millions, un chiffre qui devrait doubler à l'horizon 2050. Le poids et la prévalence grandissants de la maladie d'Alzheimer ont accéléré les investissements massifs dans la recherche sur ses causes, son diagnostic, son traitement et sa prise en soins. Malheureusement, le chemin vers le développement de médicaments pour la maladie d'Alzheimer a été jonché d'échecs, 2% seulement des essais cliniques de phase 2 et 3 ayant à ce jour débouché sur des résultats positifs.

Cependant, de récents essais cliniques de médicaments anti-amyloïdes ont marqué un tournant en la matière. Après plusieurs échecs très médiatisés, des résultats d'essais cliniques positifs ont été publiés pour le lecanemab et le donanemab, deux médicaments anti-amyloïdes classés comme traitements modificateurs de la maladie d'Alzheimer. C'est aux régulateurs européens qu'il appartient désormais de déterminer si les résultats sont suffisamment probants pour autoriser ces médicaments pour les patients souffrant de légers troubles cognitifs ou d'un syndrome démentiel léger dus à la maladie d'Alzheimer.

Au-delà des questions d'efficacité et d'innocuité des médicaments, d'importantes problématiques d'ordre sociétal doivent être soulevées, afin de s'assurer que les patients aient un accès adapté, équitable et dans les meilleurs délais aux traitements innovants, indépendamment de leur profil socio-économique, de leur accès à une assurance santé ou de leur lieu de résidence. Les traitements à l'attention des personnes se trouvant aux stades plus avancés de la maladie d'Alzheimer font également cruellement défaut, de même que les services de soins et d'accompagnement permettant à chacun de bien vivre à tous les stades de la maladie.

Nous exposons ici les grandes lignes de notre position sur les traitements anti-amyloïdes pour la maladie d'Alzheimer, établie en consultation avec nos associations membres et avec le European Working Group of People With Dementia (groupe de travail européen de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées).

Alzheimer Europe insiste sur son engagement pour une approche de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées basée sur les droits humains, et sur sa conviction profonde que les personnes malades ont le droit à un diagnostic précis et dans les meilleurs délais, ainsi qu'à l'accès à un accompagnement, un traitement et une prise en soins centrés sur le patient.

Nous appelons le secteur industriel à :

- Mettre en place une politique tarifaire réaliste et viable pour les médicaments anti-amyloïdes, reflétant la réelle importance de ce traitement pour les patients et la société, tout en s'assurant qu'il soit abordable pour les pays à faible et moyen revenus,
- Assurer une communication transparente, rapide et précise des résultats d'essais cliniques à leurs participants ainsi qu'à l'ensemble de la communauté des personnes touchées par la maladie d'Alzheimer,
- Présenter de manière claire les bénéfices et risques des médicaments anti-amyloïdes d'une manière accessible et inclusive, en fournissant des informations adaptées culturellement aux minorités ethniques et autres groupes marginalisés,

- Poursuivre les investissements dans le développement de diagnostics et de traitements pour d'autres causes et stades de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées, notamment les traitements symptomatiques et modificateurs de la maladie.

Nous appelons les régulateurs, l'HTA (Health Technology Assessment – évaluateurs des technologies dans le domaine de la santé) et les payeurs (assureurs, mutuelles...) à :

- Autoriser la commercialisation des traitements anti-amyloïdes dont le ratio bénéfices/risques s'est révélé positif,
- S'assurer que les étiquettes de ces médicaments, ainsi que toutes communications et recommandations, comportent les informations relatives aux critères d'accès à ces médicaments, aux ratios bénéfices/risques et à la détection, la surveillance et la gestion des effets secondaires des médicaments anti-amyloïdes,
- Soutenir le développement de registres de patients afin de recueillir sur le long terme des preuves concrètes de l'efficacité et de l'innocuité des médicaments anti-amyloïdes, notamment des données sur des résultats considérés comme significatifs par les patients et leurs aidants,
- Mettre en place un dispositif de remboursement clair pour assurer une couverture équitable des médicaments anti-amyloïdes, ainsi que des tests de biomarqueurs, des diagnostics et des scanners qui seront demandés pour identifier, traiter et surveiller les patients éligibles,
- S'assurer que le remboursement des médicaments anti-amyloïdes n'affectera pas la couverture des traitements symptomatiques et non pharmacologiques, qui revêtent une importance majeure pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées et leurs aidants.

Nous appelons les gouvernements et les systèmes de santé à :

- Engager des fonds et des ressources afin que les patients puissent être diagnostiqués et traités dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer, lorsqu'ils sont le plus à même de bénéficier d'un traitement avec des médicaments anti-amyloïdes,
- Investir dans des infrastructures pour le diagnostic, la pharmacothérapie et le contrôle des effets secondaires, y compris des outils pour les tests de biomarqueurs, des centres d'imagerie cérébrale, et des centres de perfusion,
- Augmenter les effectifs et étendre leurs compétences, en renforçant le recrutement et la formation de spécialistes de la maladie d'Alzheimer, de médecins généralistes et autres professionnels de santé pour assurer un accès rapide et généralisé aux diagnostics, traitements et soins,
- Développer des protocoles cliniques pour l'utilisation des biomarqueurs, accompagnant le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer dès ses premiers stades, et intégrer ces protocoles aux parcours de soins existants qui privilégient la gestion des symptômes des stades plus avancés de la maladie,
- Elaborer des recommandations claires sur l'identification des patients les plus à même de bénéficier de médicaments anti-amyloïdes, et fournir un accompagnement et une formation sur la détection, la surveillance et la gestion des effets secondaires,

- S'assurer que les investissements dans les outils de diagnostic et les infrastructures permettant l'accès et la distribution de médicaments anti-amyloïdes ne bénéficient pas seulement aux personnes touchées par la maladie d'Alzheimer mais également à l'ensemble de la communauté touchée par des maladies apparentées,
- Investir dans des mesures concrètes pour réduire les disparités géographiques et socio-économiques dans l'accès au diagnostic et au traitement, afin d'éviter d'accentuer les inégalités existantes en matière de santé,
- Mettre en œuvre, pour lutter contre la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, des politiques de santé et des stratégies qui comprennent comme objectifs spécifiques un diagnostic rapide et un accès équitable aux médicaments anti-amyloïdes pour tous les patients à travers l'Europe.

II. Position d'Alzheimer Europe

En mai 2002, l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) a autorisé un médicament appelé mémantine, qui traite certains des symptômes modérés à sévères de la maladie d'Alzheimer. Depuis cette date, les personnes touchées par la maladie d'Alzheimer attendent toujours d'avoir accès à de nouveaux traitements. Au cours des 20 dernières années, des progrès considérables ont pourtant été réalisés dans la compréhension des mécanismes biologiques à l'origine de la maladie d'Alzheimer, qui se sont traduits lors de la dernière décennie par une accélération du développement de médicaments classés comme traitements modificateurs de la maladie : il s'agit de substances qui ont un impact sur les mécanismes biologiques de la maladie d'Alzheimer.

A ce jour, 79% des médicaments contre la maladie d'Alzheimer testés dans les essais cliniques sont classés comme traitements modificateurs de la maladie (Cummings et al., 2003). Parmi les 21 traitements modificateurs de la maladie évalués en phase 3 des essais cliniques, 29% ciblent les bêta-amyloïdes, la « marque de fabrique » pathologique de la maladie d'Alzheimer qui peut être détectée dans le cerveau longtemps avant l'apparition des premiers symptômes.

Le médicament anti-amyloïde aducanumab fut le premier traitement modificateur de la maladie à bénéficier d'une procédure d'approbation accélérée de la FDA (Food and Drug Administration, l'administration américaine des denrées alimentaires et médicaments) en juillet 2021. L'approbation de l'aducanumab s'est appuyée sur sa capacité à supprimer toute trace d'amyloïde du cerveau – un marqueur de substitution auquel la FDA considère que l'on peut « raisonnablement se fier pour prédire un bénéfice clinique ». Une demande d'autorisation de commercialisation transmise à l'AEM fut refusée, l'agence mettant en avant l'absence de preuves de bénéfices cliniques suffisants pour compenser les risques liés à un traitement par aducanumab.

Un deuxième médicament anti-amyloïde, le lecanemab, a obtenu l'approbation de la FDA en janvier 2023, via la même procédure accélérée que l'aducanumab, avant d'obtenir l'approbation complète traditionnelle le 6 juillet 2023 sur la base de données obtenues lors de la phase 3 de l'essai CLARITY-AD. D'une durée de 18 mois, cet essai clinique randomisé et contrôlé par placebo a évalué l'efficacité et l'innocuité du lecanemab chez les personnes aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer, affichant une réduction de 27% du déclin clinique sur l'échelle CDR-SB (*Clinical Dementia Rating Sum of Boxes* - outil clinique d'évaluation du degré du syndrome démentiel) par rapport au placebo (Van Dyck et al., 2023).

Un troisième médicament anti-amyloïde, le donanemab, est actuellement à l'étude à la FDA, une décision d'approbation traditionnelle était initialement attendue fin 2023. Dans le même temps, une demande d'autorisation de commercialisation du lecanemab est étudiée par l'AEM, qui doit finaliser son évaluation en début d'année 2024.

Ces éléments ainsi que d'autres récents développements laissent à penser que des traitements anti-amyloïdes contre la maladie d'Alzheimer sont sur le point d'être autorisés en Europe. Dans le présent document, nous mettons l'accent sur les enjeux liés à l'approbation, l'accès et la disponibilité des médicaments anti-amyloïdes en Europe. Nous exposons les grandes lignes des plans d'action spécifiques qui doivent être menés par le secteur industriel, les régulateurs, l'HTA, les payeurs et les systèmes de santé pour assurer un accès rapide, sûr et équitable à ces traitements innovants pour les personnes aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer (qualifiés de troubles cognitifs légers ou de syndrome démentiel léger dus à la maladie d'Alzheimer). Ce document a été établi en consultation avec nos associations membres et le groupe de travail européen des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées. Nous mettons en lumière à travers cet argumentaire trois problématiques majeures :

- **1. La nécessité de communiquer de manière claire, transparente et précise sur les bénéfices et risques des médicaments anti-amyloïdes**, permettant aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et à leurs aidants de faire des choix éclairés en matière de traitement.
- **2. L'importance d'un accès équitable à un diagnostic rapide et précis de la maladie d'Alzheimer pour tous**, sans distinction d'origine ethnique, de statut socio-économique, de langue parlée ou de localisation géographique, permettant à toute personne atteinte de la maladie d'Alzheimer de bénéficier de traitements, d'un accompagnement et d'une prise en soins adaptés.
- **3. Le besoin urgent d'actions concrètes et d'investissements dans les différents systèmes de santé européens**, pour préparer un futur dans lequel les médicaments anti-amyloïdes seront facilement accessibles pour tous ceux qui pourraient en bénéficier.

1. La nécessité de communiquer de manière claire, transparente et précise sur les bénéfices et risques des médicaments anti-amyloïdes

Les médicaments anti-amyloïdes représentent un nouvel espoir pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. En tant que traitements modificateurs de la maladie, des médicaments tels que l'aducanumab, le lecanemab et le donanemab ont le potentiel pour ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer. Les méta-analyses des données d'essais cliniques montrent que les médicaments anti-amyloïdes ont un effet modéré sur les capacités cognitives et fonctionnelles après 18 mois de traitement, ralentissant le déclin d'environ 20 à 40% (selon l'échelle d'évaluation utilisée) par rapport au placebo (Villain & Planche, 2023 ; Lyu et al., 2023). Par exemple, l'étude TRAILBLAZER-ALZ2 affiche une réduction statistiquement significative de 35% du déclin clinique pour les participants étant traités avec du donanemab par rapport au placebo, selon l'échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer intégrée (iADRS), une échelle qui évalue la cognition et les activités de la vie quotidienne (Sims et al., 2023). En valeur absolue, cette réduction du déclin correspond à une différence de 3,25 points sur l'échelle iADRS qui en compte 144 – une différence légère, mais susceptible de permettre aux personnes de vivre plus longtemps aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer où les symptômes sont les plus légers, avant sa progression vers des stades plus sévères. En termes de mesure de la qualité de vie établie par les patients eux-mêmes, les données de l'essai CLARITY-AD du lecanemab ont montré que les participants traités avec ce médicament ressentaient une diminution du déclin d'environ 50% par rapport à ceux ayant reçu un placebo. Bien que le débat ne soit toujours pas tranché sur l'existence de « bénéfices cliniquement significatifs » des médicaments anti-amyloïdes sur les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, il est néanmoins avéré que ces médicaments sont effectivement capables de ralentir le déclin cognitif et fonctionnel en retirant les plaques amyloïdes du cerveau. Des études supplémentaires sont actuellement menées pour évaluer les bénéfices du lecanemab et du donanemab à plus long terme sur des personnes à un stade pré-symptomatique de la maladie d'Alzheimer (avant l'apparition des premiers symptômes).

Cependant ces bénéfices potentiels ne sont pas sans risques. Des effets secondaires tels qu'un gonflement du cerveau et des micro-saignements (appelés ARIA pour « Amyloid-Related Imaging Abnormalities », soit des « anomalies d'imagerie liées aux amyloïdes »), sont relativement communs et surviennent chez environ un tiers des participants aux essais cliniques recevant un traitement par médicaments anti-amyloïdes (Hampel et al., 2023). Si la plupart des ARIA sont asymptomatiques ou bénignes, 2 à 3% des participants aux essais ont néanmoins souffert de symptômes sévères voire réduisant l'espérance de vie, tels qu'une crise d'épilepsie ou un AVC (Villain et al., 2022). Il est à noter que les participants aux essais ayant deux allèles ApoE4 avaient un risque d'ARIA beaucoup plus élevé. C'est pourquoi la FDA a prévu l'ajout d'un avertissement sanitaire concernant l'ARIA et recommande des tests génétiques avant de démarrer un traitement avec le lecanemab. Les ARIA ont été le plus souvent observées au cours des premiers mois suivant le début du traitement, c'est pourquoi l'étiquette du médicament indique également que les patients doivent passer quatre IRM lors de la première année, pour assurer la sécurité du traitement.

L'accès au traitement par médicaments anti-amyloïdes n'est actuellement autorisé qu'aux patients qui ont une pathologie amyloïde confirmée dans le cerveau, et qui doivent par conséquent passer une TEP (tomographie par émission de positons) ou subir une ponction lombaire avant de démarrer tout traitement. En outre, les patients se faisant administrer du lecanemab doivent recevoir des perfusions intraveineuses toutes les deux semaines, d'une durée supérieure à une heure chacune, et doivent également passer des IRM et des tests cliniques par mesure de sécurité (Cummings et al., 2023). Enfin, il est possible que les patients doivent subir des tests génétiques pour vérifier leur statut ApoE4 avant le début du traitement, dont les résultats pourraient entraîner une détresse psychologique et également affecter les membres de

la famille, leur vie professionnelle et l'accès à une assurance santé (Ramanan et al., 2023). En termes d'intervention médicale, les procédures d'éligibilité et de sécurité du traitement ajoutent par conséquent une lourde charge pour la personne malade.

Position d'Alzheimer Europe

Alzheimer Europe estime que la balance bénéfices/risques actuelle du lecanemab et du donanemab devrait encourager les régulateurs européens à autoriser la commercialisation de ces médicaments anti-amyloïdes. Toutefois, les bénéfices et risques liés à l'engagement d'un traitement à base de médicaments anti-amyloïdes sont complexes et aux multiples facettes. C'est la raison pour laquelle Alzheimer Europe insiste sur l'importance majeure d'une communication précise sur ces bénéfices et ces risques, aussi cruciale qu'une prise de décision éclairée et concertée entre les patients, leurs familles (y compris leurs proches) et les cliniciens.

- Les patients et leurs familles doivent comprendre que l'objectif du traitement est le ralentissement du déclin clinique et non la stabilisation ou l'amélioration des symptômes. Alzheimer Europe considère que les patients doivent recevoir toutes les informations nécessaires pour évaluer l'apport du potentiel ralentissement du déclin clinique par rapport aux effets secondaires, aux coûts financiers et aux charges logistiques du traitement. Ces informations doivent notamment comprendre la vitesse de progression de la maladie entre le stade de trouble cognitif léger et le stade de syndrome démentiel, en insistant sur le fait que cette vitesse de progression peut varier d'une personne à l'autre, certains cas restant stables pendant plusieurs années, voire revenant à un stade de cognition normale.
- Comme exposé dans notre Rapport Ethique 2020 sur la capacité juridique et la prise de décision, Alzheimer Europe encourage un modèle de prise de décision basé sur la collaboration et l'accompagnement, ce système efficace et juste offrant tout le soutien possible et permettant à chacun d'exercer sa capacité juridique. Les cliniciens doivent fournir une information claire sur les incertitudes et les limites des données des essais cliniques, telles que le faible nombre de participants issus de minorités ethniques. En cas de tests génétiques pour ApoE4 recommandés par les régulateurs européens, les patients devraient également être conseillés sur les conséquences du statut ApoE4. Dans toutes les interactions cliniques, une communication exhaustive et transparente entre les patients et leurs médecins, dans un environnement de respect et confiance mutuels, doit être la norme.
- Alzheimer Europe appelle également à une communication transparente et rapide des résultats d'essais cliniques de médicaments anti-amyloïdes, à la fois aux participants des essais et à l'ensemble de la communauté liée à la maladie d'Alzheimer : chercheurs, professionnels de santé, personnes malades, aidants et le grand public. Cette communication doit aussi bien intégrer des éléments de langage clairs pour une large diffusion, que la publication de données d'essais cliniques et d'analyses dans des revues scientifiques. Une information adaptée culturellement aux minorités ethniques et autres groupes marginalisés doit également être développée et diffusée par les canaux adéquats.

- Une communication précise et compréhensible des risques et bénéfices formulée par les régulateurs auprès des cliniciens, pharmaciens et autres utilisateurs de médicaments est la pierre angulaire d'une prise de décision éclairée. Alzheimer Europe met ainsi l'accent sur le fait que les documents du Rapport Public Européen d'Evaluation (EPAR), les fiches d'information produit et autres communications sur les bénéfices/risques émanant des régulateurs nationaux et européens doivent être accessibles, clairs et cohérents, permettant une prise de décision partagée et accompagnée, basée sur les éléments les plus importants aux yeux des patients.
- En tant que premiers traitements modificateurs de la maladie d'Alzheimer, le déploiement de traitements tels que le lecanemab va nécessiter la mise en œuvre de directives cliniques par les systèmes de santé nationaux, les associations médicales et autres professionnels de santé. Alzheimer Europe souhaite que ces directives incluent des paramètres clairs d'identification et de priorisation des patients qui sont le plus susceptibles de bénéficier de médicaments anti-amyloïdes (excluant de ce fait ceux qui sont soumis à un risque élevé d'effets secondaires) ainsi que des recommandations pour une communication efficace auprès des patients.
- Enfin, Alzheimer Europe appelle les gouvernements à mettre en œuvre des actions concrètes pour améliorer le niveau général de connaissances en matière de santé, afin d'aider à comprendre les informations complexes sur les risques et bénéfices des médicaments anti-amyloïdes et améliorer la prise de décision partagée et éclairée.

2. L'importance d'un accès équitable à un diagnostic précis et rapide de la maladie d'Alzheimer

L'accès à un traitement à base d'aducanumab et de lecanemab aux Etats-Unis est limité aux personnes souffrant de troubles cognitifs légers ou de syndromes démentiels légers dus à la maladie d'Alzheimer, avec une pathologie amyloïde confirmée dans le cerveau. Il est probable que le donanemab, s'il est approuvé, sera soumis aux mêmes restrictions, l'essai clinique TRAILBLAZER-AL2 étant également axé sur les premiers stades de la maladie d'Alzheimer. A ce titre, l'accès aux médicaments anti-amyloïdes repose entièrement sur un diagnostic précis et rapide de la maladie d'Alzheimer, aux stades de troubles cognitifs légers ou de syndrome démentiel léger (stade précoce de la maladie d'Alzheimer), avec la confirmation objective par biomarqueurs d'une pathologie liée à la maladie d'Alzheimer. Il est à noter que les essais cliniques font apparaître des preuves indiquant que les médicaments anti-amyloïdes auraient moins d'effets bénéfiques sur les personnes souffrant de troubles cognitifs avancés dus à la maladie d'Alzheimer. Dans le cadre de l'essai TRAILBLAZER-AL2, les participants ayant obtenu un score de référence MMSE (Mini-Mental State Examination, en français « mini-examen de l'état mental ») inférieur à 22 ont expérimenté un ralentissement de 22% du déclin clinique après 18 mois de traitement au donanemab. A titre de comparaison, les participants ayant obtenu un score de référence MMSE de 22 à 30, avec moins de troubles cognitifs, ont expérimenté un ralentissement de 38% du déclin clinique sur la même période (Sims et al., 2023). Ceci souligne l'importance d'un diagnostic de la maladie d'Alzheimer dans les meilleurs délais, non seulement pour l'éligibilité au traitement mais également pour l'efficacité du traitement potentiel.

Un diagnostic précis et rapide d'un stade précoce de la maladie d'Alzheimer (qualifié de trouble cognitif léger ou de syndrome démentiel léger) présente certains avantages au-delà de l'accessibilité au traitement par médicaments anti-amyloïdes. Une reconnaissance et un diagnostic précoces de la maladie d'Alzheimer jouent un rôle fondamental pour permettre aux patients et à leurs proches de se projeter dans l'avenir. Avoir un diagnostic confirmé est également la première étape pour avoir accès à des services d'accompagnement et à un parcours de soins adaptés, lorsqu'ils existent.

Le rapport 2018 d'Alzheimer Europe sur le retour d'expérience des aidants sur le diagnostic a révélé que 47% des personnes interrogées auraient préféré que la maladie d'Alzheimer fût diagnostiquée plus tôt, déclarant que le choc émotionnel aurait été moins négatif et qu'elles auraient pu mieux s'adapter à cette situation (Woods et al., 2019). Des études économiques en matière de santé ont également montré qu'il existe un lien entre diagnostic précoce et réduction des dépenses de santé et des coûts pour la société (Getsios et al., 2012), dans la mesure où les patients qui sont diagnostiqués tôt ont tendance à rester plus longtemps actifs au sein de la société et sont également susceptibles de bénéficier de traitements symptomatiques et de soutien psychosocial (Dubois et al., 2016).

Le NIA (institut national américain sur le vieillissement) et l'Alzheimer's association (AA) ont publié en 2011 des recommandations en matière de diagnostic (dites « NIA-AA diagnostic guidelines ») qui définissent des critères cliniques clairs pour diagnostiquer les troubles cognitifs légers et le syndrome démentiel léger dus à la maladie d'Alzheimer, critères qui furent utilisés dans le cadre de l'inscription des participants à des tests cliniques charnières sur les médicaments anti-amyloïdes (Sperling et al., 2011). Il n'en demeure pas moins difficile dans la pratique clinique de diagnostiquer le stade précoce de la maladie d'Alzheimer. Près de 60% des adultes les plus âgés atteints de la maladie d'Alzheimer ne reçoivent ainsi jamais de diagnostic formel, ou sont diagnostiqués à des stades plus avancés de la maladie quand il est alors trop tard pour pouvoir bénéficier du traitement par médicaments anti-amyloïdes (Lang et al., 2017). Par ailleurs, bien que la maladie d'Alzheimer en soit la cause primaire la plus commune, de nombreuses autres maladies peuvent être à l'origine de troubles cognitifs et de syndromes démentiels - telles que la maladie à corps de Lewy et la maladie de Parkinson –mais elles ont une étiologie et des symptômes totalement différents. L'absence de diagnostic spécifique signifie que de nombreuses personnes sont privées de soins, de traitements et de dispositifs d'accompagnement adaptés, centrés sur le patient.

Pour les personnes qui reçoivent bien un diagnostic, un délai de 2 à 3 ans est aujourd'hui observé entre l'apparition des symptômes cognitifs et le diagnostic chez les adultes plus âgés, et jusqu'à 5 ans et plus pour les personnes touchées précocement par la maladie d'Alzheimer. En outre, il est rare que les patients reçoivent un diagnostic moléculaire de la maladie d'Alzheimer, avec confirmation d'une pathologie amyloïde dans le cerveau ; les imageries amyloïdes par TEP sont coûteuses, peu remboursées en Europe (Frisoni et al., 2017) et il existe peu de directives s'appuyant sur des données factuelles relatives à l'établissement du diagnostic et l'utilisation de biomarqueurs (Frederiksen et al., 2021).

Ce sont en fait les évaluations cliniques, les tests cognitifs et les techniques d'imagerie structurale du cerveau (IRM ou scanner) qui constituent la base du diagnostic dans de nombreux pays. De ce fait, les pourcentages d'erreurs de diagnostic sont élevés ; une étude de 2019 qui réalisait des diagnostics moléculaires par TEP a rapporté qu'un participant sur 4 avait été diagnostiqué à tort comme étant atteint de la maladie d'Alzheimer (Rabinovici et al., 2019). De plus, la dégradation cognitive due au vieillissement naturel peut être difficile à distinguer du déclin cognitif lié à la maladie d'Alzheimer, ce qui entrave le diagnostic rapide au niveau du système de soins primaires, lorsque les médecins sont souvent confrontés à des contraintes de temps, de ressources et de formation. Pour illustrer l'ampleur de la difficulté, 76% des personnes interrogées dans le cadre d'une étude menée auprès de médecins généralistes de 5 pays européens ont déclaré ne pas avoir assez de temps pour s'occuper des patients à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer, et 39 à 59% d'entre eux ne se sentaient pas assez en confiance avec les procédures de diagnostic (Sanneman et al., 2019). Il y a également une pénurie de cliniciens spécialistes du diagnostic du stade précoce de la maladie d'Alzheimer en Europe : la France compte selon les estimations 6,7 spécialistes pour 100 000 habitants, contre

24 spécialistes pour 100 000 habitants en Allemagne (Hlavka et al., 2018).

Les personnes issues de minorités ethniques sont confrontées à des difficultés supplémentaires dans l'établissement du diagnostic, telles que l'absence d'accès à des outils de diagnostic tenant compte de leur sensibilité culturelle, de la barrière linguistique et des préjugés structurels (Gove et al., 2021).

Position d'Alzheimer Europe

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée ont le droit de recevoir un diagnostic précis et dans les meilleurs délais, leur permettant d'accéder au traitement, à l'accompagnement et aux soins dont elles ont besoin. De nombreux obstacles les empêchent pourtant de recevoir ce diagnostic. Alzheimer Europe souligne l'importance d'améliorer les taux de diagnostic pour les personnes malades, permettant ainsi d'accéder à un accompagnement, une information et des soins de qualité, ainsi qu'à des traitements innovants tels que les médicaments anti-amyloïdes.

- Alzheimer Europe demande des mesures concrètes pour assurer un accès équitable à un diagnostic de la maladie d'Alzheimer dans les meilleurs délais, indépendamment de l'origine ethnique, du statut socio-économique, de la langue parlée ou de la localisation géographique, comme exposé en 2020 dans notre *note d'orientation politique et rapport sur le soin interculturel et l'accompagnement des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées, et de leurs aidants*. Les médecins généralistes et les spécialistes de la maladie d'Alzheimer doivent avoir accès à des outils de diagnostic adaptés aux sensibilités culturelles, et doivent également disposer du temps, des ressources et de la formation nécessaires pour fournir à chacun un diagnostic de qualité. L'établissement d'un diagnostic doit toujours être accompagné d'une procédure individualisée pour le suivi et l'accompagnement post-diagnostic, ce qui inclut une information claire sur les différentes possibilités de traitement par médicaments anti-amyloïdes et les traitements symptomatiques le cas échéant. Par ailleurs, les patients recevant un diagnostic assisté par biomarqueurs de troubles cognitifs légers liés à la maladie d'Alzheimer doivent être conseillés sur les perspectives de la maladie, afin qu'ils comprennent que sa progression vers un syndrome démentiel n'est pas certaine, et peut être difficile à prédire.
- Les écarts régionaux et nationaux sont aujourd'hui considérables en termes d'accès et de disponibilité des services de diagnostic en Europe. Alzheimer Europe insiste sur le fait que les systèmes de santé sous pression et insuffisamment financés doivent se voir allouer des ressources, afin qu'ils puissent fournir des services cliniques capables de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer dès ses premiers stades, quand les patients sont le plus en mesure de bénéficier de traitements par médicaments anti-amyloïdes.
- Alzheimer Europe appelle les systèmes de santé à mettre en place des procédures de diagnostic qui comprennent une évaluation par biomarqueurs, en investissant dans des infrastructures de tests par biomarqueurs, en renforçant les effectifs et en élargissant leurs compétences. Il est probable que l'accès aux médicaments anti-amyloïdes pour les patients diagnostiqués avec des troubles cognitifs légers ou un syndrome démentiel léger soit dépendant de la confirmation par biomarqueurs d'une pathologie liée à la maladie d'Alzheimer ; à l'avenir, des directives encadrant le diagnostic de la maladie

d'Alzheimer pourraient être mises à jour pour inclure une classification de la maladie basée sur les biomarqueurs.

- Enfin, bien que le présent document mette l'accent sur le stade précoce de la maladie d'Alzheimer, Alzheimer Europe insiste sur le fait que les besoins des personnes à un stade plus avancé de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées, ne doivent pas être négligés. Les personnes atteintes de maladies vasculaires ou de formes moins connues de « démence » sont souvent mal diagnostiquées, privées d'une prise en soins, d'une protection sociale ou de services d'accompagnement adaptés pouvant les aider à mieux vivre, plus longtemps. Au-delà des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, l'investissement dans des outils de diagnostic, des tests et des infrastructures doit également bénéficier à l'ensemble de la communauté touchée par une maladie apparentée.

3. Le besoin urgent d'actions concrètes et d'investissements dans les différents systèmes de santé européens

La précédente section du présent document décrit une partie des changements qui doivent être opérés dans les systèmes de santé pour permettre un diagnostic de la maladie d'Alzheimer dans les meilleurs délais. Cependant, un diagnostic de trouble cognitif léger ou de syndrome démentiel léger dû à la maladie d'Alzheimer ne constitue qu'une étape vers l'accès au traitement. Pour que les personnes touchées par la maladie d'Alzheimer bénéficient de médicaments anti-amyloïdes, les systèmes de santé européens devront également adapter la manière dont elles accompagnent, traitent et prennent en soins les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (Hampel et al., 2022). Si les régulateurs européens imposent des conditions d'accès au traitement équivalentes à celles fixées par la FDA, les patients devront obtenir une confirmation par biomarqueurs d'une pathologie amyloïde dans le cerveau, mesurée par TEP ou ponction lombaire. Un test génétique peut également être nécessaire, pour identifier le statut ApoE4 du patient (Frohlich & Jessen, 2023). Par ailleurs, les payeurs européens pourraient demander l'inscription des patients dans un registre pour obtenir une couverture santé, à l'instar des payeurs aux Etats-Unis. Le traitement par médicaments anti-amyloïdes dans la configuration actuelle impliquerait des perfusions intraveineuses mensuelles ou bimensuelles dans des cliniques spécialisées, avec une surveillance régulière par IRM et autres évaluations médicales (Cummins et al., 2023). Si des réactions à la perfusion ou des effets secondaires de type ARIA sont constatés, les hôpitaux et les équipes médicales d'urgence devront gérer et traiter les symptômes. Ces interventions cliniques nécessiteront une large gamme de personnels et infrastructures spécialisés : des neurologues, neuroradiologues et généticiens aux scanners TEP, unités d'IRM et centres de perfusions. Des parcours de soins cliniques définis, une détection d'ARIA standardisée, des protocoles de surveillance et de gestion, ainsi que des outils, une formation et des recommandations pour les professionnels de santé sont également nécessaires pour assurer un traitement efficace et dans les meilleurs délais.

Les systèmes de santé européens ne disposent pas aujourd'hui des ressources et ne sont ni équipés ni organisés pour fournir un accès équitable aux médicaments anti-amyloïdes pour toutes les personnes aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer. A cela s'ajoute en fonction des pays un écart dans l'accès aux traitements symptomatiques approuvés pour le syndrome démentiel de la maladie d'Alzheimer, 26% seulement des pays à faible et moyen revenu proposant un remboursement total de ces traitements dans leur système de santé, contre 76% des pays à revenu élevé (Organisation Mondiale de la Santé, 2021).

Le coût financier élevé des médicaments anti-amyloïdes constitue le premier obstacle à un accès équitable. Le lecanemab, le seul médicament anti-amyloïde qui est aujourd'hui remboursé à grande échelle aux Etats-Unis, représente un coût évalué à 26 500 dollars américains par an. Il y a également des coûts supplémentaires liés à l'administration, aux tests génétiques et à la surveillance du traitement, portant l'estimation totale annuelle à 109 000 dollars par patient. Ce coût est à mettre en parallèle avec les économies réalisées grâce au traitement par lecanemab sur le coût annuel par patient, estimé entre 9 249 et 35 606 dollars (Monfared et al., 2022). Selon une étude récente, 216 536 bénéficiaires du Medicare (système d'assurance santé américain) seraient éligibles au traitement par lecanemab. Le coût annuel pour traiter ces seules personnes excéderait 5 milliards de dollars par an, chaque patient contribuant de sa poche à hauteur d'environ 6 600 dollars par an (Arbanas et al., 2023).

Si l'on se tourne vers l'Europe, les estimations récentes indiquent qu'environ 5,4 millions de personnes seraient potentiellement éligibles au traitement par médicaments anti-amyloïdes. Traiter l'ensemble de ces patients pourrait coûter environ 133 milliards d'euros par an, si une stratégie de tarification du lecanemab similaire à celle des Etats-Unis était adoptée en Europe (Jonsson et al., 2023). Cette somme est à mettre en perspective avec les dépenses de santé engagées par l'ensemble des gouvernements des 27 pays de l'Union Européenne, qui se sont montées à 1 179 milliards d'euros en 2021, tous âges et indications confondus, y compris les frais de médicaments, hôpitaux, consultations externes et services de santé publique (Eurostat, 2021). Les dépenses de soins de santé par habitant varient également énormément d'un pays à l'autre. Les estimations de l'OCDE pour 2021 indiquent que les Etats-Unis ont dépensé 10 948 dollars en soins de santé par habitant. A titre de comparaison, la France, l'Espagne et la Hongrie ont dépensé respectivement 5 274, 3 600 et 2 170 dollars. Il est à noter que le paiement anticipé est le système utilisé par de nombreux pays européens ; en dehors du cadre hospitalier, l'équivalent du ticket modérateur est souvent demandé aux patients pour les médicaments remboursables (OMS, 2018). Le prix élevé des médicaments anti-amyloïdes peut ainsi être réducteur pour de nombreux patients, accentuant ainsi les inégalités en Europe en matière de santé.

Les médicaments anti-amyloïdes, s'ils sont autorisés en Europe, seront déployés dans des systèmes de santé débordés et manquant de ressources. Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer souffrent d'ores et déjà de cette situation, elles qui doivent souvent attendre des années après l'apparition des symptômes pour obtenir un diagnostic. Les capacités insuffisantes des systèmes de santé sont une réalité pour de nombreux pays européens et représentent un obstacle majeur pour un accès équitable aux médicaments anti-amyloïdes.

Une analyse de 2018 estime que plus d'un million de personnes atteintes de troubles cognitifs légers dans six pays européens pourraient être touchées par le syndrome démentiel de la maladie d'Alzheimer entre 2020 et 2044 tout en restant sur liste d'attente pour le traitement par médicaments anti-amyloïdes (Hlavka et al., 2018). Cette estimation du retard pris dans les soins était liée aux temps d'attente élevés pour accéder à une consultation avec des spécialistes de la maladie d'Alzheimer, aux centres de perfusion et aux TEP. Il existe ainsi en France environ 400 consultations mémoire et environ 6,5 médecins spécialistes de la maladie d'Alzheimer (neurologues et gériatres) pour 100 000 habitants (Mattke et al., 2020). Le temps d'attente initial pourrait se monter ici à 19 mois pour le traitement, du fait du manque de spécialistes ; en Italie, où ce chiffre s'élève à 15,6 spécialistes de la maladie d'Alzheimer pour 100 000 habitants, la difficulté majeure serait l'insuffisance de ressources des centres de perfusion.

La surveillance des ARIA à la suite du traitement nécessitera des IRM régulières, pour lesquelles les États-Unis sont relativement bien équipés, avec 4,4 unités pour 100 000 habitants (OCDE, 2021). A titre de comparaison, les chiffres Eurostat de 2019 indiquent que la plupart des pays européens disposent d'un nombre d'unités d'IRM plus de deux fois inférieur à ce chiffre ; les moins bien dotés sont la Slovaquie et la Roumanie (0,4 unité d'IRM pour 100 000 habitants) tandis que le Luxembourg, les Pays-Bas et l'Estonie disposent d'environ 1,4 unités d'IRM pour 100 000 habitants (Eurostat, 2019). Il est également à noter que beaucoup d'unités d'IRM et de scanners TEP sont situés dans des zones densément peuplées, ce qui ajoute une forte contrainte logistique pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer vivant en milieu rural. Tous ces chiffres soulignent la nécessité d'investir de manière substantielle dans les infrastructures des systèmes de santé, et d'allouer des ressources destinées à renforcer les effectifs.

Des efforts devront également être déployés au sein des différents systèmes de santé pour étendre les compétences. Actuellement, les parcours de soins européens pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer sont essentiellement destinés aux besoins des personnes aux stades les plus avancés et symptomatiques de cette maladie. Or, les médicaments anti-amyloïdes ne sont susceptibles de bénéficier qu'aux personnes touchées par les premiers stades de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire atteintes de troubles cognitifs légers ou d'un syndrome démentiel léger. Un accès équitable aux médicaments anti-amyloïdes en Europe va donc nécessiter un changement de paradigme dans la manière dont les professionnels de santé diagnostiquent, traitent et accompagnent les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (Hampel et al., 2022). La mise à jour des directives cliniques NIA-AA 2011 sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est une illustration de cette évolution, intégrant désormais dans la procédure actuelle d'établissement du diagnostic une classification biologique basée sur les biomarqueurs, qui repose en premier lieu sur l'évaluation de la cognition et de la fonction exécutive (Alzheimer's Association, 2023). Cependant, de nombreux médecins généralistes et spécialistes de la maladie d'Alzheimer n'ont pas d'expérience dans l'établissement ou l'interprétation de diagnostics moléculaires de la maladie d'Alzheimer basés sur les biomarqueurs. Par ailleurs, la plupart des neuroradiologues et neurologues ne sauront pas prescrire des IRM en cas d'ARIA, et devront être formés à la détection et la gestion de ces effets secondaires potentiellement graves des médicaments anti-amyloïdes. De même, les médecins urgentistes et spécialistes des AVC auront besoin d'être accompagnés sur la manière de traiter un accident vasculaire ischémique chez les patients recevant un traitement par médicaments anti-amyloïdes, de nombreuses contre-indications pouvant exister pour le traitement par thrombolytiques ou anticoagulants (Reisch et al., 2023).

Position d'Alzheimer Europe

Les médicaments anti-amyloïdes ont le potentiel pour changer le cours d'une maladie qui est l'une des premières causes mondiales de perte d'autonomie. En sa qualité d'organisation engagée à améliorer les vies des personnes touchées par la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, Alzheimer Europe demande instamment aux systèmes de santé européens de préparer un avenir dans lequel les médicaments anti-amyloïdes seraient rapidement accessibles pour toute personne aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer pouvant en bénéficier.

- Afin d'exploiter tout le potentiel des médicaments anti-amyloïdes, les systèmes de santé doivent intégrer des parcours de soins assistés par biomarqueurs capables de détecter la maladie d'Alzheimer et d'agir dès ses premiers stades, en parallèle de parcours de soins axés sur la gestion des symptômes apparaissant aux stades plus avancés de la maladie.

Par conséquent, Alzheimer Europe demande aux gouvernements nationaux et à l'Union Européenne d'augmenter leurs investissements dans les infrastructures pour le diagnostic, le traitement et la détection des ARIA, notamment les outils de diagnostic, unités d'IRM, scanners TEP et centres de perfusion. Les gouvernements et systèmes de santé devront pour ce faire tenir compte des contraintes logistiques pour les patients et leurs aidants, en visant à réduire les disparités géographiques et socio-économiques dans l'accès au diagnostic et au traitement, qui peuvent accentuer les inégalités existantes en matière de santé.

- Afin d'assurer un accès au diagnostic et au traitement dans les meilleurs délais pour les patients, Alzheimer Europe appelle les systèmes de santé à développer les effectifs, en renforçant le recrutement et la formation des médecins généralistes, neurologues, gériatres et neuroradiologues ainsi que des infirmiers, techniciens en radiologie et assistants auxiliaires.
- Ce renforcement des effectifs doit s'accompagner d'une montée en compétence : les professionnels de santé doivent recevoir des directives claires sur l'identification des patients susceptibles de bénéficier de médicaments anti-amyloïdes, et bénéficier d'une assistance et d'une formation sur la détection, la surveillance et la gestion des ARIA. Alzheimer Europe a l'intime conviction que les personnes touchées par la maladie d'Alzheimer doivent être impliquées de manière significative dans l'élaboration, le développement et la mise en place de nouveaux parcours de soins cliniques, afin de s'assurer que les besoins, préférences et valeurs des patients et de leurs proches soient respectés.
- Alzheimer Europe encourage les fabricants de médicaments anti-amyloïdes à adopter une politique tarifaire réaliste et viable, qui reflète la véritable importance du traitement pour les patients et la société, ainsi que la capacité pour les systèmes de soins de santé de proposer une large couverture. Un nombre important de patients en Europe pourrait être éligible au traitement par médicaments anti-amyloïdes, mais de nombreux pays éprouvent toujours des difficultés à gérer les déficits budgétaires en matière de santé suite à la pandémie de COVID. Les fabricants doivent tenir compte des déséquilibres fiscaux entre les différents pays d'Europe, en visant à proposer un tarif abordable pour les médicaments anti-amyloïdes afin que les patients des pays à faible et moyen revenu puissent également en bénéficier.
- Alzheimer Europe appelle les payeurs à mettre en place des dispositifs de remboursement clairs qui garantissent une large couverture des médicaments, ainsi que les tests de biomarqueurs, les diagnostics et les scanners nécessaires à l'identification, au traitement et à la surveillance des patients éligibles. Il est particulièrement important de s'assurer que le financement de l'accès aux médicaments anti-amyloïdes n'aura pas d'impact sur la couverture des traitements symptomatiques et non pharmaceutiques auxquels les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée et leurs aidants accordent une très grande importance. Alors que ces médicaments sont en cours d'introduction dans les systèmes de santé nationaux, Alzheimer Europe soutient la mise en place de registres de patients pour garantir le recueil à long terme de preuves concrètes sur leur efficacité et leur innocuité.

- Dans notre déclaration de Glasgow en 2014, nous réclamions des stratégies nationales de lutte contre la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées dans chaque pays d'Europe, appelant à une reconnaissance de ces maladies comme priorité de santé publique. Même si quelques pays ont bien lancé des plans ou des stratégies de lutte contre ces maladies, plusieurs pays ont pris du retard. Alzheimer Europe renouvelle donc son appel aux gouvernements nationaux pour adopter des stratégies de lutte contre la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, intégrant des objectifs politiques et des actions tangibles pour permettre un diagnostic dans les meilleurs délais et un accès équitable aux médicaments anti-amyloïdes pour les patients partout en Europe.

Sources

Alzheimer Europe (2014) Glasgow Declaration. Accessed 2 September 2023. <https://www.alzheimer-europe.org/policy/campaign/glasgow-declaration-2014>

Alzheimer Europe (2019) Dementia in Europe Yearbook: Estimating the prevalence of dementia in Europe. Accessed 2 September 2023. <https://www.alzheimer-europe.org/resources/publications/dementia-europe-yearbook-2019-estimating-prevalence-dementia-europe>

Alzheimer Europe (2020) Legal capacity and decision making: the ethical implications of lack of legal capacity on the lives of people with dementia. *Alzheimer Europe website*; accessed 2 September 2023. <https://www.alzheimer-europe.org/resources/publications/2020-alzheimer-europe-report-legal-capacity-and-decision-making-ethical>

Alzheimer Europe (2023) National Dementia Strategies. *Alzheimer Europe website*; accessed 2 August 2023. <https://www.alzheimer-europe.org/policy/national-dementia-strategies>

Arbanas, J.C., Damberg, C.L., Leng, M., Harawa, N., Sarkisian, C.A., Landon, B.E., Mafi, J.N. (2023) Estimated annual spending on lecanemab and its ancillary costs in the US medical program. *JAMA Intern. Med.* 183(8) 885-889 <https://doi:10.1001/jamainternmed.2023.1749>

Cummings, J., Zhou, Y., Lee, G., Zhong, K., Fonseca, J., Cheng, F (2023) Alzheimer's Disease drug development pipeline: 2023. *Alzheimers Dement.* eCollection 2023 Apr-Jun. <https://doi.org/10.1002/trc2.12385>

Dubois, B., Padovani, A., Scheltens, P., Rossi, A., Dell'Agnello, G. (2016) Timely diagnosis for Alzheimer's disease: a literature on benefits and challenges. *J. Alzheimers Dis.* 49(3) 617-631 <https://doi.org/10.3233%2FJAD-150692>

Eisai & Biogen (2023) Press release: Eisai presented new analyses of ARIA and QoL on lecanemab in Clarity-AD at the AD/PD 2023 Annual Meeting. Accessed 2 August 2023. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/eisai-presented-new-analyses-aria-and-qol-lecanemab-clarity-ad>

European Medicines Agency (2021) Refusal of the marketing authorisation for Aduhelm (aducanumab), issued on 17 December 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-aduhelm-aducanumab_en.pdf

Eurostat (2021) Availability of CT and MRI units in hospitals. Accessed 2 August 2023. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20210702-2>

Eurostat (2021) Government expenditure on health. Accessed 2 August 2023. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Government_expenditure_on_health

Food and Drug Administration (2023) Prescribing information for LEQEMBI™ (lecanemab-irmb) injection, for intravenous use. Accessed 2 August 2023.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269s001lbl.pdf

Frederiksen, K.S., Nielsen, T.R., Winblad, B., Schmidt, R., Kramberger, M.G., Jones, R.W., Hort, J., Grimmer, T., Georges, J., Frölich, L., Engelborghs, S., Dubois, B., Waldemar, G. (2021) European Academy of Neurology/European Alzheimer's Disease Consortium position statement on diagnostic disclosure, biomarker counseling, and management of patients with mild cognitive impairment. *Eur J Neurol.* 2021 Jul;28(7):2147-2155. <https://doi.org/10.1111%2Fene.14668>

Frisoni, G.B., Boccardi, M., Barkhof, F., Blennow, K., Cappa, S., Chiotis, K., Demonet, J.F., Garibotto, V., Giannakopoulos, P., Gietl, A., Hansson, O., Herholz, K., Jack, C.R., Nobili, F., Nordberg, A., Snyder, H.M., Ten Kate, M., Varrone, A., Albanese, E., Becker, S., Bossuyt, P., Carillo, M., Cerami, C., Dubois, B., Gallo, V., Giacobini, E., Gold, G., Hurst, S., Lonneborg, A., Lovblad, K.O., Mattsson, N., Molinuevo, J.L., Monsch, A.U., Mosimann, U., Padovani, A., Picco, A., Porteri, C., Ratib, O., Saint-Aubert, L., Scerri, C., Scheltens, P., Schott, J.M., Sonni, I., Teipel, S., Vineis, P., Visser, P.J., Yasui, Y., Winblad, B. (2017). Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *The Lancet Neurology*. 2017 Aug;16(8):661-676. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30159-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30159-x)

Frohlich, L., and Jessen, F. (2023) Lecanemab: appropriate use recommendations – a commentary from a European perspective. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 10:357-358. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.44>

Getsios, D., Blume, S., Ishak, K.J., Maclaine, G., Hernandez, L. (2012) An economic evaluation of early Alzheimer's disease in the United Kingdom. *Alzheimers Dement*. 8(1) 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.07.001>

Gove, D., Nielsen, T.R., Smits, C., Plejert, C., Rauf, M.A., Parveen, S., Jaakson, S., Golan- Shemesh, D., Lahav, D., Kaur, R., Herz, M.K., Monsees, J., Thurian, J.R., Georges, J. (2021) The challenges of achieving timely diagnosis and culturally appropriate care of people with dementia from minority ethnic groups in Europe. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 36(12), 1823-1828 <https://doi.org/10.1002/gps.5614>

Hampel, H., Au, R., Mattke, S., van der Vlier, W.M., Aisen, P., Apostolova, L.G., Chen, C., Cho, M., De Santi, S., Gao, P., Iwata, A., Kurzman, R., Saykin, A.J., Teipel, S., Vellas, B., Vergallo, A., Wang, H., Cummings J. (2022) Designing the next-generation clinical care pathway for Alzheimer's disease. *Nat. Aging*. 2, 692-703

Hampel, H., Elhage, A., Cho, M., Apostolova, L.G., Nicoll, J.A.R., Atri, A. (2023) Amyloid-related imaging abnormalities: radiological, biological and clinical characteristics. *Brain*. Published online 6 June 2023. <https://doi.org/10.1093/brain/awad188>

Hlavka, J.P., Mattke S., Liu, L.L. (2018) Assessing the preparedness of the health care system infrastructure in six European countries for an Alzheimer's treatment. *RAND Corporation* https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR2503.html.

Jonsson, L., Wimo, A., Handels, R., Johansson, G., Boada, M., Engelborghs, S., Frohlich, L., Jessen, F., Kehoe, P.G., Kramberger, M., de Mendonca, A., Ousset, P.J., Scarmeas, N., Visser, P.J., Waldemar, G., Winblad, B. (2023) The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg. Health. Eur*. 29:100657. <https://doi.org/10.1016%2Fj.lanepe.2023.100657>

Lang, L., Clifford, A., Wei, L., Zhang, D., Leung, D., Augustine, G., Danat, I.M., Zhou, W., Copeland, J.R., Anstey, K.J., Chen, R. (2017) Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open*. 7, e011146. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011146>

Lin, G.A., Whittington, M.D., Wright, A., Agboola, F., Herron-Smith, S., Pearson, S.D., Rind, D.M. (2023) Beta-Amyloid Antibodies for Early Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value; Evidence Report. *Institute for Clinical and Economic Review, March 1, 2023*. <https://icer.org/assessment/alzheimers-disease-2022/#timeline>

Mattke, S., Ullrich A., Wang, M. (2021) Implications of Alzheimer's treatment for organization and payment of medical practices in the EU-5 countries. *Technical Report, USC Dornsife Center for Economic and Social Research*. https://cesr.usc.edu/sites/default/files/Implications%20of%20Alzheimer%27s%20Treatment%20for%20Organization%20and%20Payment%20of%20Medical%20Practices%20in%20the%20EU-5%20%282020%29_020620.pdf

Monfared, A.A.T., Tafazzoli, A., Chavan, A., Ye, W., Zhang, Q. (2022) The potential economic value of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modelling. *Neurology & Therapy*, 11, 1285-1307 <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00373-5>

National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) revised clinical criteria for Alzheimer's disease. *Draft version for public comment.*
<https://aaic.alz.org/downloads2023/NIA-AA-Revised-Clinical-Criteria-AAIC-2023.pdf>

OECD (2021) Health at a Glance 2021: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris,
<https://doi.org/10.1787/ae3016b9-en>

Rabinovici, G.D., Gatsonis, C., Apgar, C., Chaudhary, K., Gareen, I., Hanna, L., Hendrix, J., Hillner, B.E., Olson, C., Lesman-Segev, O.H., Romanoff, J., Siegel, B.A., Whitmer, R.A., Carillo, M.C. (2019) Association of amyloid positron emission tomography with subsequent change in clinical management among medicare beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia. *JAMA*, 321(13), 1286-1294. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2000>

Ramanan, V.K., Armstrong, M.J., Choudhury, P., Coerver, K., Hamilton, R.H., Klein, B.C., Wolk, D.A., Wessels, S.R., Jones, L.K., for the AAN Quality Committee (2023) Anti-amyloid monoclonal antibody therapy for Alzheimer disease: emerging issues in neurology. *Neurology*. *ePublished ahead of print.*
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000207757>

Reisch, N.J., Jamshidi, P., Stamm, B., Flanagan, M.E., Sugg, E., Tang, M., Donohue, K.L., McCord, M., Krumpelmann, C., Mesulam, M.M., Castellani, R., Chou, S.H.-Y. (2023) Multiple cerebral haemorrhages in a patient receiving lecanemab and treated with t-PA for stroke. *N Eng. J Med.*, 388, 478-479.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2215148>

Sannemann, L., Muller, T., Waterink, L., Zwan, M., Wimo, A., Stomrud, E., Pino, S., Arrufat, J., Rodriguez-Gomez, O., Benaque, A., Bon, J., Ferreira, D., Johansson, G., Dron, A., Dumas, A., Georges, J., Kramberger, M.G., Visser, P.J., Winblad, B., Campo, L., Boada, M., Jessen, F., on behalf of the MOPEAD consortium. General practitioners' attitude toward early and pre-dementia diagnosis of AD in five European countries – a MOPEAD project survey. *Alzheimers Dement.* 13(1), e12130.
<https://doi.org/10.1002%2Fdad2.12130>

Sims, J.R., Zimmer, J.A., Evans, C.D., Lu, M., Ardayfio, P., Sparks, J.D., Wessels, A.M., Shcherbinin, S., Wang, H., Serap Monkul Nery, E., Collins, E.C., Solomon, P., Salloway, S., Apostolova, L.G., Hansson, O., Ritchie, C., Brooks, D.A., Mintun, M., Skronovsky, D., for the TRAILBLAZER-ALZ2 Investigators (2023) Donanemab in early symptomatic Alzheimer's Disease: the TRAILBLAZER-ALZ2 clinical trial. *JAMA*. *Published online July 17, 2023.*
<https://jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2023.13239>

Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Bennett, D.A., Craft, S., Fagan, A.M., Iwatsubo, T., Jack, C.R., Kaye, J., Montine, T.J., Park, D.C., Reiman, E.M., Rowe, C.C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carillo, M.C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M.J., Phelps, C.H. (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7(3) 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>

van Dyck, C.H., Swanson, C.J., Aisen, P., Bateman, R.J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froehlich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L.D., Iwatsubo, T. (2023) Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 388: 9-21.
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2212948?query=recirc_curatedRelated_article

Villain, N. & Planche, V. (2023) Meta-analysis of high-clearance anti-amyloid immunotherapies trials in early Alzheimer's disease: a significant clinical effect but a low benefit/risk ratio. *Alzheimers Dement.* 19(S7) Supplement: drug development.
<https://doi.org/10.1002/alz.064799>

Woods, B., Arosio F., Diaz, A., Gove, D., Holmerova, I., Kinnaird, L., Matlova, M., Okkonen, E., Possenti, M., Roberts, J., Salmi, A., van den Buuse, S., Werkman, W., Georges, J. (2018) Timely diagnosis of dementia? Family carers' experiences in 5 European countries. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 34(1) 114-121
<https://doi.org/10.1002%2Fgps.4997>

World Health Organisation (2018) Medicines reimbursement policies in Europe. ISBN 9789289053365.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342220/9789289053365-eng.pdf?sequence=1>

World Health Organisation (2021) Global status report on the public health response to dementia. ISBN: 978-92-4-003324 5 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>