

Medicinrådets vurdering af lecanemab til patienter med let kognitiv svækkelse og let demens som følge af Alzheimers sygdom

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 17. december 2025

Ikrafttrædelsesdato 17. december 2025

Dokumentnummer 233995

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Lecanemab (Leqembi)

Indikation Voksne patienter med klinisk diagnosticeret let kognitiv svækkelse og let demens som følge af Alzheimers sygdom (tidlig Alzheimers sygdom), som ikke er bærere af apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) eller er heterozygote, og som har bekræftet amyloid patologi.

Lægemiddelfirma Eisai AB

ATC-kode N06DX04

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 22. november 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 24. april 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 7. november 2025

Rådets anbefaling 17. december 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra 25. juni 2025 – 7. oktober 2025.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende Alzheimers sygdom



© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 17. december 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet lecanemab til behandling af patienter med let kognitiv svækkelse eller let demens som følge af Alzheimers sygdom hos personer, der er ikke-bærere eller heterozygote for apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Eisai AB.

Alzheimers sygdom

Alzheimers sygdom er en demenssygdom, som skyldes forandringer i hjernen, som udvikler sig over en periode på mange år. Sygdommen viser sig ved svigtende episodisk hukommelse og semantiske evner og tiltagende svækkelse af andre kognitive funktioner [1].

Alzheimers sygdom kan inddeles i fire sværhedsgrader: let kognitiv svækkelse (*mild cognitive impairment*, MCI), let, moderat eller svær demens som følge af Alzheimers sygdom. MCI dækker den helt tidlige fase, hvor kognitive symptomer er til stede, men ikke påvirker funktionsniveauet i dagligdagen. Diagnosen demens stilles, når en patient har kognitive eller adfærdsmæssige symptomer, som påvirker evnen til at fungere arbejdsmæssigt eller udføre vanlige aktiviteter, og som udgør en forringelse i forhold til det tidligere funktions- og præstationsniveau.

2.235 patienter diagnosticeres med Alzheimers sygdom med MCI eller let demens årligt i Danmark. Medicinrådet vurderer, at ca. 650 af disse patienter er kandidater til behandling med lecanemab. En stor del af patienterne vil ikke være kandidater til behandlingen, fordi patienterne skal have foretaget en MR-scanning, som ikke viser tegn på cerebral amyloid angiopati, ikke må få blodfortyndende medicin, og ikke må være bærere af to kopier af genet ApoE ε4, fordi det er forbundet med en højere risiko for alvorlige bivirkninger. Herudover vurderer Medicinrådet, at en andel af patienterne ikke ønsker behandlingen, blandt andet fordi den kræver hyppige besøg på hospitalet. Patientantallet er usikkert, og det er muligt at en større andel af patienter end estimeret, vil tage imod behandlingen, ligesom at det er muligt, at nye behandlingstilbud vil føre til, at flere bliver opmærksomme på tidlig udredning ved symptomer på demens, hvorved patientantallet også kan stige.

Lecanemab

Lecanemab er et monoklonalt antistof, som binder til og hjælper med at fjerne amyloid β-aggregater, som ophobes i hjernen hos patienter med Alzheimers sygdom.

Den anbefalede dosis af lecanemab er 10 mg/kg legemsvægt administreret som en intravenøs (i.v.) infusion én gang hver 2. uge.



Nuværende behandling i Danmark

I dag behandles patienter, som har let til moderat Alzheimers sygdom, med kolinesterasehæmmere, som har en stabiliserende virkning på det kognitive funktionsniveau, men ikke bremser sygdommens udvikling. I dansk praksis anvendes donepezil typisk som førstevalg, mens rivastigmin og galantamin anvendes i forskellig grad. Der findes ingen nuværende medicinsk behandling til patienter med MCI som følge af Alzheimers sygdom [2].

Effekt og sikkerhed

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed af lecanemab sammenlignet med nuværende standardbehandling - (kolinesterasehæmmere eller ingen medicinsk behandling) - hos patienter med MCI eller let demens som følge af Alzheimers sygdom på et direkte sammenlignende studie, som forløb over 18 måneder. Det primære effektmål i vurderingen er udviklingen i patienternes demenssygdom målt ved skalaen *Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes* (CDR-SB). I løbet af studiets 18 måneder var der en forværring i patienternes sygdomstilstand i begge studiearme. I lecanemab-armen var der en forværring 1,15 point på CDR-SB, mens der i placeboarmen var en forværring på 1,73 point. Forskellen mellem de to arme var -0,58 (95 % CI: [redacted] point. Dette svarer til en gennemsnitlig forsinkelse i sygdomsudviklingen mellem patienter, som har modtaget lecanemab, og patienter, som har modtaget placebo, på 6,1 måneder [3].

Efter 18 måneder er effekten af lecanemab sammenlignet med sygdomsudviklingen i en ekstern kohorte (ADNI-kohorten). Der er forskelle mellem patienterne i kohorten og patienterne i Clarity AD-studiet, som gør sammenligningen usikker, og det er derfor usikkert, hvor stor effekten er efter 18 måneder.

Lecanemab kan forårsage ARIA-E (hjerneødem (væskeophobning i hjernen) og/eller sulcus-effusioner (væskeudsivning i hjernefurerne)) og ARIA-H (mikroblødninger og siderose (aflejring af jern i hjernevævet)), som kan ses på MR-skanninger. Udover ARIA er der forekommet intracerebral blødning med en diameter på over 1 cm hos patienter, som blev behandlet med lecanemab. Ofte er ARIA-H asymptomatisk, men i nogle tilfælde kan det medføre symptomer, især når det forekommer sammen med ødem/væskeansamling. Alvorlige symptomer forbundet med ARIA, som krævede hospitalsindlæggelse, sås hos 0,4 % (3/757) af de patienter, der fik lecanemab.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af lecanemab til behandling af let kognitiv svækkelse eller let demens som følge af Alzheimers sygdom hos personer, der er ikke-bærere eller heterozygote for ApoE ε4.

Analysen bygger på data fra Clarity AD-studiet samt naturhistorisk udvikling jf. Potashman et al. På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. I Medicinrådets analyse er stadiespecifikke nytteværdier modelleret på baggrund af pårørenderapporteret helbredsrelateret livskvalitet, varigheden af behandlingens effekt efter behandlingsophør er justeret, og patientantallet er beregnet under hensyntagen til seneste opgørelse fra 2024 i Dansk Klinisk Kvalitetsdatabase for Demens (DanDem) [4].



De væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse vedrører varigheden af behandlingens effekt efter behandlingsophør samt udviklingen i helbredsrelateret livskvalitet for patienterne.

Angående behandlingens effekt kan Clarity AD-studiet ikke vise, om der er en vedvarende effekt af lecanemab efter behandlingsophør. På baggrund af fase II-studiet [5] antager Medicinrådet ikke nogen effekt efter behandlingsophør. Det er usikkert, om behandlingens effekt er konstant ved behandling ud over 18 måneder. I Medicinrådets analyse antages der kun at være effekt, så længe behandlingen pågår.

Angående udviklingen i helbredsrelateret livskvalitet er datagrundlaget i Clarity AD-studiet ikke fyldestgørende til beregning af alle de påkrævede nytteværdier i den sundhedsøkonomiske model. Derfor inddrages ekstern litteratur som grundlag for nytteværdierne i modellen.

Der er væsentlig usikkerhed om betydningen af evt. kapacitetbegrænsninger i forbindelse med diagnostik og behandling af patienterne. Det skyldes bl.a., at behandlingen er forbundet med et betydeligt antal MR-scanninger, særligt i det første behandlingsår, samt at omfanget af en øget tilgang af patienter til udredning i hukommelsesklinikerne er ukendt. Disse forhold er ikke kvantificeret i analysen.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem lecanemab og eksisterende symptombehandling er ca. [REDACTED], mens QALY-gevinsten er knap [REDACTED] QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] kr. pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Lecanemab	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: [REDACTED] kr. Beregnet med SAIP: [REDACTED] kr.		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2,074 mio. kr. Beregnet med SAIP: [REDACTED] kr.		



Budgetkonsekvenser

Medicinerådet estimerer i hovedanalysen, at ca. 650 nye patienter vil modtage behandling med lecanemab årligt. Det vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] kr. i år 5.

Budgetkonsekvenserne vil i praksis afhænge af dels eventuelle kapacitetsbegrænsninger og dels antallet af patienter, der ønsker at modtage behandlingen. Det er usikkert, fordi der i dag ikke er erfaring med andre behandlinger til Alzheimers, som kan bremse sygdomsudviklingen, og efterspørgslen efter udredning og behandling derfor er ukendt. Budgetkonsekvenserne ved 50 % flere patienter er vist i en følsomhedsanalyse.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Alzheimers sygdom	12
1.2.1	Udredning af patienter med Alzheimers sygdom	14
1.2.2	Forekomst af Alzheimers sygdom	14
1.3	Lecanemab	15
1.4	Nuværende behandling	17
2.	Effekt og sikkerhed	17
2.1	Litteratursøgning	17
2.2	Kliniske studier	17
2.2.1	Clarity AD	17
2.2.2	Lecanemab 201	18
2.2.3	Igangværende og fremtidige studier	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	19
2.3.1	Population	20
2.3.2	Intervention	23
2.3.3	Komparator	24
2.3.4	Effektmål	24
2.4	Sammenligning af effekt	25
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	25
2.4.2	Oversigt over effektestimater	26
2.4.3	Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes	26
2.4.4	Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Scale for MCI patients (ADSC MCI ADL)	31
2.4.5	Amyloid PET	32
2.4.6	Livskvalitet	33
2.4.7	Ekstrapolering af effekt	35
2.5	Sammenligning af sikkerhed	35
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	40
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	41
3.1	Analyseperspektiv	41
3.2	Model	41
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	52
3.3.1	Helbredsrelateret livskvalitet i Clarity AD-studiet	52
3.3.2	Beregning af nytteværdier til den sundhedsøkonomiske model	54
3.3.2.1	Beregning af nyttefald i forbindelse med bivirkninger	55
3.4	Omkostninger	58
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	58
3.4.2	Administrationsomkostninger	60



3.4.3	Omkostninger til sygdomshåndtering.....	60
3.4.4	Omkostninger til monitorering af behandlingen	61
3.4.5	Bivirkningsomkostninger	62
3.4.6	Patientomkostninger	63
3.4.7	Omkostninger til diagnostiske test	64
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	66
3.6	Resultater.....	68
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	68
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	69
4.	Budgetkonsekvenser	73
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	73
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	74
4.2.1	Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen	74
5.	Referencer	76
6.	Sammensætning af fagudvalg.....	81
7.	Versionslog	82
8.	Bilag.....	83
8.1	Participant flow.....	83
8.2	Subgruppeanalyser	84
8.3	Progressoranalyser	85
8.4	ADNI-kohorte	87
8.5	Baselinekarakteristika for NACC-kohorten	88





Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 84.



Begreber og forkortelser

Aβ:	Beta-amyloid
ACE:	<i>Addenbrooke's Cognitive Examination</i>
AD:	Alzheimers sygdom (<i>Alzheimer's disease</i>)
ADAS-Cog14:	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Section
ADCOMS:	<i>Alzheimer's Disease Composite Score</i>
ADSC MCI ADL:	<i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Scale for MCI patients</i>
ADNI:	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i> kohorte
ApoE ϵ4:	apolipoprotein E ϵ 4
ARIA:	Amyloid-relaterede billeddiagnostiske abnormiteter
ARIA-E:	ARIA med hjerneødem (<i>ARIA-edema</i>)
ARIA-H:	ARIA med mikrobldning eller superficiel siderose (<i>ARIA-hemorrhage</i>)
CDR:	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CDR-SB:	<i>CDR-sum of boxes</i>
CI:	Konfidensinterval
CSF:	Cerebrospinalvæske (<i>cerebro spinal fluid</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	Spørgeskema til vurdering af livskvalitet (<i>European Quality of Life - 5 Dimensions</i>)
FAS:	<i>Full analysis set</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	Omkostningseffektivitetsratio (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ITT:	<i>Intention to treat</i>
i.v.:	Intravenøs
MCI:	Let kognitiv svækkelse (<i>Mild Cognitive Impairment</i>)
MMRM:	Mixed model repeated measures
MMSE:	<i>Mini Mental State Examination</i>
MR:	Magnetisk resonans



NACC:	<i>National Alzheimer's Coordinating Center</i>
NIA-AA kriterier:	<i>National Institute on Aging and the Alzheimer's Associations kriterier for demensdiagnose</i>
OLE:	<i>Ublændet forlængelsesfase (open label extention)</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i>
PP:	<i>Per Protocol</i>
PET:	<i>Positron Emissions Tomografi</i>
RCT:	<i>Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)</i>
RR:	<i>Relativ risiko</i>
SD:	<i>Standardafvigelse (standard deviation)</i>
SE:	<i>Standardfejl (standard error)</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SoC:	<i>Standardbehandling (standard of care)</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
QoL-AD:	<i>Quality of life in Alzheimers disease</i>
TTD:	<i>Tid til behandlingsophør (time to discontinuation)</i>
TTW:	<i>Tid til forværring (time to worsening)</i>
UDS:	<i>Uniform data set</i>
VAS:	<i>Visual analog scale</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	<i>Apotekernes indkøbspris</i>
SAIP:	<i>Sygehusapotekernes indkøbspris</i>
PSA:	<i>Probabilistisk følsomhedsanalyse</i>
ZBI:	<i>Zarit Burden Interview, spørgeskema til pårørendes livskvalitet</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet lecanemab til behandling af patienter med let kognitiv svækkelse eller let demens som følge af Alzheimers sygdom hos personer, der ikke er bærere eller heterozygote bærere af apolipoprotein E ε4.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Eisai AB.

Eisai AB fik markedsføringstilladelse til indikationen i EU den 15. april 2025.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende demenssygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Alzheimers sygdom

Alzheimers sygdom er en demenssygdom, som skyldes forandringer i hjernen, som udvikler sig over en periode på mange år. Sygdommen viser sig ved svigtende episodisk hukommelse og semantiske evner og tiltagende svækkelse af andre kognitive funktioner [1].

Ved Alzheimers sygdom sker der en ophobning af amyloide plaques (proteiner, som ikke fjernes korrekt fra hjernen) mellem neuronerne. Dette kan forløbe over 20-30 år uden at sygdommen bliver symptomatisk. Efterfølgende sker en ophobning af fibrillære tangles (også kaldet tau) inde i nervecellerne, som forårsager skade og dysfunktion af neuronerne. Skaderne kan lede til celledød, som efterhånden kan påvises ved svind af hjernevæv på scanningsbilleder. Først sent i forløbet opstår kliniske symptomer i form af hukommelsesbesvær og andre kognitive svigt [6].

Alzheimers sygdom har stor indflydelse på patienter og pårørendes livskvalitet. Jo mere fremskreden sygdommen er, desto lavere er patienternes livskvalitet [7]. Pårørende til nærtstående med kognitivt handicap og funktionsnedsættelse er mere påvirkede af pårørenderollen end andre, og skiller sig ud fra andre pårørende ved større andele, der påvirkes negativt. I denne gruppe oplever 25 procent, at pårørenderollen påvirker deres fysiske helbred og 42 procent oplever, at det påvirker det psykiske helbred [8].

Alzheimers sygdom kan inddeles i fire sværhedsgrader: let kognitiv svækkelse (*mild cognitive impairment*, MCI), let, moderat eller svær demens som følge af Alzheimers sygdom.

MCI dækker den helt tidlige fase, hvor kognitive symptomer er til stede, men ikke påvirker funktionsniveauet i dagligdagen, og diagnosekriterierne for demens er ikke opfyldt.



Personer med MCI er ofte påvirkede i deres evne til at udføre komplekse aktiviteter, som de tidligere har været i stand til, men er overordnet i stand til at klare sig selv, og den basale praktiske funktionsevne i hverdagen er ikke påvirket [9,10].

Diagnosen demens stilles, når en patient har kognitive eller adfærdsmæssige symptomer, som påvirker evnen til at fungere arbejdsmæssigt eller udføre vante aktiviteter, og som udgør en forringelse i forhold til det tidligere funktions- og præstationsniveau. Den kognitive svækkelse skal kunne påvises ud fra en kombination af anamnetiske oplysninger fra patienten og en informant (pårørende) og en objektiv kognitiv vurdering i form af en kognitiv screening eller neuropsykologisk undersøgelse. Den kognitive eller adfærdsmæssige forringelse skal involvere mindst to af domænerne: svækket evne til at tilegne sig og huske ny oplysninger, svækket dømmekraft, overblik og evne til at løse komplekse opgaver, svækkede visuelt-rumlige færdigheder, svækkede sproglige færdigheder eller ændringer i personlighed, adfærd eller situationsfornemmelse [11,12].

For at blive diagnosticeret med Alzheimers demens, skal patienten opfylde *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA) kriterier: Patienten skal ud over at opfylde kriterierne for demens, som beskrevet ovenfor, have en entydig sygehistorie med kognitiv svækkelse over tid, som har haft snigende debut (over måneder eller år). De tidligste og mest fremtrædende kognitive funktionssvigt (deficits) skal fremgå tydeligt indenfor kategorierne amnetisk eller ikke-amnetisk udgave. Den amnestisk udgave er det mest almindelige syndrom indenfor Alzheimersdemens. De kognitive svigt omfatter forringelse af både indlæring og genkaldelse af nyligt tilegnede oplysninger. Der kræves også svigt indenfor mindst ét andet kognitivt domæne (dømmekraft, overblik og evne til at løse komplekse opgaver; visuelt-rumlige færdigheder; sproglige færdigheder; personlighed, adfærd eller situationsfornemmelse). Den ikke-amnestiske udgave kan enten være af den sproglig variant (de mest fremtrædende svigt er indenfor ordmobilisering), visuelt-rumlig variant (de mest fremtrædende svigt er indenfor rumlig kognition, hvilket omfatter objektagnosi, forringet ansigtsgenkendelse, simultanagnosi og aleksi) eller den eksekutive variant (de mest fremtrædende svigt er forringet evne til at ræsonnere og svækket dømmekraft og problemløsning). Der kræves også svigt indenfor øvrige domæner for at diagnosen kan stilles [11,12].

Diagnosen Alzheimersdemens må ikke anvendes, hvis der er dokumentation for andre mulige årsager til symptomerne (fx cerebrovaskulære sygdom eller øvrige demenssygdomme) [11,12].

Amyloidpatologi

De kliniske kriterier for Alzheimersdemens kan suppleres med evidens for Alzheimerspatofysiologi ved påvisning af biomarkører for ophobning af β -amyloid (A β) i hjernen (lav A β 42 i rygmarvsvæsken eller positiv PET amyloid billeddannelse) eller biomarkører for senere opstået neuronal degeneration eller ødelæggelse (fx forhøjet total tau og fosforyleret tau i rygmarvsvæsken eller atrofi (svind af væv) ved MR-scanning af hjernen) [11,13].



Prognose

Levetiden for patienter med Alzheimers sygdom er omkring 6 år, efter de er blevet diagnosticeret med demens (medianlevetid 6,2 år (95 % konfidensinterval (CI): 6,0 – 6,5 år) [6,14]. Et multicenterstudie, som også inkluderede patienter med MCI viste, at en patient på 70 år i gennemsnit var 4 år i MCI-stadiet og 6 år i demensstadiet [15].

1.2.1 Udredning af patienter med Alzheimers sygdom

Patienter, som henvender sig til almen praksis med symptomer på demenssygdom, bliver henvist til demensudredningsenheder og hukommelsesklinikker med henblik på udredning. Omkring halvdelen af patienterne er i de tidlige stadier af sygdommen (MCI eller let demens), og udredningen har til dels til formål at diagnosticere undertypen af demens samt at udelukke andre sygdomme og tilstande, som kan give symptomer på demens.

Til udredningen anvendes kognitive tests og interviews med patienten og en informant (nær pårørende) for at vurdere, om der er tale om demens og graden af demens. I Danmark anvendes *Mini Mental State Examination* (MMSE) og *Addenbrooke's Cognitive Examination* (ACE). Patienter får foretaget en MR- eller CT-scanning af hjernen for at udelukke andre årsager til demens såsom blodpropper eller hjerneblødninger. For at fastlægge, om årsagen til demenstilstanden skyldes Alzheimers sygdom, kan man undersøge, om patienten er positiv for β -amyloid ved lumbalpunktur eller amyloid-PET.

1.2.2 Forekomst af Alzheimers sygdom

Alzheimers sygdom er den hyppigste demenssygdom, og patienter med Alzheimers sygdom er estimeret til at udgøre 62 % af alle patienter med demens internationalt [16]. I Danmark var der i 2024 43.100 personer registreret med demens [17].

I 2024 blev 10.803 personer udredt ved en demensudredningsenhed i Danmark. 4.469 af disse blev diagnosticeret med Alzheimers sygdom (incidente patienter). På udredningstidspunktet var 19 % af patienterne, som blev udredt, kognitivt svækket, 31 % havde demens i let grad og 41 % havde demens i moderat eller svær grad [4]. Dette svarer til, at 2.235 patienter diagnosticeres med Alzheimers sygdom med MCI eller let demens årligt i Danmark.

Alzheimers sygdom diagnosticeres hos patienter med MCI eller let demens ved påvisning af β -amyloid i hjernen ved hjælp af en amyloid-PET-scanning eller cerebrospinalvæskeprøve (CSF). Medicinrådet vurderer, at kun en mindre del af disse patienter vil være kandidater til behandling med lecanemab. Lecanemab er kontraindikeret hos patienter, som får blodfortyndende lægemidler (antikoagulationsbehandling), hvilket gælder for ca. 10 % af populationen. Herudover skal patienter indenfor de seneste 6 måneder inden opstart af behandling med lecanemab have fået foretaget en MR-scanning. Medicinrådet vurderer, at 15 % af patienterne ikke kan MR-scannes, fordi de har kontraindikationer eller ikke kan gennemføre scanningen, samt at scanningen hos 20 % af patienter vil påvise mere end fire mikrobloodninger, superficiel siderose eller vasogent ødem eller andre fund, som tyder på cerebral amyloid angiopati, som er kontraindikation for behandlingen.



Herudover er ca. 15 % af patienter med Alzheimers sygdom homozygote bærere af ApoE ϵ 4-genet, og lecanemab er ikke indikeret til disse patienter. Medicinrådet vurderer herudover, at 50 % af patienterne vil fravælge at få behandlingen, fordi de ikke ønsker de jævnlige besøg på hospitalet, som behandlingen kræver, eller fordi de ikke vil risikere de bivirkninger, som er forbundet med behandlingen. På baggrund af dette, er ca. 650 danske patienter kandidater til behandlingen (beregningen fremgår af Tabel 22).

To forskellige studier har undersøgt, hvor stor en andel af patientpopulationer med Alzheimers sygdom med MCI eller let demens, som er undersøgt i klinisk praksis, vil være kandidater til behandlingen med lecanemab baseret på in- og eksklusionskriterierne i det kliniske studie. I populationerne, som studierne undersøger, er andelen af patienter, som får blodfortyndende lægemidler større (ca. 30 %), flere patienter har kontraindikationer på MR-scanningen (ca. 30 %), og en andel er i behandling med andre immunologiske lægemidler eller øvrige lægemidler, som var eksklusionsårsag i lecanemab-studiet (ca. 20 %). På baggrund af disse og øvrige inklusions- og eksklusionskriterier fra lecanemab-studiet, estimerer studierne, at 8 % af patienterne, vil være kandidater til behandling med lecanemab [18,19]. Anvendes dette estimat er væsentlig færre danske patienter (ca. 180 patienter) kandidater til behandlingen.

Ud fra ovenstående analyser vurderer Medicinrådet, at ca. 650 patienter om året vil være kandidater til opstart af behandling med lecanemab i Danmark. Patientantallet er usikkert, og det er muligt, at en større andel af patienter vil tage imod behandling med lecanemab, hvis de får det tilbudt. På nuværende tidspunkt findes der ingen medicinske behandlinger til patienter med MCI som følge af Alzheimers sygdom, og det er muligt, at et nyt behandlingstilbud vil føre til, at flere bliver opmærksomme på tidlig udredning ved symptomer på demens, og at en større andel af patienter dermed vil være i de tidlige stadier af sygdommen på diagnosetidspunktet. Dette kan ligeledes føre til en stigning i patientantallet.

1.3 Lecanemab

Lecanemab er et humaniseret immunglobulin G1 monoklonalt antistof, der selektivt binder til store opløselige amyloid β aggregater (også kaldet protofibriller). Lecanemab binder selektivt til A β -protofibriller i forhold til monomerer, men interagerer også med de uopløselige fibriller, som udgør en væsentlig del af amyloidplak, for enten at fremme fjernelse eller neutralisere toksicitet over for neuroner i hjernen. Den primære virkningsmekanisme er antistof-afhængig cellulær fagocytose. Der nævnes dog også andre mulige virkningsmekanismer, såsom binding til C1q (komplement i immunsystem) og Fc γ RIIIa (overfladeprotein på bestemte celler i immunsystemet) som er forbundet med effektorfunktioner [3].

Indikation

Lecanemab er indiceret til behandling af voksne patienter med klinisk diagnosticeret MCI og let demens som følge af Alzheimers sygdom (tidlig Alzheimers sygdom), som ikke er bærere af apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) eller er heterozygote, og som har bekræftet amyloidpatologi [20].



Lecanemab har ikke andre indikationer. Lecanemab er ikke et orphan drug, og har ikke været igennem accelerated assessment i EMA.

Dosering

Den anbefalede dosis af lecanemab er 10 mg/kg legemsvægt administreret som en intravenøs (i.v.) infusion én gang hver 2. uge.

Behandlingen med lecanemab skal seponeres, når patienten progredierer til moderat Alzheimers sygdom.

Under behandlingen med lecanemab skal den kognitive funktion og kliniske symptomer vurderes ca. hver 6. måned. Test af kognitiv funktion og progression af symptomer skal anvendes til at vurdere, om patienten er progredieret til moderat Alzheimers demens, og/eller om det kliniske forløb på anden måde tyder på manglende effekt af lecanemab hos patienten. Dette skal danne grundlag for en informeret beslutning om, hvorvidt behandlingen med lecanemab skal seponeres [20].

Overvågning for amyloid-relaterede billeddiagnostiske abnormiteter (ARIA)

Der skal foreligge en nylig (højst 6 måneder gammel) baseline-MR-skanning af hjernen, før behandling med lecanemab iværksættes, med henblik på en evaluering af eventuel eksisterende amyloid-relaterede billeddiagnostiske abnormiteter (ARIA). Der skal foretages en MR-skanning før den 3., 5., 7. og 14. infusion. Hvis en patient på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen får symptomer, der tyder på ARIA, skal der foretages en klinisk evaluering, herunder en MR-skanning [20].

Dosering kan fortsætte ved asymptomatiske, lette tilfælde af radiografisk ARIA-E (ARIA *edema*). Dosering skal sættes på pause ved al symptomatisk eller radiografisk moderat eller svær ARIA-E, og der skal foretages en opfølgende MR-skanning for at vurdere eventuel resolution 2 til 4 måneder efter den indledende påvisning. Det er en klinisk vurdering, om dosering skal genoptages, når MR-skanningen påviser radiografisk resolution, og eventuelle symptomer har fortaget sig. Behandling med lecanemab skal seponeres efter den anden forekomst af symptomatisk eller radiografisk moderat eller svær ARIA-E [20].

Dosering kan fortsætte ved asymptomatiske, lette tilfælde af radiografisk ARIA-H (ARIA *hemorrhage*). Dosering skal sættes på pause ved al symptomatisk let eller moderat eller radiografisk moderat ARIA-H, og der skal foretages en opfølgende MR-skanning for at vurdere eventuel stabilisering 2 til 4 måneder efter den indledende påvisning. Det er en klinisk vurdering, om dosering skal genoptages, når MR-skanningen påviser radiografisk stabilisering, og eventuelle symptomer har fortaget sig. Behandling med lecanemab skal seponeres permanent i tilfælde af radiografisk eller symptomatisk svær ARIA-H [20].

Særlige forhold for at minimere risiko ved behandling

EMA har stillet krav om, at lande, hvori lecanemab anvendes, skal sikre, at sundhedsprofessionelle, som udskriver lecanemab, samt patienter, som skal modtage behandlingen, har adgang til/modtager oplæring forud for behandlingen for at sikre kendskab til risikoen for og symptomer ved bivirkninger [21,22].



Al behandling skal desuden igangsættes gennem et centralt registreringssystem for at sikre kontrolleret adgang til behandlingen [21,22].

Virksomheden har oplyst til Medicinrådet, at de vil tilvejebringe og finansiere det nødvendige oplysningsmateriale og register til dette.

1.4 Nuværende behandling

I dag behandles patienter, som har let til moderat Alzheimers sygdom, med kolinesterasehæmmere. Kolinesterasehæmmere reducerer nedbrydningen af signalstoffet acetylcholin, hvorved neurotransmitterkoncentrationerne i synapserne øges. Kolinesterasehæmmere har en stabiliserende virkning på det kognitive funktionsniveau og mindsker sygdommens symptomer i en periode, men bremser ikke sygdommens udvikling. Størstedelen af patienter i Danmark med let til moderat Alzheimers sygdom modtager behandling med kolinesterasehæmmere. I dansk praksis anvendes kolinesterasehæmmerne donepezil typisk som førstevalg, mens rivastigmin og galantamin anvendes i forskellig grad [2,23].

Der findes ingen nuværende medicinsk behandling til patienter med MCI som følge af Alzheimers sygdom [2].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Vurderingen tager udgangspunkt i et direkte sammenlignende studie, fase III-studiet Clarity AD. Virksomheden har foretaget en litteratursøgning, men har ikke inkluderet yderligere studier.

Medicinrådet har ud over fase III-studiet inddraget resultater fra fase II-studiet [5].

2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed af lecanemab sammenlignet med nuværende standardbehandling på studiet Clarity AD. I studiet er standardbehandling behandling med kolinesterasehæmmere (ca. 53 % af patienter) eller ingen behandling.

2.2.1 Clarity AD

Clarity AD (NCT03887455) var et 18-måneders, multicenter, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie med parallelle grupper, der undersøgte patienter i den tidlige fase af Alzheimers sygdom (patienter med bekræftet tilstedeværelse af amyloid β -patologi og MCI eller let demens) [24,25].



Studiet inkluderede patienter, som var 50–90 år og opfyldte kriterierne for mild kognitiv svækkelse eller mild demens relateret til Alzheimers sygdom (ifølge NIA-AA-kriterierne). Amyloid-positivitet blev bekræftet via PET-scanning eller CSV-måling af A β _{1–42}. Alle patienter havde dokumenteret episodisk hukommelsessvækkelse, defineret som mindst én standardafvigelse under aldersjusteret gennemsnit i *Wechsler Memory Scale IV – Logical Memory II*.

Patienterne blev ekskluderet, hvis de havde dokumenteret tidligere tilfælde af transitorisk cerebral iskæmi, apopleksi eller krampeanfald indenfor 12 måneder før screeningen, kontusion af cerebrum, infektiøse læsioner, multiple lakunære infarkter eller apopleksi med involvering af et større vaskulært område, svær småkar- eller hvid substanssygdom, blødningsforstyrrelser, eller havde behov for behandling med immunglobuliner, systemiske monoklonale antistoffer, systemiske immunsuppressiva eller plasmaferese.

Forud for indtrædelse i studiet indgik patienterne i en screenings- og baselineperiode på op til 150 dage. Deltagerne blev herefter randomiseret i forholdet 1:1 til enten lecanemab (10 mg/kg intravenøst hver anden uge) (n=898) eller placebo (n=897). Randomiseringen blev stratificeret efter sygdomsstadie (MCI eller let demens), brug af symptomlindrende medicin, ApoE ϵ 4-status og geografisk region. 81,2 % af patienter i lecanemab-armen og 84,4 % af patienter i placeboarmen fuldførte studiet.

Patienterne kunne fortsætte anden behandling for Alzheimers sygdom (kolinesterasehæmmere eller NMDA-receptorantagonist), hvis de havde fået stabile doser i mindst 12 uger inden indtrædelse i studiet.

Der blev løbende taget blodprøver til måling af plasmabiomarkører. Deltagerne kunne vælge at deltage i tre delstudier, der målte ændringer i amyloid og tau i hjernen (via PET-scanning) samt biomarkører i cerebrospinalvæsken (CSF).

En uafhængig data- og sikkerhedskomite overvågede ikke-blindede sikkerhedsdata i løbet af studiet, mens et separat medicinsk team – uden kendskab til forsøgsgrupperne – vurderede ARIA, infusionsreaktioner og overfølsomhed. Kliniske vurderinger blev udført blindet.

Det primære effektmål var ændringen i CDR-SB fra baseline til 18 måneder.

Patienter som gennemførte det planlagte studiebesøg ved uge 79 kunne fortsætte i et ublinde forlængelsesstudie (*open label extension phase*, OLE) på op til 48 måneder, hvor alle patienter modtog lecanemab. 609 patienter fra placeboarmen og 578 patienter fra lecanemabarmen i Clarity AD indtrådte i forlængelsesstudiet, som hhv. 74 % og 78 % gennemførte 18 måneder af (seneste dataopgørelsestidspunkt).

2.2.2 Lecanemab 201

Lecanemab 201 (NCT01767311) var et internationalt, multicenter, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2b-studie, som inkluderede patienter med tidlig Alzheimers sygdom, som var amyloid-positive og havde en Clinical Dementia Rating (CDR) global score på 0,5 eller 1.



Deltagerne blev randomiseret til placebo eller én af fem doseringsarme af lecanemab, og behandlingen varede 18 måneder med en opfølgning på tre måneder. Effekt blev vurderet efter 12 måneder, men studiet fortsatte blindet til måned 18 [5].

Efter den blindede fase blev en ublindet forlængelsesfase (OLE) igangsat, hvor alle deltagere, der opfyldte inklusionskriterierne, modtog lecanemab 10 mg/kg hver anden uge i op til 24 måneder. Der var en gennemsnitlig behandlingspause på 24 måneder (interval 9–59 måneder) mellem kerne- og OLE-fasen. Tidligere behandlingsgrupper forblev blindet under hele OLE-perioden.

Studiets effektmål omfattede kognitive og funktionelle mål som ADCOMS, CDR-SB og ADAS-Cog14, samt biomarkører i plasma og hjernen. En undergruppe deltog i PET-substudier, hvor amyloidniveauer i hjernen blev målt.

2.2.3 Igangværende og fremtidige studier

I forbindelse med markedsføringstilladelsen skal virksomheden yderligere karakterisere ARIA-relaterede ricisi samt vurdere risikominimeringsforanstaltninger og deres effektivitet [3].

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 1. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med tidlig Alzheimers sygdom MCI eller let demens) med bekræftet tilstedeværelse af amyloidpatologi), som er ApoE ε4-heterozygote, eller som ikke bærer genet.	Populationen i vurderingen er i overensstemmelse med den relevante danske population.	Patienter med tidlig Alzheimers sygdom (MCI (79 %) eller let demens (21 %) med bekræftet tilstedeværelse af amyloidpatologi), som er ApoE ε4-heterozygote, eller som ikke bærer genet.
Intervention	Lecanemab 10 mg/kg legemsvægt administreret som en intravenøs (i.v.) infusion én gang hver 2. uge alene eller i tillæg til lægemidler, som virker på symptomerne på Alzheimers sygdom (kolinesterasehæmmere).	Doseringen er i overensstemmelse med EMAs produktresumé, og er den dosis, man vil anvende, hvis lægemidlet anbefales i dansk klinisk praksis.	Lecanemab 10 mg/kg legemsvægt i.v. en gang hver 2. uge alene eller i tillæg til kolinesterasehæmmere.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Komparator	Ingen behandling eller behandling med lægemidler, som virker på symptomerne på Alzheimers sygdom.	Komparator tilsvare den behandling, patienterne modtager i dag i dansk klinisk praksis.	Ingen behandling eller behandling med lægemidler, som virker (alene) på ymptomerne på Alzheimers sygdom.
Effektmål	Instrumenter til vurdering af graden af demens: • Ændring fra baseline til 18 måneder i CDR-SB • Ændring fra baseline til 36 måneder i CDR-SB • Tid til forværring målt ved CDR-SB • Ændring fra baseline til 18 måneder i ADCS MCI-ADL • Ændring fra baseline til 18 måneder i ADAS-Cog14 Vurdering af fysiologiske ændringer i hjernen: • Ændring fra baseline til 18 måneder i amyloid målt ved PET • Andel patienter, som bliver amyloid-negative	Medicinrådet inddrager effektmålene CDR-SB og ADCS-MCI-ADL til vurdering af patienternes kognitive tilstand og funktionsniveau. Medicinrådet inddrager ikke ADAS-Cog14. Resultater vedr. ændring i amyloid fra baseline til 18 måneder er ikke et klinisk relevant effektmål, men Medicinrådet præsenterer data for dette for at belyse sammenhængen mellem reduktion i amyloide plaques og klinisk effekt.	• Ændring fra baseline til 18 måneder i CDR-SB • Tid til forværring målt ved CDR-SB

MCI: let kognitiv svækkelse. ApoE ε4: apolipoprotein E ε4, CDR-SB: Clinical Dementia Rating- sum of boxes, ADSC MCI ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Scale for MCI patients. ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Section. PET: Positron Emissions Tomografi. i.v.: intravenøs.

2.3.1 Population

Studiet inkluderede patienter uanset deres ApoE ε4-status. EMA har kun givet markedsføringstilladelse til populationen af patienter, som er ApoE ε4-heterozygote eller som ikke bærer genet, fordi forekomsten af alvorlige ARIA-hændelser var højere i populationen af ApoE ε4-homozygote patienter. I studiet blev 1.795 patienter randomiseret, hvoraf 1.521 var i den indicerede population. Populationen, som denne vurdering omhandler og som gennemgås nedenfor, er populationen af heterozygote eller ikke-bærer-patienter.

Patienterne i studiet har tidlig Alzheimers sygdom defineret ved bekræftet tilstedeværelse af amyloidpatologi og MCI (62 % af patienterne) eller let demens (38 % af patienterne).

Patienter skulle opfylde følgende kriterier for hhv. let kognitiv svækkelse og let demens:



Patienter med let kognitiv svækkelse som følge af Alzheimers sygdom – intermediær sandsynlighed:

- Opfylder de centrale kliniske kriterier fra *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA) for MCI som følge af Alzheimers sygdom med intermediær sandsynlighed.
- Har en global CDR-score på 0,5 og en CDR Memory Box-score på 0,5 eller højere ved screening og baseline.
- Har en historik med subjektiv hukommelsesforringelse med gradvis debut og langsom progression over det seneste år før screening; dette skal bekræftes af en pårørende eller informant.

Patienter med let Alzheimers demens:

- Opfylder de centrale kliniske kriterier fra NIA-AA for sandsynlig Alzheimers demens.
- Har en global CDR-score mellem 0,5 og 1,0 samt en CDR Memory Box-score på 0,5 eller højere ved screening og baseline.

Medianalderen for de randomiserede patienter var 72 år (interval: 50 – 92 år). 52 % af patienterne i studiet var kvinder, 77 % var kaukasiere. Lidt over halvdelen af patienterne modtog behandling med lægemidler til symptomatisk behandling af Alzheimers sygdom.

Komorbiditeter omfattede hyperlipidæmi (60 %), hypertension (55 %), adipositas (17 %), iskæmisk hjertesygdom (16 %) og diabetes (15 %).

Tabel 2. Baselinekarakteristika for patienter i studiet (FAS+; ApoE ε4 ikke-bærere og heterozygote).

	Clarity AD randomiserede studie		Clarity AD forlængelsesfase
	Lecanemab 10 mg/kg hver anden uge (n=723)	Placebo (n=743)	Lecanemab 10 mg/kg hver anden uge (n=1366)
Alder i år, gennemsnit (SD)	72,1 (7,9)	71,4 (8,0)	
Aldersgruppe, n (%)			
<65 år	127 (17,6)	148 (19,9)	
≥65 år	596 (82,4)	595 (80,1)	
≥65, <75 år	291 (40,2)	300 (40,4)	
≥75 år	305 (42,2)	295 (39,7)	
Kvinder, n (%)	365 (50,5)	380 (52,5)	



	Clarity AD randomiserede studie		Clarity AD forlængelsesfase
	Lecanemab 10 mg/kg hver anden uge (n=723)	Placebo (n=743)	Lecanemab 10 mg/kg hver anden uge (n=1366)
Etnicitet, n (%)			
Kaukasisk	557 (77,0)	584 (78,6)	████
Sort eller afroamerikansk	16 (2,2)	17 (2,3)	████
Asiatisk	120 (16,6)	119 (16,0)	████
Andet	17 (2,4)	11 (1,5)	████
Ikke oplyst	13 (1,8)	12 (1,6)	████
Klinisk undergruppe, n (%)			
MCI som følge af Alzheimers sygdom	445 (61,5)	462 (62,2)	████
Let demens som følge af Alzheimers sygdom	278 (38,5)	281 (37,8)	████
ApoE ε4 status (laboratoriebestemt), n (%)			
Heterozygot bærer	456 (63,1)	468 (63,0)	████
Ikke-bærer	267 (36,9)	275 (37,0)	████
Modtager behandling med lægemidler til symptomatisk behandling af Alzheimers sygdom, n (%)			
Ja	374 (51,7)	399 (53,7)	████
Nej	349 (48,3)	344 (46,3)	████
CDR-SB, gennemsnit (SD)	3,17 (1,34)	3,22 (1,35)	████
ADAS-Cog14, gennemsnit (SD)	24,51 (7,03)	24,40 (7,57)	████
ADCOMS, gennemsnit (SD)	0,398 (0,146)	0,400 (0,148)	████
ADCS-MCI-ADL, gennemsnit (SD)	41,2 (6,6)	40,8 (7,0)	████
MMSE, gennemsnit (SD)	25,5 (2,2)	25,6 (2,2)	████
Amyloid PET i Centiloider, gennemsnit (SD)	76,25 (46,03)	73,74 (42,05)	████

SD: standardafvigelse. MCI: let kognitiv svækkelse. ApoE ε4: apolipoprotein E ε4, CDR-SB: Clinical Dementia Rating- sum of boxes, ADSC MCI ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Scale for MCI patients. ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Section. PET: Positron Emissions Tomografi. i.v.: intravenøs.



Medicinrådets vurdering af population

Baselinekarakteristika er velbalancerede mellem de to studiemarme.

Patienterne er diagnosticeret ved NIA-AA-kriterierne, som også anvendes til diagnosticering i Danmark.

En række komorbiditeter var tilladt i studiet, men populationen er selekteret i forhold til den samlede population af patienter med MCI eller let demens i Danmark, hvilket fremgår af antallet af patienter, som blev ekskluderet fra studiet ved screeningen: 5967 patienter blev screenet og af disse levede 3555 patienter (60 %) ikke op til inklusions- eller eksklusionskriterierne [24]. I dansk klinisk praksis vil det ligeledes være en lille andel af patienter, som er mulige kandidater til behandling med lecanemab, og populationen i studiet er derfor i overensstemmelse med den relevante population i dansk klinisk praksis.

Opgørelser fra den kliniske kvalitetsdatabase for demens viser, at 19 % af patienter, som udredes for demens i Danmark, har MCI på diagnosetidspunktet, mens 31 % har let demens [4], og patienter med let demens udgør altså den største andel af patienter i de tidlige stadier af demens. Medicinrådet forventer, at relativt flere patienter med MCI vil være kandidater til og ønske behandlingen end patienter med let demens. Derfor vurderer Medicinrådet, at fordelingen mellem patienter med hhv. MCI og let demens i studiet afspejler den population, som vil være kandidater til behandlingen i dansk klinisk praksis.

I den sundhedsøkonomiske analyse har 79 % af patienter MCI og 21 % let demens som følge af Alzheimers sygdom ved modellens start. Dette er baseret på den samme studiepopulation, men mens patienterne er inddelt i MCI eller let demens på baggrund af en klinisk diagnose i præsentationen af det kliniske studie, er de i den sundhedsøkonomiske model inddelt på baggrund af deres globale CDR-score. Det er sandsynligt at årsagen til de forskellige fordelinger skyldes, at en stor andel af patienterne med MCI vurderet ved CDR-scoren er tæt på grænsen til mild demens. Det er usikkert, hvilken betydning det har for resultaterne i den sundhedsøkonomiske model.

2.3.2 Intervention

Den anbefalede dosis af lecanemab er 10 mg/kg legemsvægt administreret som en intravenøs (i.v.) infusion én gang hver 2. uge. Lecanemab kan administreres alene eller som tillæg til symptomatisk behandling af Alzheimers sygdom.

Behandlingen med lecanemab skal seponeres, når patienten progredierer til moderat Alzheimers sygdom.

Under behandlingen med lecanemab skal den kognitive funktion og kliniske symptomer vurderes ca. hver 6. måned. Test af kognitiv funktion og progression af symptomer skal anvendes til at vurdere, om patienten er progredieret til moderat Alzheimers demens, og/eller om det kliniske forløb på anden måde tyder på manglende effekt af lecanemab hos patienten. Dette skal danne grundlag for en informeret beslutning om, hvorvidt behandlingen med lecanemab skal seponeres.



Medicinrådets vurdering af intervention

Doseringen af lecanemab er i overensstemmelse med EMAs produktresumé, og er den dosis, man vil anvende, hvis lægemidlet anbefales i dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

Komparator i vurderingen er ingen behandling eller behandling med lægemidler, som virker på symptomerne på Alzheimers sygdom.

Medicinrådets vurdering af komparator

I Danmark tilbydes patienter med let demens behandling med kolinesterasehæmmere, og ca. 90 % af patienter med let demens i dansk klinisk praksis modtager denne type behandling, imens patienter med MCI ikke får behandling (se afsnit 1.4). I studiet modtager en andel af både patienter, som har MCI og let demens, behandling med lægemidler mod symptomerne ved Alzheimers sygdom (38 % af patienterne i studiet har let demens, men ca. halvdelen af den samlede population modtager behandling med denne type lægemidler).

Studier viser, at kolinesterasehæmmere stort set ikke påvirker det kognitive funktionsniveau eller risikoen for at udvikle demens hos patienter med MCI [26], og Medicinrådet vurderer ikke, at brugen af kolinesterasehæmmere til patienter med MCI i studiet har betydning for analysen. Subgruppeanalyser af effekten af lecanemab stratificeret efter hvorvidt patienterne modtager symptomatisk behandling viser, at det ikke har betydning for effekten (se bilag afsnit 8.1).

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for følgende effektmål:

Instrumenter til vurdering af patienternes kognitive funktionsniveau:

- Ændring fra baseline til 18 måneder i CDR-SB
- Ændring fra baseline til 36 måneder i CDR-SB
- Tid til forværring målt ved CDR-SB
- Ændring fra baseline til 18 måneder i ADAS-Cog14
- Ændring fra baseline til 18 måneder i ADCS MCI-ADL

Vurdering af fysiologiske ændringer i hjernen:

- Ændring fra baseline til 18 måneder i amyloid målt ved PET
- Andel patienter, som bliver amyloid-negative

Livskvalitet:

- EQ-5D Health Today (VAS-skala) fra baseline til 18 måneder (patientrapporteret og rapporteret af omsorgsperson)
- EQ-5D Health Today fra baseline til 18 måneder for omsorgsperson.



I den sundhedsøkonomiske model indgår resultater for tid til forværring målt ved CDR-SB og livskvalitet målt ved EQ-5D-5L.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet inddrager effektmålene CDR-SB og ADAS MCI-ADL i vurderingen af patienternes demensgrad. Medicinerådet præsenterer ikke data for effektmålet ADAS-Cog14, fordi udviklingen i demenssygdommen bliver tilstrækkeligt belyst af de øvrige to skalaer til vurdering af demenssygdom.

Medicinerådet har bedt om at få resultater målt ved CDR-SB opgjort som andelen af patienter, der progredierer til et sværere sygdomsstadie i løbet af studietiden opdelt for patienter med MCI og patienter med let demens, og ansøger har leveret dette.

Medicinerådet har efterspurgt resultater for effektmålet *Mini Mental State Examination*, MMSE, da det anvendes i dansk klinisk praksis, men dette var ikke et præspecificeret effektmål i det kliniske studie, og virksomheden kan ikke levere dette.

Resultater vedr. ændring i amyloid fra baseline til 18 måneder er ikke et klinisk relevant effektmål, men Medicinerådet præsenterer data for dette for at belyse sammenhængen mellem reduktion i amyloide plaques og klinisk effekt. Medicinerådet præsenterer ikke data for andelen af patienter, der bliver amyloid-negative, da effektmålet er tilstrækkeligt dækket af den gennemsnitlige ændring i amyloid i løbet af studietiden.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har foretaget en direkte sammenligning af effekten af lecanemab sammenlignet med ingen sygdomsmodificerende behandling baseret på Clarity AD-studiet.

Effektanalysen blev udført i den modificerede intention-to-treat-population, som blev defineret som den gruppe af randomiserede deltagere, der havde modtaget mindst én dosis af lecanemab eller placebo, og som havde gennemført en baseline-vurdering samt mindst én primær effektmåling (CDR-SB) efter dosering.

Ændring fra baseline til et senere måletidspunkt blev analyseret ved en *Mixed Model Repeated Measures* (MMRM) med en antagelse, om at manglende værdier er *missing at random*. MMRM inkluderede baseline CDR-SB som en kovariat, med behandlingsgruppe, besøg, stratifikationsvariabler (dvs. klinisk undergruppe, brug af symptomatisk AD-medicin ved baseline [ja, nej], ApoE ε4-bærerstatus [bærere, ikke-bærere] og geografisk region [Nordamerika, Europa og Asien-Stillehav]), baseline CDR-SB-ved-besøg og interaktion mellem behandlingsgruppe og besøg som faste effekter.

Ansøger har også foretaget en følsomhedsanalyse, med *control-based multiple imputation* tilgang med *copy increments*, hvor værdier fra placebogruppen blev brugt til at imputere manglende værdier i lecanemab-gruppen.



Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at det ikke er sandsynligt, at manglende værdier er *missing at random*. Medicinrådet har gennemgået resultater foretaget ved *control-based multiple imputation* tilgang med *copy increments*, og vurderer, at forskellene i resultaterne er uden betydning for vurderingen. Da virksomheden har leveret grafiske fremstillinger af data baseret på resultater analyseret ved MMRM, præsenterer Medicinrådet resultater baseret på dette i gennemgangen af den kliniske effekt. Resultater for *control-based multiple imputation* kan ses i virksomhedens ansøgning i appendix K.2.2.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 3. Resultater fra den komparative analyse af lecanemab versus placebo for patienter med tidlig Alzheimers sygdom, som er ApoE ε4 ikke-bærere og heterozygoter.

Effektmål	Lecanemab (N=723)	Placebo (N=743)	Resultat
Ændring fra baseline på CDR-SB (point), 18 måneder	1,151 (0,087)	1,730 (0,085)	Gennemsnitlig forskel: -0,579 (95 % CI: -0,811; -0,347)
Tid til forværring af CDR-SB, 18 måneder	N/A	N/A	Hazard ratio: 0,698 (95% CI: 0,568; 0,858)
Ændring fra baseline på ADCS-MCI-ADL (point), 18 måneder	-3,469 (0,342)	-5,703 (0,337)	Gennemsnitlig forskel: 2,23 (95 % CI: 1,342; 3,126)
Ændring i Amyloid PET (centiloider) fra baseline, 18 måneder	-55,54 (1,61)	3,90 (1,61)	Gennemsnitlig forskel: -59,43 (95 % CI: -63,29; -55,58)

2.4.3 Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes

Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB) bruges til at vurdere graden af kognitiv svækkelse og praktisk funktionsniveau hos personer med demens og til at identificere ændringer over tid. Vurderingen foretages via interview med patienten og en informant (nær pårørende med godt kendskab til patienten) [27]. Spørgeskemaet er særligt udviklet til at kunne sammenligne en patients aktuelle funktionsniveau med vedkommendes tidligere niveau. Spørgeskemaet består af seks domæner:

Kognition:

- Hukommelse (episodisk hukommelse, indlæring, genkaldelse, livshistoriske fakta)
- Orientering (tid, rækkefølge, stedsans, genkendelse af informant)
- Dømmekraft/problemløsning (begrebsdannelse, regnefærdighed, sproglig forståelse, situationsforneemmelse)



Funktion:

- Sociale forhold (erhvervsstatus, kørsel, indkøb)
- Hjem/hobber (husholdning, hobbyer, hverdagsaktiviteter)
- Personlig pleje (påklædning, hygiejne, spisevaner, inkontinens)

Der gives en score fra 0 til 3 for hvert af de seks domæner, hvor 0 = ingen demens, 0,5 = tvivlsom demens, 1 = let demens, 2 = moderat demens, 3 = svær demens. Disse scorer kan summeres til en samlet værdi fra 0 til 18, hvor højere samlet scorer indikerer mere alvorlig sygdom.

CDR-SB anvendes normalvis ikke til at stadieinddele demenssygdommen, men dette er dog muligt, hvor følgende stadier kan anvendes: En samlet score fra 0,5 til 4,0 repræsenterer patienter med let kognitiv svækkelse, mens scorer fra 4,5 til 9,0 repræsenterer patienter med let Alzheimers sygdom. Scorer fra 9,5 til 15,5 repræsenterer moderat Alzheimers sygdom, og scorer fra 16,0 til 18,0 indikerer svær Alzheimers sygdom [28].

Global CDR-score

Der kan også beregnes en global score via en algoritme, hvor patientens kognitive evner scores på en 5-trins skala. Sammenhængen mellem de to skalaer fremgår af nedenstående tabel [28].

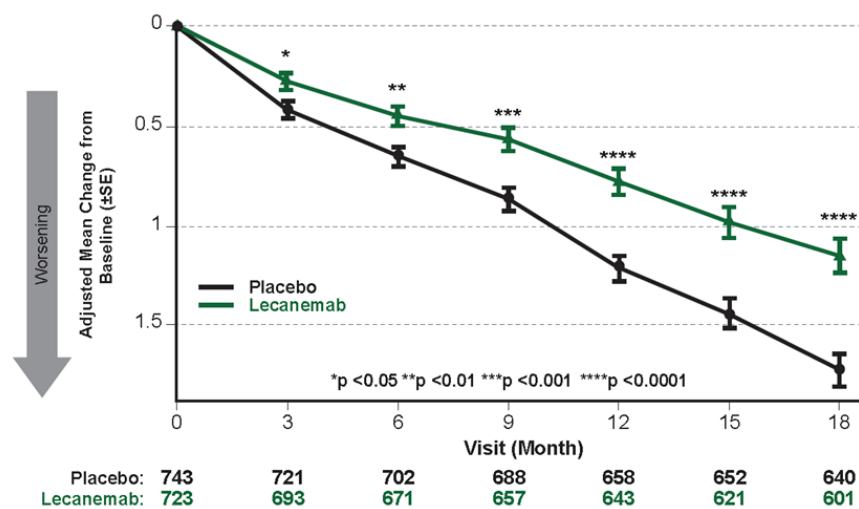
Global CDR-score	0	0,5	1,0	2,0	3,0
CDR-SB	0	0,5-4,0	4,5-9,0	9,5-15,5	16,0-18,0

Mindste klinisk relevante forskel

For patienter med let kognitiv svækkelse er en ændring på +1 point på CDR-SB-skalaen en klinisk betydende forværring. For patienter med let, moderat eller svær demens er en ændring på +2 point en klinisk betydende forværring [29].

Resultater

Ved baseline var patienternes gennemsnitlige CDR-SB (SD) 3,17 (1,34) og 3,22 (1,35) i hhv. lecanemab og placeboarmen. I løbet af studiets 18 måneder oplevede patienter, som modtog behandling med lecanemab, en forværring af deres demenssygdom på i gennemsnit 1,15 point på CDR-SB, mens patienter, som modtog placebo, oplevede en forværring på 1,73 point (se Figur 1). Forskellen mellem lecanemab og placebo var -0,58 (95 % CI: [redacted] point.

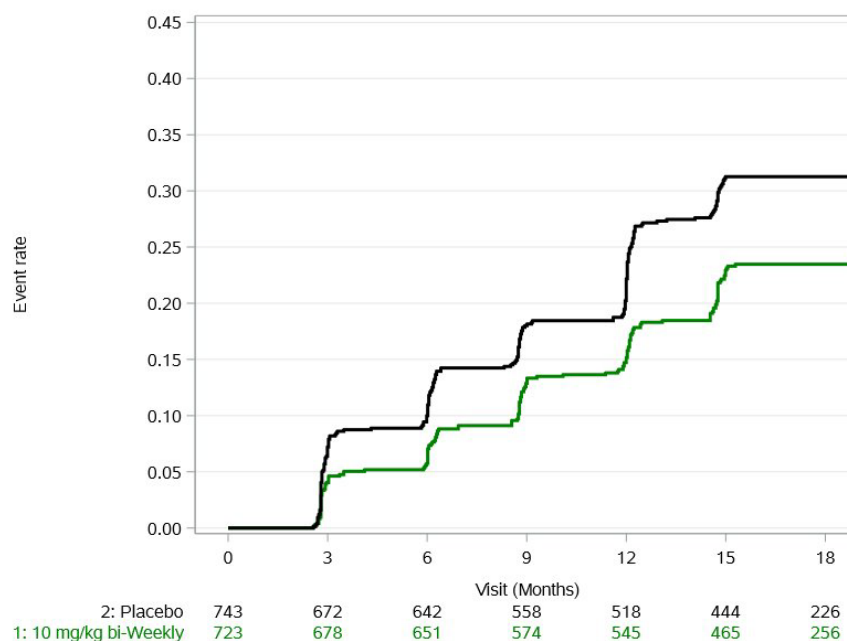


Figur 1. Ændring fra baseline til 18 måneder, gennemsnitlig CDR-SB; Clarity AD Core Study (FAS+), ApoE ϵ 4 ikke-bærere og heterozygote.

Note: Baseret på den modificerede intention-to-treat-analysespopulation. Den justerede gennemsnitlige ændring fra baseline, standardfejl (SE) og p-værdi er beregnet ved hjælp af en mixed model for repeated measures (MMRM) med behandlingsgruppe, besøg, interaktion mellem behandlingsgruppe og besøg, klinisk undergruppe, brug af symptomatisk medicin mod Alzheimers sygdom ved baseline, ApoE ϵ 4-bærerstatus, region, interaktion mellem baselineværdi og besøg som faste effekter, og baselineværdi som kovariat.

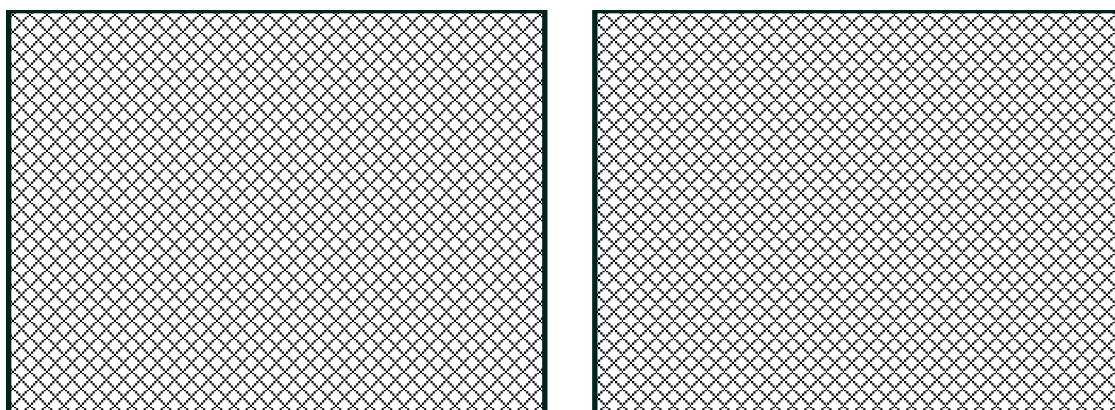
Tid til forværring af CDR-SB

Patienternes sygdomsudvikling målt ved CDR-SB blev også opgjort som tid til forværring, som var defineret ved en stigning i CDR-SB-score fra let kognitiv svækkelse (0,5-4,0) til let, moderat eller svær demens ($\geq 4,5$ point) eller fra let demens (4,5-9,0) til moderat eller svær demens ($\geq 9,5$ point). Forværringen skulle bekræftes ved to på hinanden følgende studiebesøg. Resultaterne fremgår af Figur 2. Efter 18 måneder var hazard-ratioen for forværring 0,70 (95 % CI: 0,57; 0,86).



Figur 2. Kaplan-Meier-kurver for tid til forværring af CDR-SB-score op til 18 måneder; Clarity AD Core Study (FAS+), ApoE ϵ 4 ikke-bærere og heterozygote.

Medicinerådet har efterspurgt analysen for tid til forværring opdelt efter patienternes sværhedsgrad af sygdommen ved studiets start. Resultaterne fremgår af Figur 3. For patienter med MCI ved indtrædelse i studiet var HR for forværring ved behandling med lecanemab 0,70 (95 % CI: 0,56, 0,87). For patienter med let demens ved indtrædelse i studiet var HR for forværring ved behandling med lecanemab 0,58 (95 % CI: 0,31; 1,12).



Figur 3. Kaplan-Meier-kurver for tid til forværring af CDR-SB-score op til 18 måneder for patienter med MCI ved baseline (venstre) og let demens ved baseline (højre); Clarity AD Core Study (FAS+), ApoE ϵ 4 ikke-bærere og heterozygote.

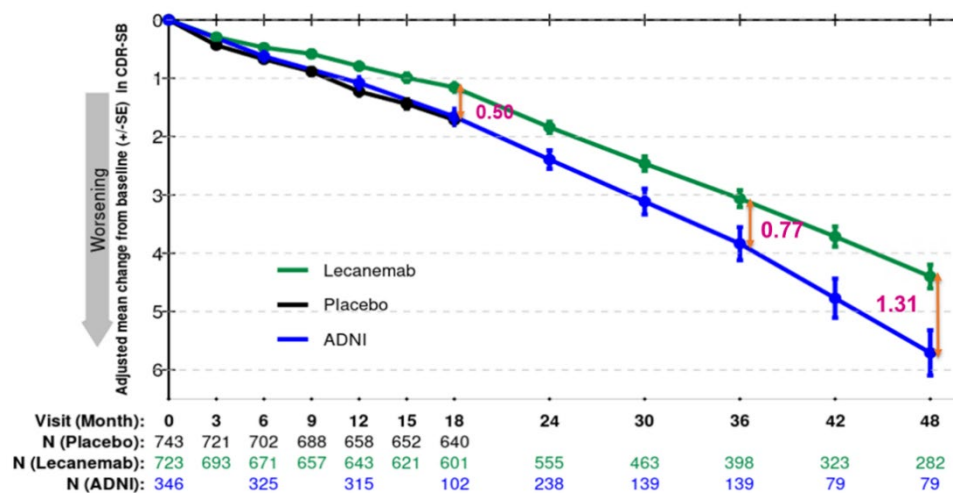


Resultater fra 18-48 måneder (den ublindede forlængelsesfase, OLE)

Fra baseline til 48 måneder sås en gennemsnitlig ændring på lidt over 4 point på CDR-SB-skalaen for patienter i lecanemab-armen.

Ingen patienter modtog placebo i forlængelsesstudiet, og virkningen har inddraget eksterne data fra den amerikanske *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI)-kohorte som komparator for at illustrere forskellen til patienter, som modtager lecanemab. Patienter fra kohorten blev matched til patienter i placeboarmen ud fra diagnose ved baseline (MCI eller demens med global CDR-score på 0,5 eller 1,0), andelen af patienter, som havde hhv. MCI og let demens, andelen af patienter, som var hhv. heterozygot eller ikke-bærere af ApoE ε4, og amyloid-positivitet (for yderligere detaljer se bilag afsnit 8.4).

Ved 48 måneder var forskellen mellem patienter, som havde modtaget lecanemab fra start af det randomiserede studie og patienter i ADNI-kohorten -1,31 point.



Figur 4. Udvikling i CDR-SB fra baseline til 48 måneder. Gennemsnitlig ændring i CDR-SB; Clarity AD Core Study (FAS+), ApoE ε4 ikke-bærere og heterozygote.

Progressoranalyser og subgruppeanalyser

Ansøger har foretaget subgruppeanalyser og progressoranalyser for CDR-SB. Disse kan ses i bilag afsnit 8.2 og 8.3.

Medicinerådets vurdering af effekt målt ved ændring fra baseline i CDR-SB

I begge studiearme ses en forværring i patienternes sygdomstilstand over tid.

Lecanemab kan ikke standse sygdomsudviklingen, men studiet viser, at behandling med lecanemab gør, at sygdommen udvikling forsinkes lidt. Forskellen mellem de to arme er dog efter 18 måneder mindre end den mindste klinisk relevante forskel.



EMA præsenterer forskellen i udviklingen som en tidsforskydning af sygdommen: Efter 18 måneder er der en gennemsnitlig forsinkelse i sygdomsudviklingen mellem patienter, som har modtaget lecanemab og patienter, som har modtaget placebo, på 6,1 måneder [3]. Dette kan have betydning for patienten, fordi den tidlige fase af sygdommen, hvor patienten stadig er i stand til at leve et selvstændigt liv (særlig patienter, som fortsat har MCI), og har en høj livskvalitet, bliver forlænget.

Risikoen for progression til et sværere sygdomsstadie er reduceret ved behandling med lecanemab sammenlignet med placebo. Når risikoen for forværring opdeles efter sygdommens sværhedsgrad ved studiestart, er punktestimatet for HR lavere for patienter med let demens end for patienter med MCI. Konfidensintervallerne for de to estimater overlapper dog, og Medicinrådet vurderer ikke, at der er forskel i effekten mellem de to patientgrupper.

Resultater for den ublindede forlængelsesfase viser, at sygdommen udvikler sig lidt hurtigere i denne fase sammenlignet med den første fase af studiet (0-18 måneder). Det er usikkert, om der er en effekt af lecanemab efter 18 måneder. Selvom patienterne i ADNI-kohorten er matchet til patienterne i studiet, er det usikkert, i hvor høj grad sygdomsudviklingen i kohorten afspejler den sygdomsudvikling, man kunne forvente hos patienterne i studiet, hvis de ikke havde fået lecanemab. Patienterne i studiet er selekteret, og patienter i ADNI-kohorten er ikke matchet på alle inklusions- og eksklusionskriterier, fx ikke på komorbiditet, der kan have betydning for sygdommens udvikling. Medicinrådet vurderer derfor, at det usikkert, om ADNI-kohorten giver et sikkert billede af, hvordan sygdommen ville have udviklet sig for patienterne i placeboarmen, hvis denne var fortsat i forlængelsesstudiet.

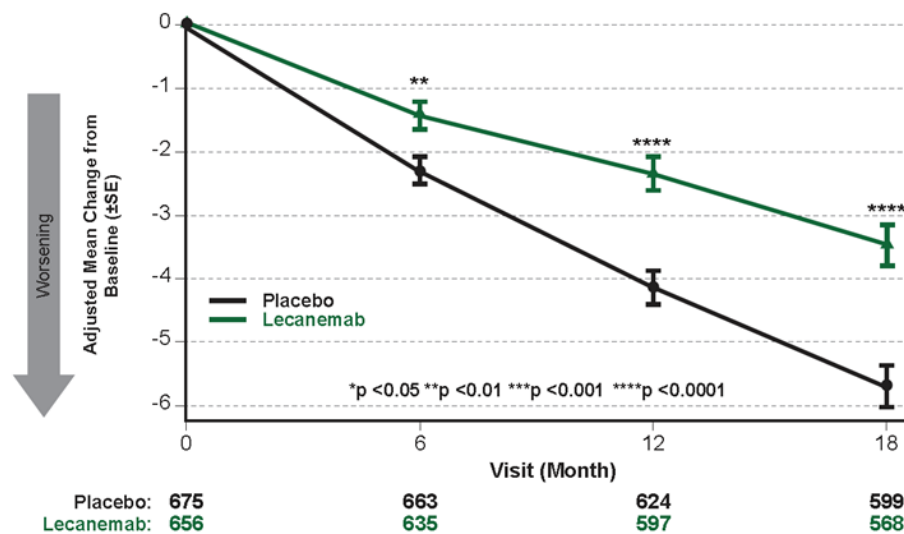
2.4.4 Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Scale for MCI patients (ADSC MCI ADL)

ADCS ADL er en funktionsskala, som er udviklet med henblik på vurdering af praktisk funktionsevne hos patienter med Alzheimers sygdom. ADCS MCI ADL er videreudviklet til også at kunne vurdere ændringer i funktionsniveauet hos patienter i MCI-stadiet, og skalaen kan skelne mellem patienter, som har normalt funktionsniveau, MCI og demens.

Patientens funktionsniveau indenfor 18 forskellige områder, heriblandt funktioner som at udvælge tøj, bruge en telefon, læse, tilberede et måltid, bruge husholdningsapparater og færden udenfor hjemmet, vurderes og scores efter i hvor høj grad patienten har brug for hjælp til den pågældende aktivitet (kan udføre opgaven selvstændigt, delvist selvstændigt eller er helt afhængig af hjælp). Der beregnes en samlet score mellem 0-53, hvor en højere score afspejler bedre funktionsevne. Der er ikke konsensus om mindste klinisk relevante forskelle for skalaen. Skemaet besvares af patientens pårørende [30,31].

Ved baseline var den gennemsnitlige score (SD) for patienterne 41,3 (6,52) point og 40,9 point (6,82) i hhv. lecanemab- og placeboarmen. Udviklingen over tid i hver studiearm fremgår af Figur 5.

Ved 18 måneder var der en gennemsnitlig forskel mellem de to arme 2,23 point (95 % CI: 1,34; 3,13).



Figur 5. Ændring i ADAS-MCI-ADL fra baseline til 18 måneder, (FAS+), ApoE ε4 ikkebærere og heterozygote.

Note: Baseret på en modificeret intention-to-treat-analysetilgang. Justeret gennemsnitlig ændring fra baseline, standardfejl (SE) og p-værdi er beregnet ved hjælp af en mixed model med gentagne målinger (MMRM), hvor behandlingsgruppe, besøg, interaktion mellem behandlingsgruppe og besøg, klinisk undergruppe, brug af symptomatisk medicin mod Alzheimers sygdom ved baseline, ApoE ε4-bærerstatus, region, interaktion mellem baselineværdi og besøg er inkluderet som faste effekter, og baselineværdi er inkluderet som kovariat.

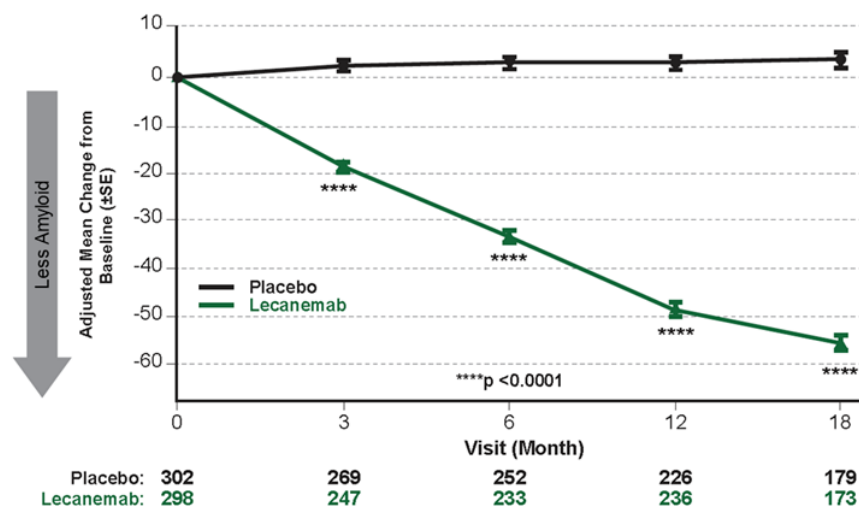
Medicinerådets vurdering af ADAS MCI ADL

Resultaterne for ADAS MCI ADL viser, at patienterne bevarer deres funktionsniveau i længere tid ved behandling med lecanemab sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige forskel på ca. 2 point, kan tolkes som at patienter i lecanemab-armen kan udføre to opgaver selvstændigt, som patienter i placeboarmen har delvist brug for hjælp til, mens patienterne har samme funktionsniveau indenfor de øvrige områder.

2.4.5 Amyloid PET

352 patienter indgik i et substudie, som undersøgte forekomsten af amyloid β i hjernen ved Amyloid PET-analyse fra baseline til 18 måneder hos patienter, som modtog hhv. lecanemab eller placebo.

Resultaterne er opgjort på Centiloid-skalaen. En værdi på 0 på skalaen repræsenterer en amyloid-negativ hjerne, mens 100 repræsenterer den typiske forekomst af amyloid hos en patient med let til moderat demens som følge af Alzheimers sygdom [32]. Ved baseline havde patienterne i studiet i gennemsnit 76 (standardafvigelse (SD): 46) centiloider i lecanemab-armen og 74 (SA: 42) i placeboarmen. I lecanemabarmen var der en reduktion på 56 centiloider (standardfejl (SE): 1,6) fra baseline til 18 måneder, mens der var en lille stigning (3,9 centiloider (SE: 1,6)) i placeboarmen (Figur 6).



Figur 6. Ændring fra baseline i Amyloid PET (Centiloider) fra baseline frem til 18 måneder. Clarity AD Core Study (PD Analysis Set), ApoE ϵ 4 ikke-bærere og heterozygote.

Note: Den justerede gennemsnitlige ændring fra baseline, standardfejl (SE) og p-værdi er beregnet ved hjælp af en *mixed model for repeated measures* (MMRM) med behandlingsgruppe, besøg, interaktion mellem behandlingsgruppe og besøg, klinisk undergruppe, brug af symptomatisk medicin mod Alzheimers sygdom ved baseline, ApoE ϵ 4-bærerstatus, region, baselineværdi og interaktion mellem baselineværdi og besøg som faste effekter, og baselineværdi som kovariat. 73 forsøgspersoner blev ikke inkluderet ved 18 måneder, da deres PET-vurderinger blev udført efter, at de havde modtaget lecanemab i forlængelsesfasen.

Medicinerådets vurdering af ændring i amyloid PET

Udviklingen i amyloid PET viser, at lecanemab er i stand til at reducere mængden af amyloid β fra hjernen i overensstemmelse med lægemidlets virkningsmekanisme. Reduktionen i amyloid PET afspejles dog ikke patienternes kognitive evner eller funktion, og Medicinerådet vurderer derfor, at reduktionen i amyloid PET har ringe korrelation til en klinisk relevant effekt for patienten.

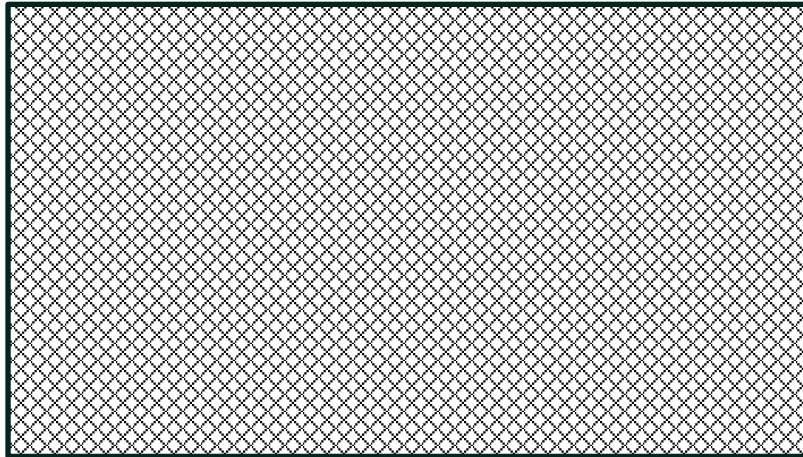
2.4.6 Livskvalitet

Livskvalitet målt ved EQ-5D-5L indgår i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 3.3. Virksomheden har også indsamlet data for livskvalitet for patienten ved Quality of life in Alzheimers disease (QoL-AD) og for patientens omsorgsperson (studiepartner) ved Zarit Burden Interview (ZBI).

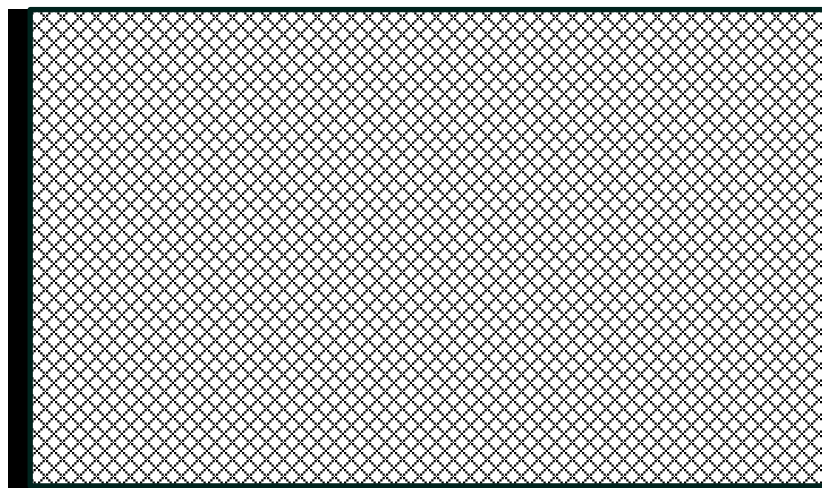
QoL-AD er et spørgeskema med 13 emner om patientens daglige liv og evne til at klare daglige gøremål. Hvert emne scores på en skala fra 1-4, hvor 1 er dårlig og 4 er rigtig godt. Den samlede score går fra 13 – 52, hvor 13 er lav livskvalitet og 52 er høj livskvalitet [33,34]. Ved 18 måneder var forskellen mellem lecanemab- og placeboarmen [redacted], når patienten selv rapporterede livskvalitet. Resultaterne fremgår af Figur 7. Når livskvalitet blev rapporteret af en pårørende, var punktestimatet for forskellen [redacted].



ZBI er udviklet til at måle livskvalitet hos personer, som er omsorgspersoner for mennesker med kognitiv svækkelse. Spørgeskemaet måler, i hvor høj grad omsorgspersonens livskvalitet er påvirket af omsorgsarbejdet og består af 22 emner. Der kan opnås en score mellem 0-88, hvor en højere score indikerer en større omsorgsbyrde [35]. Efter 18 måneder var der en forskel på [REDACTED] mellem pårørende til patienter i lecanemab-armen og placeboarmen. Resultaterne fremgår af Figur 8.



Figur 7. Ændring i patientrapporteret livskvalitet målt QoL-AD i op til 18 måneder fra baseline; Clarity AD (FAS+), ApoE ε4 ikke-bærere og heterozygote.



Figur 8. Ændring i livskvalitet for studiepartner rapporteret ved Zarit Burden Interview i op til 18 måneder fra baseline; Clarity AD (FAS+), ApoE ε4 ikke-bærere og heterozygote.

Medicinerådets vurdering af livskvalitet målt ved QoL-AD og ZBI

Ved 18 måneder kunne der måles en lille forskel i patientens selvrapporterede livskvalitet målt ved QoL-AD. Forskellen var dog mindre end [REDACTED] point på en skala fra 13-52 og Medicinerådet vurderer, at det ikke er en klinisk betydende forskel.



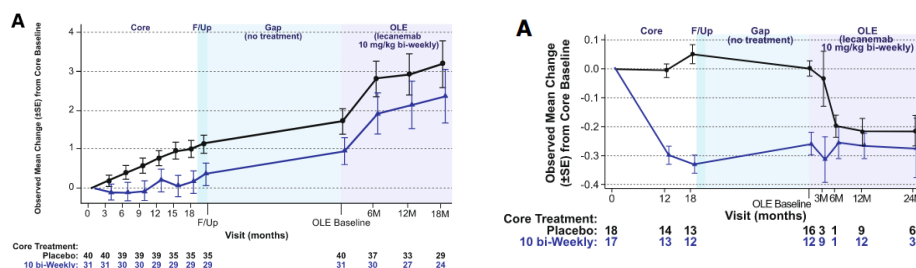
Målt ved ZBI var der en fald i livskvalitet for den pårørende fra baseline til 18 måneder i begge studiearme. Faldet i livskvalitet var mindre for pårørende til patienter, der modtog lecanemab sammenlignet med placebo.

2.4.7 Ekstrapolering af effekt

Clarity AD kan ikke belyse, om der er effekt af lecanemab efter behandlingsophør. For at belyse dette har Medicinrådet inddraget data fra det dobbeltblindede fase II-studie [5]. I fase II-studiet modtog patienterne lecanemab eller placebo i 18 måneder. Patienterne havde efterfølgende mulighed for at overgå til et ublindat forlængelsesstudie (OLE). OLE-studiet blev igangsat efter analyse af resultaterne for de første 18 måneder af studiet. Der var derfor en periode mellem de to faser af studiet, hvor patienterne ikke fik behandling. Målingerne ved baseline af OLE-studiet kan derfor belyse effekten hos patienter efter ophør af behandling med lecanemab sammenlignet med placebo. Kun patienter, som fortsat havde MCI eller let demens kunne overgå til OLE-studiet. Patienterne og de deltagende behandlingssteder forblev blindede i forhold til behandlingen i studiets første 18 måneder.

Resultaterne for ændring i CDR-SB i fase II-studiet viser, at der sker en adskillelse mellem lecanemab- og placeboarmen i løbet af studiets første 18 måneder. Ved start af OLE-studiet er der ikke sket yderligere adskillelse mellem de to studiearme, ligesom der ikke sker yderligere adskillelse af armene i løbet af OLE-studiet (se Figur 9). Resultater for amyloid PET viser, at behandlingen har reduceret mængden af amyloid hos patienterne, og at denne forbliver på det samme niveau frem til OLE-studiets start.

Medicinrådet vurderer, at resultaterne ikke viser, at der opnås yderligere effekt af lecanemab efter behandlingsophør.



Figur 9. Ændring fra baseline i CDR-SB (venstre) og amyloid-PET (højre) i den dobbeltblindede fase og i OLE-studiet.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Vurderingen af sikkerheden af lecanemab tager udgangspunkt i sikkerhedspopulationen, som blev defineret som den gruppe deltagere, der havde modtaget mindst én dosis af lecanemab eller placebo i subpopulationen af patienter i studiet, som var ApoE ϵ 4 ikke-bærere og heterozygote. Gennemgangen af sikkerhed tager udgangspunkt i EMAs produktresumé [20].



Beskrivelse af bivirkninger

I studierne af lecanemab er der observeret to typer af uønskede hændelser af særlig interesse som beskrives i afsnittene nedenfor: *Amyloid-related imaging abnormalities* (ARIA) og infusionsreaktioner.

- Lecanemab kan forårsage ARIA-E (hjerneødem (væskeophobning i hjernen) og/eller sulcus effusioner (væskeudsvingning i hjernefurerne) og ARIA-H (mikroblødninger og siderose (aflejring af jern i hjernevævet) som kan ses på MR-skanninger. Udover ARIA er der forekommet intracerebral blødning med en diameter på over 1 cm hos patienter, som blev behandlet med lecanemab. Ofte er ARIA-H asymptomatisk, men i nogle tilfælde kan det medføre symptomer, især når det forekommer sammen med ødem/væskeansamling.
- Infusionsreaktioner: lecanemab administreres i.v. og der er observeret reaktioner i form af feber og influenzalignende symptomer (kulderystelser, generaliserede smerter, føle sig usikker og ledsmerter), kvalme, opkastning, hypotension, hypertension og lav iltmætning.

Forekomst af ARIA

I studiet forekom symptomatisk ARIA hos 2 % (16/757) af de patienter, der fik lecanemab, som var ikke-bærere eller heterozygote. Alvorlige symptomer forbundet med ARIA, som krævede hospitalsindlæggelse, sås hos 0,4 % (3/757) af de patienter, der fik lecanemab. Resolution af kliniske symptomer forbundet med ARIA forekom hos 75 % af patienterne (12/16) i observationsperioden.

I studiet blev ARIA inklusive asymptomatiske radiografiske hændelser observeret hos 17 % (128/757) af de patienter, der fik lecanemab, sammenlignet med 7 % (55/764) af de patienter, der fik placebo.

ARIA-E blev observeret hos 9 % (67/757) af de patienter, der fik lecanemab, sammenlignet med 1 % (10/764) af de patienter, der fik placebo. Størstedelen af tilfældene af ARIA-E var asymptomatiske, men symptomatisk ARIA-E blev indberettet hos 2 % (12/757) af de patienter, der fik lecanemab, og hos ingen af de patienter, der fik placebo. Symptomer forbundet med ARIA-E var hovedpine (50 %, 6/12), konfusion (17 %, 2/12), svimmelhed (8 %, 1/12) og kvalme (8 %, 1/12) samt fokale neurologiske udfald (8 %, 1/12).

ARIA-H blev observeret hos 13 % (98/757) af de patienter, der fik lecanemab, sammenlignet med 7 % (52/764) af de patienter, der fik placebo. Størstedelen af tilfældene af ARIA-H var asymptomatiske. Symptomatisk ARIA-H blev indberettet hos 0,8 % (6/757) af de patienter, der fik lecanemab, og hos 0,1 % (1/764) af de patienter, der fik placebo.

Størstedelen af de radiografiske hændelser med ARIA-E forekom tidligt i behandlingen (inden for de første 7 doser). ARIA-E kan dog forekomme når som helst, og patienterne kan have mere end 1 episode.



Den maksimale radiografiske sværhedsgrad af ARIA-E hos patienter, der fik lecanemab, var let hos 4 % (31/757), moderat hos 4 % (33/757) og svær hos 0,3 % (2/757) af patienterne. Resolution set ved MR-skanning var sket hos 64 % (43/67) af patienterne efter 12 uger, hos 87 % (58/67) efter 17 uger og hos 100 % (67/67) samlet set efter påvisning, sammenlignet med 80 % (8/10) af de patienter, der fik placebo.

Den maksimale radiografiske sværhedsgrad af ARIA-H-mikroblødning hos patienter, der fik lecanemab, var let hos 8 % (60/757), moderat hos 1 % (8/757) og svær hos 1 % (10/757) af patienterne. For ARIA-H superficiel siderose var den maksimale sværhedsgrad let hos 3 % (26/757), moderat hos 0,5 % (4/757) og svær hos 0,3 % (2/757) af patienterne.

Recidiv af ARIA

ARIA-E blev observeret hos 9 % (67/757) af de patienter, der fik lecanemab, hvoraf 88 % (59/67) fortsatte behandlingen med lecanemab med eller uden dosisafbrydelse. Blandt de patienter, der fortsatte behandlingen med lecanemab, fik 14 % (8/59) recidiv af ARIA-E.

ARIA-H (med eller uden samtidig ARIA-E) blev observeret hos 13 % (98/757) af de patienter, der fik lecanemab, og hos 7 % (52/764) af de patienter, der fik placebo, hvoraf 80 % (78/98) og 77 % (40/52) fortsatte behandlingen henholdsvis med eller uden dosisafbrydelse. Blandt de patienter, der fortsatte, fik 36 % (28/78) af de patienter, der fik lecanemab, og 30 % (23/40) af de patienter, der fik placebo, recidiv af ARIA-H.

Isoleret ARIA-H blev observeret hos 8 % (61/757) af de patienter, der fik lecanemab, og hos 6 % (45/764) af de patienter, der fik placebo, hvoraf 97 % (59/61) og 100 % (45/45) fortsatte behandlingen henholdsvis med eller uden dosisafbrydelse. Blandt de patienter, der fortsatte, fik 20 % (12/59) af de patienter, der fik lecanemab, og 20 % (10/45) af de patienter, der fik placebo, recidiv af ARIA-H.

Intracerebral blødning hos den indicerede population

Forekomst af intracerebral blødning var 0,3 % (1/286) af de patienter, der fik lecanemab med et samtidigt antitrombotikum på tidspunktet for hændelsen, sammenlignet med 0,7 % (3/450) af de patienter, der ikke gjorde. Patienter, der fik lecanemab med antikoagulantia alene eller kombineret med et trombocytfunktionshæmmende lægemiddel eller acetylsalicylsyre, havde en forekomst af intracerebral blødning på 1,5 % (1/68 patienter), sammenlignet med ingen af de patienter, der fik placebo.

ApoE ε4-bærerstatus og risiko for ARIA

Omtrent 15 % af patienter med Alzheimers sygdom er homozygote bærere af ApoE ε4. Forekomsten af ARIA er højere hos disse patienter sammenlignet med patienter, som er heterozygote- eller ikke-bærere, og lecanemab er ikke indikeret til patienter, som er homozygote bærere af ApoE ε4.



Tabel 4. Forekomst af ARIA-E fra 0 – 18 måneder - Clarity AD (sikkerhedspopulationen), ApoE ε4 ikke-bærere og heterozygote

	Lecanemab (N=757)	Placebo (N=764)
ARIA-E	■	■
ARIA-E inddelt efter højeste radiografiske alvorlighed		
Mild	■	■
Moderat	■	■
Alvorlig	■	■
Ikke rapporteret	■	■
ARIA-E efter ApoE ε4 genotype, n/N (%)		
ApoE ε4 ikke-bærere	■	■
ApoE ε4 heterozygote	■	■

En patient med to eller flere hændelser er kun registreret én gang for hændelsen

Tabel 5. Forekomst af ARIA-H fra 0 – 18 måneder - Clarity AD (sikkerhedspopulationen), ApoE ε4 ikke-bærere og heterozygote

	Lecanemab (N=757)	Placebo (N=764)
ARIA-H	■	■
Mikroblødning	■	■
Superficial siderosis	■	■
Makroblødning	■	■
ARIA-H inddelt efter højeste radiografiske alvorlighed, n/N (%)		
Mild	■	■
Moderate	■	■
Alvorlig	■	■
Ikke rapporteret	■	■
ARIA-H efter ApoE ε4 genotype, n/N (%)		
ApoE ε4 ikke-bærere	■	■
ApoE ε4 heterozygote	■	■
Isoleret ARIA-H (ARIA-H uden samtidig forekomst af ARIA-E)	■	■
ARIA-E og samtidig ARIA-H	■	■



Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner blev observeret i Clarity AD hos 26 % (237/898) af de patienter, der fik lecanemab sammenlignet med 7 % (54/764), som fik placebo. Hos 75 % (178/237) forekom de ved den første infusion. Infusionsrelaterede reaktioner var for det meste af let (69 %) eller moderat (28 %) sværhedsgrad. Svære infusionsrelaterede reaktioner blev indberettet hos under 1 % af patienterne. Infusionsrelaterede reaktioner førte til seponering hos 1 % (12/898) af de patienter, der fik lecanemab. Symptomerne på infusionsrelaterede reaktioner omfatter feber og influenzalignende symptomer (kulderystelser, generaliserede smerter, føle sig usikker og ledsmerter), kvalme, opkastning, hypotension, hypertension og lav iltmætning). Over 63 % af de patienter, der indledningsvist fik infusionsrelaterede reaktioner, kunne ved hjælp af forebyggende lægemidler undgå infusionsrelaterede reaktioner ved efterfølgende behandlinger. Forekomsten af infusionsrelaterede reaktioner var ens uanset ApoE ε4-genotype.

Oversigt over forekomsten af uønskede hændelser i Clarity AD

Tabel 6. Oversigt over forekomsten af uønskede hændelser i Clarity AD (sikkerhedspopulationen, ApoE ε4 ikke-bærere og heterozygote)

Kategori, n (%)	Lecanemab (N=757)	Placebo (N=764)
Uønskede hændelser	■	■
Uønskede hændelser, der blev registreret som bivirkning til behandlingen	■	■
Alvorlige uønskede hændelser	■	■
Dødsfald	■	■
Uønskede hændelser, som fører til dosisreduktion	■	■
Uønskede hændelser, som fører til behandlingsophør	■	■
Uønskede hændelser, som fører til pausering af behandlingen	■	■
Uønskede hændelser af særlig interesse*	■	■

* Uønskede hændelser af særlig interesse inkluderede ARIA-E, ARIA-H (cerebrale mikrobldninger, superficiel siderose, intracerebral blødning), infusionsrelaterede reaktioner, hududslæt, andre overfølsomhedsreaktioner, selvmordstanker, selvmordstruende adfærd.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Patienter med Alzheimers patologi er disponeret for mikrobldninger som følge af deres ophobning af amyloide plaques i hjernevævet. I studiet forekommer mikrobldninger hos patienter i begge studiearme, men hyppigst hos de patienter, som fik lecanemab. De fleste mikrobldninger var asymptomatiske og blev kun fundet på grund af kontrolskanning. Studiet viser dog også, at der forekommer større blødninger, som kan være alvorlige for patienten.



I studiet forekommer også ødemer (ARIA-E). Mens størstedelen af disse også var uden symptomer og reversible, forekom der også symptomatiske ødemer hos 2 % af de patienter, der fik lecanemab, mens ingen patienter, som fik placebo, oplevede disse. Forekomsten af symptomatiske alvorlige ødemer var lav.

Selvom patienter skal MR-scannes løbende, når de behandles med lecanemab, kan scanningerne ikke forebygge ARIA, men kun sikre at behandlingen revurderes og eventuelt pauseres eller seponeres, hvis ARIA opstår.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af den kliniske effekt er baseret på et enkelt fase III-studie. En lang række tidligere studier af anti-amyloidantistoffer til behandling af Alzheimers sygdom har ikke vist kliniske relevante effekt og derfor er det nødvendigt med opfølgende studier, for at bekræfte den kliniske effekt af lecanemab, og på nuværende tidspunkt er effekten af lecanemab usikker [3,36]. I klinisk praksis vil det være vanskeligt at vurdere, om behandlingen har betydning for den enkelte patient, fordi sygdommen udvikler sig forskelligt fra patient til patient, og fordi behandlingen ikke standser sygdomsudviklingen, men forsinker den.

Det er usikkert, hvor længe, der er effekt af behandling med lecanemab. Alzheimers sygdom udvikler sig over en længere årrække, men studiet kan ikke belyse, om lecanemab har effekt ved mere end 18 måneders behandling. Virksomheden har inddraget en matchet kohorte (ADNI-kohorten), men det er usikkert, om sygdommen hos patienterne i denne kohorte udvikler sig på samme måde, som hos patienterne i studiet.

Studiet kan heller ikke påvise, om der er effekt i de senere stadier af sygdommen for patienter, som har modtaget behandlingen i de tidligere stadier.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med lecanemab + SoC sammenlignet med SoC alene.

Effekten af lecanemab er baseret på Clarity AD-studiet, naturhistorisk sygdomsudvikling er baseret på et studie af Potashman et al. (2020). Livskvalitet er estimeret på baggrund af Clarity AD-studiet og suppleret af et studie af Landeiro et al. (2020). Til at estimere mortalitet har ansøger anvendt et studie af Crowell et al. (2023).

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger anvender jf. Medicinrådets metodevejledning et begrænset samfundsperspektiv. Patienternes startalder er baseret på Clarity AD-studiet, hvor den gennemsnitlige alder ved baseline var 71,8 år. Analysens tidshorisont er livstidslang, hvilket svarer til 30 år. Omkostninger og effekter diskonteres med 3,5 % pr. cyklus.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende tidshorisont og diskonteringsrate.

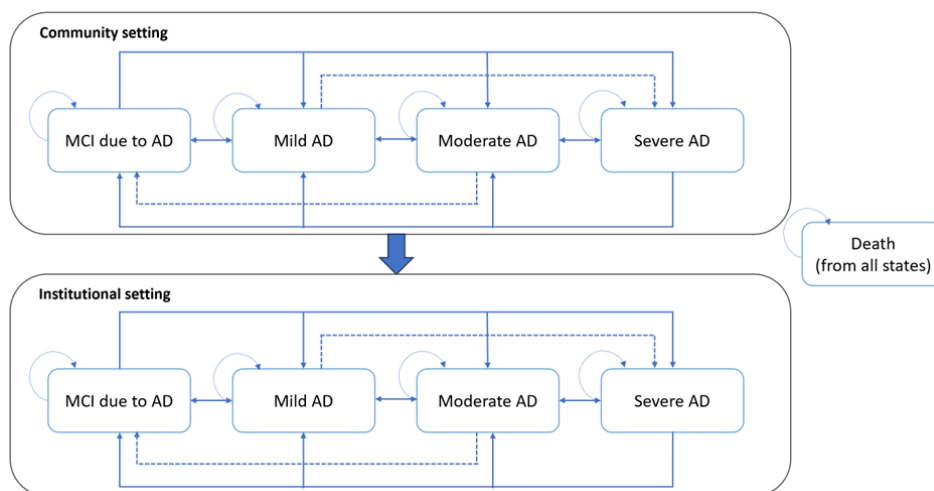
Ansøger har diskonteret effekt og omkostninger i hver cyklus med en månedlig rate. I Medicinrådets analyse diskonteres omkostninger og effekter med en årlig rate, jf. metodevejledningen. Dette har ikke væsentlig betydning for analysens resultat.

3.2 Model

Den sundhedsøkonomiske analyse baserer sig på en Markov-model med følgende helbredsstadier, som har til formål at beskrive sygdomsprogression

- Let kognitiv svækkelse (MCI, Mild Cognitive Impairment)
- Let Alzheimers sygdom (AD)
- Moderat Alzheimers sygdom
- Svær Alzheimers sygdom
- Død.

I modellen kan patienterne være hjemmeboende eller på plejehjem. Modellens struktur er vist i Figur 10.



Figur 10. Modellens struktur samt helbredsstadier

Sygdomsstadierne i modellen er defineret på baggrund af CDR-SB-scoren, der angiver sværhedsgraden af Alzheimers. Hvert stadie dækker over et interval for CDR-SB, se Tabel 7.

Tabel 7. Definition af modellens helbredsstadier

	MCI	Mild AD	Moderat AD	Svær AD
CDR-SB	0,5 – 4,0	4,5 – 9,0	9,5 – 15,5	16,0 – 18,0

Note: Stadietindelingen er baseret på O’Byrant [28].

Alle patienter starter i enten MCI-stadiet (79 %) eller let AD-stadiet (21 %) som hjemmeboende. I hver cyklus kan patienter enten forblive i det pågældende helbredsstadie, bevæge sig til et mildere stadie, progredierte til et sværere stadie, flytte på plejehjem (med tilsvarende sværhedsgrad af sygdommen) eller dø. Bevægelserne mellem stadier er styret af transitionssandsynligheder, der er estimeret dels ved brug af data fra Clarity AD-studiet og dels ved brug af ekstern litteratur, se nedenfor.

Modellen har en cykluslængde på én måned og er med halvcykluskorrektion.

Varigheden af sygdomsstadierne i ansøgers analyse fremgår af Tabel 8. I analysen har patienterne der modtager lecanemab længere tid i MCI- og Let AD-stadierne og samtidig kortere tid i Svær AD-stadiet. Det afspejler, at patienter i lecanemab-armen i højere grad dør, inden de er progredieret til Svær AD, sammenlignet med SoC-armen..

Tabel 8. Gns. varighed af stadierne i ansøgers analyse, år (udiskonteret)

	Behandlingsvarighed	MCI	Mild AD	Moderat AD	Svær AD
Lecanemab	■	■	■	■	■
Placebo	■	■	■	■	■



I de første 18 måneder af modellens tidshorisont afspejler progressionen i hhv. lecanemab- og placeboarmen patienterne i Clarity AD-studiet. Efter 18 måneder og i resten af modellens tidshorisont afspejler progressionen i placebo-armen naturhistorisk udvikling, mens lecanemab-armen modelleres ved hjælp af en konstant hazard ratio for alle transitioner ganget på placebo-armen, se *Modellering af sygdomsprogression efter 18 måneder*.

Medicinrådets vurdering af modelstruktur

- Det er en strukturel usikkerhed ved modellen, at sygdommens gradvise forværring modelleres som diskrete stadier. Det medfører, at sygdomsprogressionens hastighed, risikoen for progression og effekten af lægemidlet er konstant inden for hvert stadie, hvilket ikke stemmer overens med den kliniske erfaring med sygdommen, som er, at den forværres løbende.
- Modellen tillader, at patienter kan opleve bedring som følge af behandling med lecanemab. Det stemmer ikke overens med den kliniske vurdering, som er, at lecanemab alene kan bremse, men ikke stoppe, sygdomsprogression. Studiedata, som viser midlertidig bedring for nogle få patienter, vurderes at være udtryk for den måleusikkerhed, der er forbundet med de subjektive vurderinger af sygdomsprogression. Usikkerheden går dog begge veje, og det forventes at studiedata således afspejler falske transitioner i begge retninger. I Medicinrådets analyse inkluderes transitioner svarende til bedring i sygdommen, på linje med ansøgers analyse for at undgå bias.
- Medicinrådet vurderer, at den gennemsnitlige varighed af stadierne i placebo-armen stemmer overens med praksis og tilgængelig viden på området.
- Den initiale fordeling af patienter i MCI- og Let AD i modellen svarer ikke til fordelingen på diagnosetidspunktet i dansk praksis i dag. Medicinrådet vurderer dog, at fordelingen vil stemme overens med dansk klinisk praksis i den situation, hvor lecanemab anbefales som behandling i Danmark. Det skyldes, at Medicinrådet forventer, at en større andel patienter med MCI vil være kandidater til og tage imod behandlingen med lecanemab sammenlignet med patienter med let demens. Herudover forventer Medicinrådet, at tilgængeligheden af en sygdomsmodificerende behandling vil medføre flere udredninger af yngre, mindre progredierede patienter, end der ses i praksis i dag.

Varigheden af stadierne i Medicinrådets analyse fremgår af Tabel 9. Sammenlignet med ansøgers analyse er især varigheden af MCI-stadiet i lecanemab-armen kortere (-0,6 år). Det skyldes både forskel i antagelser vedrørende dødelighed i MCI-stadiet (se afsnittet *dødelighed*) og antagelsen om varighed af effekt efter behandlingsophør (se afsnittet *behandlingsophør og vedvarende effekt*).

Tabel 9. Gns. varighed af stadierne i Medicinrådets analyse, år (udiskonteret)

	Behandlingsvarighed	MCI	Let AD	Moderat AD	Svær AD
Lecanemab	3,3	3,6	1,7	1,0	1,5
Placebo		2,9	1,7	1,1	1,7



Modellering af sygdomsprogression 0-18 måneder

I modellens første 18 måneder anvendes data (baseret på copy increment-metoden) fra Clarity AD-studiet til at estimere sygdomsprogression og transitionssandsynligheder mellem helbredsstadierne for både lecanemab- og SoC-armen.

I ansøgers analyse anvendes konstante transitionssandsynligheder. For MCI og Let AD er disse beregnet ud fra de observerede transitioner mellem stadierne hos patienterne i studiet.

For Moderat AD og Svær AD anvendes transitionssandsynligheder baseret på Potashman et al. fra 2021 [37] til at modellere bevægelserne i SoC-armen, se beskrivelse nedenfor. I lecanemab-armen anvendes en konstant HR (██████) baseret på en analyse af tid til forværring (TTW) nedenfor) på transitionssandsynlighederne for SoC, se Tabel 10.

Medicinerådet har bedt om yderligere data, der kan underbygge antagelsen om konstante transitionssandsynligheder. Dette er ikke imødekommet af ansøger.

Transitionerne i ansøgers model fremgår i Tabel 10 nedenfor.

Tabel 10. Månedlige transitionssandsynligheder 0-18 måneder i ansøgers analyse, pct.

Fra / Til →	MCI	Let AD	Moderat AD	Svær AD
Lecanemab				
Fra MCI	-	1,6	0,1	0,0
Fra Let AD	1,1	-	0,6	0,0
Fra Moderat AD*	0,0	0,2	-	3,3
Fra Svær AD*	0,0	0,0	0,2	-
SoC				
Fra MCI	-	2,3	0,2	0,0
Fra Let AD	0,6	-	1,2	0,1
Fra Moderat AD§	0,0	0,2	-	4,4
Fra Svær AD§	0,0	0,0	0,2	-

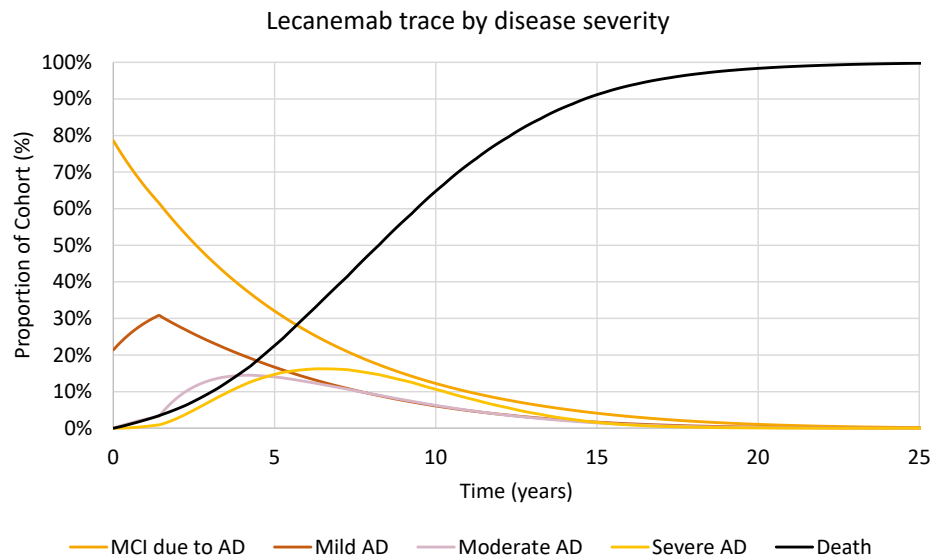
* Baseret på naturhistorisk udvikling og hazard ratio fra Clarity AD-studiet, se *Modellering af sygdomsprogression efter 18 måneder*. [38]

§ Baseret på naturhistorisk udvikling [38]

Medicinerådets har forespurgt ansøger om en mere fleksibel model, der kan modellere at sandsynligheden for progression øges med tiden i et givet stadie, samt data fra Clarity AD-studiet, der kan belyse dette. Ansøger har ikke indsendt de efterspurgte data. Medicinerådet har modtaget tidsvarierende transitionssandsynligheder mellem MCI og Let AD samt Let AD og Moderat AD, men ansøger har ikke leveret dokumentation for den statistiske bearbejdning af studiedata, der ligger til grund for estimering og modelvalg. Det kan derfor ikke anvendes som grundlag i den sundhedsøkonomiske analyse.



Manglen på data for udviklingen i transitionssandsynligheder gennem sygdomsstadierne giver en grundlæggende og strukturel usikkerhed ved modelleringen af sygdomsprogression. Det kan muligvis forklare udviklingen i andel patienter med Let AD: i begge arme er der en stigning i andelen af patienter i Let AD-stadiet fra 0-18 måneder, men stigningen aftager brat efter 18 måneder, hvor modelleringen af sygdomsprogression skifter fra at være baseret på Clarity AD-studiet til at være baseret på naturhistorisk udvikling, se Figur 11.



Figur 11. Trace for lecanemab-armen i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

Modellering af sygdomsprogression efter 18 måneder

Efter de første 18 måneder modelleres effekten af lecanemab på baggrund af en hazardratio for alle overgange og den naturhistorisk sygdomsudvikling for SoC.

Naturhistorisk sygdomsudvikling

Den naturhistoriske sygdomsudvikling er baseret på Potashman et al. [37].

Studiet anvender longitudinelle patientdata fra *National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) Uniform Data Set (UDS)* til at estimere årlige transitionsrater mellem sygdomsstadier hos amyloid-positive personer med Alzheimers sygdom. Kohorten omfatter cirka 30.000 patienter med varierende grader af kognitiv svækkelse, indsamlet prospektivt fra 30 forskningscentre i USA i perioden september 2005 til december 2017. Til beregning af transitionssandsynligheder indgår kun patienter med biomarkør-bekræftet β -amyloid patologi fra NACC-databasen (ca. 15 % af kohorten). Analysen blev yderligere begrænset til patientbesøg, hvor alle relevante kovariater (fx alder, køn, medicinbrug) var tilgængelige, og hvor der var et umiddelbart forudgående besøg registreret.

Populationen bestod af 51 % af kvinder og gennemsnitsalderen er 78 år. 64 % modtog symptomatisk behandling for Alzheimers sygdom. I populationen indgik patienter, som er ApoE ϵ 4 homozygote (11,5 %). Yderligere baselinekarakteristika fremgår af Tabel 30 i bilag.



Hver patient blev klassificeret ud fra CDR-SB-score, og transitionsrater blev estimeret på baggrund af patientbesøg med mindst to observationer. Analysen inkluderede relevante kovariater såsom alder, køn, uddannelsesniveau, ApoE-genotype og brug af symptomatisk behandling. Studiet inkluderede både prævalente og incident populationer for at undersøge transitionsmønstre over tid.

I studiet blev der estimeret transitionsrater på baggrund af multinomiale logit-regressionsmodeller for de seks stadier; asymptomatisk, MCI, let AD, moderat AD, svær AD og død.

Transitionssandsynlighederne i ansøgers model er beregnet på den incidente population i Potashman et al. Dermed indgår kun patienter, hvor tiden i hvert stadie er kendt. Studiet rapporterer også transitionssandsynligheder for den prævalente population.

For at kunne anvende progressionsraterne fra studiet har ansøger transformeret MCI-raterne til at også at indeholde det asymptomatiske stadie. Derudover anvender ansøger ikke studiets transitionssandsynligheder for død i hvert stadie, da disse i stedet baseres på anden ekstern litteratur (se nedenfor), og justerer de resterende transitioner, så de summerer til 100 %. Årlige transitionssandsynligheder for naturhistorisk sygdomsprogression fremgår af Tabel 11.

Tabel 11. Årlige transitionssandsynligheder i SoC-armen efter 18 måneder

Fra \ Til →	MCI	Let AD	Moderat AD	Svær AD
Fra MCI	77,1 %	16,7 %	6,0 %	0,2 %
Fra Let AD	3,3 %	57,1 %	35,2 %	4,4 %
Fra Moderat AD	0,0 %	2,9 %	55,1 %	42,0 %
Fra Svær AD	0,0 %	0,0 %	1,9 %	98,1 %

Effekt af lecanemab

Effekten af lecanemab antages at være konstant i hele modellens løbetid efter 18 måneder. Det er modelleret som en hazardratio på [REDACTED], der er baseret på en *Time to worsening* (TTW)-analyse på data fra Clarity AD-studiet (18 måneders datacut), som er beskrevet i afsnit 2.4.3.

I analysen er manglende observationer pga. *all-cause discontinuation* i lecanemab-armen imputeret. Imputeringen sker ved *copy-increment*-metoden, hvor sygdomsprogressionen ved hvert opfølgingsbesøg imputeres som SoC-armens gennemsnitlige progression. Dette øger isoleret set HR en smule sammenlignet med ingen imputering. Det er kun i de sygdomsforværende transitioner, der modelleres en effekt af lecanemab. I de sygdomsforbedrede transitioner, fx fra Let AD til MCI, er transitionssandsynlighederne i lecanemab- og SoC-armen ens.

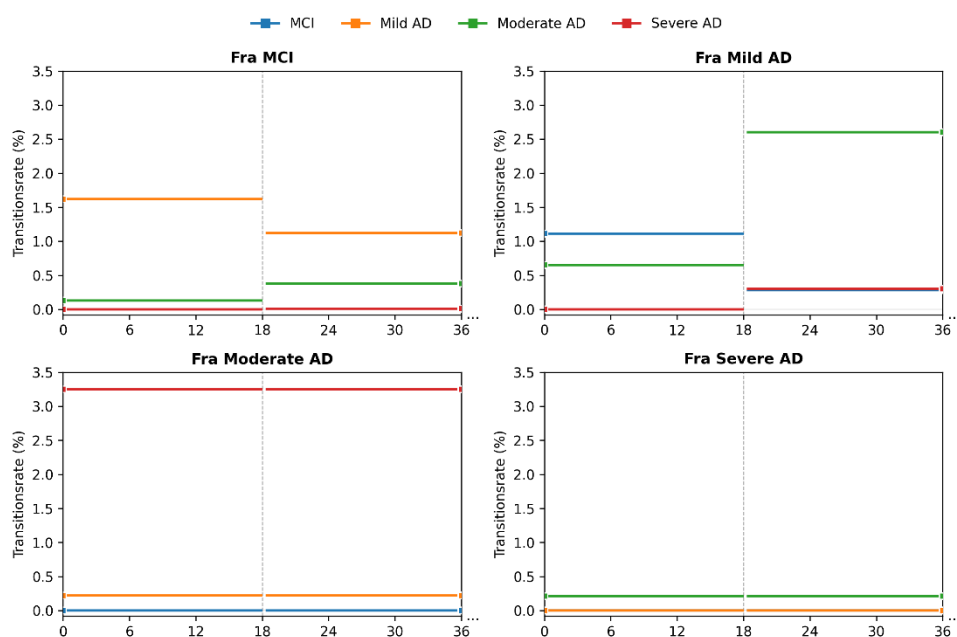


Medicinrådets vurdering af modelleret sygdomsprogression

Medicinrådet vurderer, at det er hensigtsmæssigt at anvende Clarity AD-studiet som grundlag for at modellere sygdomsprogression og effekt. I modellen blandes imidlertid to tilgange – transitionssandsynligheder baseret på observerede transitioner fra Clarity AD de første 18 måneder og en HR samt den naturhistoriske udvikling efter 18 måneder.

Skæringen ved 18 måneder er alene en konsekvens af en antagelse i modellen, som ikke hviler på et klinisk grundlag, samt det tilgængelige data fra Clarity AD-studiet, hvor den ublindede forlængelsesfase starter efter 18 måneder. Det har betydning for den modellerede sundhedsgevinst, hvornår der skiftes fra modellering baseret på studiedata til modellering med HR på naturhistorisk udvikling, fordi det indebærer en brat ændring i behandlingens effekt, der reduceres.

Efter 18 måneder indebærer dette for lecanemab-armen, at den samlede risiko for progression fra MCI falder sammenlignet med perioden før 18 måneder. For Let-AD-stadiet øges risikoen for progression betydeligt efter 18 måneder sammenlignet med perioden før 18 måneder, mens risikoen for bedring (der vurderes at være udtryk for måleusikkerhed) falder. Det er særligt i Let-stadiet, at der sker ændringer, se Figur 12.



Figur 12. Transitionsrater før og efter 18 måneder fra hvert stadie i lecanemab-armen

Mellem armene reduceres den relative forskel i den samlede risiko for progression fra Let AD-stadiet efter 18 måneder, svarende til at lecanemab har en relativt mindre effekt på risikoen for progression efter 18 måneder, se

Tabel 12.



Tabel 12. Risiko for progression i den sundhedsøkonomiske model

	Før 18 måneder	Efter 18 måneder	Ændring efter 18 måneder
MCI			
Absolut risiko lecanemab	1,8%	1,5%	-0,2 %-point
Absolut risiko SoC	2,5%	2,0%	-0,4 %-point
Relativ forskel	71,4%	74,0%	2,6 %-point
Let			
Absolut risiko lecanemab	0,6%	2,9%	2,3 %-point
Absolut risiko SoC	1,3%	3,9%	2,7 %-point
Relativ forskel	51,3%	74,2%	22,9 %-point

Note: Absolut risiko angiver summen af transitionsrater for progression fra det givne stadie. Relativ forskel angiver absolut risiko i lecanemab-armen divideret med absolut risiko i SoC-armen.

Medicinerådet vurderer, at det medfører usikkerhed, at effekten af lecanemab ændres på et arbitrært tidspunkt i modellen. Skæringen ved 18 måneder er retfærdiggjort af hensynet til at modellere ud fra studiedata, når det er muligt. Usikkerheden belyses i en følsomhedsanalyse, hvor effekten af lecanemab modelleres som en HR på naturhistorisk udvikling fra begyndelsen.

I Clarity AD-studiet er der ikke observeret transitioner fra MCI- og Let AD-stadiet til svær AD i lecanemab-armen, mens der er observeret fire transitioner i placebo-armen. På den baggrund modellerer ansøger, at disse transitioner ikke kan ske i lecanemab-armen i modellens første 18 måneder. Medicinerådet vurderer, at datagrundlaget ikke er tilstrækkeligt til at udelukke, at denne transition kan finde sted også i lecanemab-armen, og at det er usandsynligt, at lecanemab helt kan forhindre, at enkelte patienter vil progrediere til Svær AD fra MCI eller Let AD. I Medicinerådets analyse antages derfor ikke, at der er forskel på transitionen fra MCI- og Let AD-stadiet til Svær AD mellem armene.

Efter 18 måneder er effekten estimeret ved en hazard ratio baseret på en *time to worsening-analysis* (TTW), hvor effekten opgøres som forskellen i tiden til første progression mellem armene. Derfor vil den estimerede effekt afhænge af, hvor tæt patienterne er på de fastsatte grænser for CDR-SB ved studiets start. Der kan være stor variation fra patient til patient, og der er risiko for, at patienterne i studiet er længere fra at progrediere, end patienter i dansk praksis vil være ved opstart af behandlingen. Hvis det er tilfældet, vil effekten i dansk klinisk praksis være mindre, end den estimerede effekt fra studiet. Dette udgør en strukturel usikkerhed i analysen.



Den estimerede HR bygger på Clarity AD-studiet, og er derfor hovedsageligt baseret på overgange fra MCI- og Let AD-stadiet, da der er flest observeret af disse. HR'en er derfor ikke nødvendigvis repræsentativ for transitioner til Moderat AD eller Svær AD.

Samtidig bygger effekten fra TTW-analysen alene på første event/progression, og er ikke informeret af evt. efterfølgende progressioner. Derfor vil modellen ikke afspejle, hvis progressionshastigheden stiger mellem første progression og efterfølgende progressioner, eller hvis effekten af lecanemab aftager i takt med progression. I ansøgers analyse antages effekten af lecanemab efter 18 måneder at være den samme for patienter i MCI og Let AD-stadierne, mens effekten er reduceret 25 % i Moderat AD og Svær AD, hvilket der ikke er dokumentation for. Dette udgør en strukturel usikkerhed ved analysen. I Medicinrådets analyse antages der ikke at være en effekt af lecanemab efter behandlingsophør generelt. Dermed heller ikke effekt i Moderat AD og Svær AD, idet behandlingen stoppes ved overgangen til disse stadier, jf. nedenfor.

Behandlingsophør og vedvarende effekt efter ophør

I ansøgers analyse kan behandlingen, og dermed lægemiddelforbrug, ophøre af tre årsager: 1) Ubestemt behandlingsophør pga. fx bivirkninger, manglende effekt eller patientens valg, som observeret i Clarity AD-studiet, 2) progression til moderat AD eller svær AD og 3) overgang til plejehjem.

Behandlingsophør uanset årsag i MCI- og Let AD-stadierne modelleres i ansøgers analyse som det observerede *all cause*-behandlingsophør i Clarity AD-studiets første 18 måneder af modellens tidshorisont. Derefter som en fast månedlig rate, beregnet på baggrund af 16,3 % pr. år. For patienter, der ophører med behandlingen og befinder sig i MCI- eller Let AD-stadierne, antages uændret effekt i hele modellens løbetid. Det begrundes med, at hazard ratioen, der udgør effekten efter 18 måneder, er baseret på det imputerede data, hvor manglende observationer er imputeret med *copy-increments*, se afsnittet *effekt af lecanemab* ovenfor.

I takt med at patienter progredierer til moderat AD eller svær AD antages behandlingen at ophøre, ligesom det antages, at patienter, der flytter på plejehjem afsluttes på behandlingen. For patienter, der ophører med behandlingen af disse grunde antages 75 % fortsat effekt. Medicinrådet har efterspurgt dokumentation for denne antagelse, hvilket ikke er blevet imødekommet.

Ansøger antager, at effekten af lecanemab fortsætter uændret efter behandlingsophør som ikke skyldes progression eller overgang til plejehjem. Antagelsen om vedvarende effekt efter behandlingsophør er baseret på et argument om lægemidlets virkningsmekanisme, hvor fjernelse af amyloid medfører, at det tager nogen tid, før niveauerne gendannes i en grad, der giver kognitiv svækkelse. Konkret bygger antagelsen på en reakkumulationsrate for amyloid på [REDACTED] pr. år, og at patienter, der har modtaget mindst 18 måneders behandling, kan forblive under [REDACTED] efter behandlingsophør. Medicinrådet har forespurgt om yderligere dokumentation af denne antagelse, hvilket ikke er blevet imødekommet.



Medicinrådets vurdering af behandlingsophør og vedvarende effekt

Medicinrådet vurderer ikke, at der vil være yderligere effekt af lecanemab, når behandlingen er ophørt. Det er ikke dokumenteret, at der fortsat vil være effekt efter behandlingsophør, som beskrevet i afsnit 2.4.7, og i Medicinrådets analyse antages derfor ikke effekt af lecanemab efter behandlingsophør.

I en følsomhedsanalyse illustreres betydningen af en antagelse om at effekten aftager lineært over fire år efter behandlingsophør i kombination med en tidsbaseret stopregel. Ansøgers model giver ikke mulighed for at modellere en gradvist aftagende effekt i fravær af en tidsbaseret stopregel.

I den del af modellen, der bygger direkte på Clarity AD-studiets observationer, er effekten estimeret ud fra tildelt behandling uden justering for behandlingsophør (svarende til en ITT-estimand), hvorfor behandlingsophør er afspejlet i transitionssandsynlighederne. Efter 18 måneder er den anvendte HR baseret på ansøgers imputerede forløbsdata (*copy increments*-metoden baseret på placebogruppen). Det indebærer en implicit antagelse om, at sygdomsforløbet for de patienter, der imputeres for, beskrives bedst med placebogruppens forløb. Det er usikkert, i hvilken grad censoreringen er informativ, og om frafaldne patienter kunne forventes at have haft samme prognose som placebogruppen. Omvendt kan det også være konservativt at anvende ansøgers imputering, når Medicinrådet ikke tilskriver effekt til patienter, der er ophørt i behandling, fordi dette i et vist omfang allerede er afspejlet i den estimerede HR. I en følsomhedsanalyse belyses konsekvenserne af ikke at imputere manglende observationer, hvilket giver en marginalt lavere HR (0,70 vs. 0,74 i hovedanalysen).

Medicinrådet antager, på linje med ansøger, at behandlingen afsluttes ved progression til Moderat eller Svær AD. *All-cause-discontinuation* modelleres på baggrund af ansøgers indsendte data for 48 måneders opfølgning i Clarity OLE-studiet.

I Medicinrådets analyse indgår, på linje med ansøgers analyse, ikke en tidsbaseret stopregel for behandling med lecanemab. Det bemærkes dog, at der ikke er dokumentation for en effekt af behandlingen ud over de 18 måneder, som Clarity AD-studiet dækker. I Medicinrådets analyse er den gennemsnitlige behandlingsvarighed 3,4 år. Betydningen af en tidsbaseret stopregel på to år belyses i en følsomhedsanalyse.

I Medicinrådets analyse kan patienter, der flytter på plejehjem, fortsat modtage behandling med lecanemab. Flytning til plejehjem vurderes ikke i sig selv at være et relevant stopkriterie for behandlingen, da patienter med MCI og let AD almindeligvis ikke vil flytte på plejehjem alene som følge af deres Alzheimers sygdom i Danmark. Patienter, som flytter på plejehjem som følge af deres demenssygdom vil ophøre behandlingen alene som konsekvens af deres sygdomsprogression uafhængigt af flytningen til plejehjem.

Dødelighed

Dødelighed modelleres som stadiespecifikke transitionssandsynligheder. For hvert sygdomsstadie anvendes således en HR for Alzheimers-specifik dødelighed sammenlignet med en kognitivt normal population.



Ansøger anvender et amerikansk registerstudie af Crowell et al. [39] som kilde, da mortalitetsdata fra Clarity AD er umodne. Studiet er baseret på 12.412 patienter fra NACC-kohorten med en gennemsnitsalder på 70,8 år, hvor der er 15 års opfølgingsdata. Den anvendte HR for dødelighed relateret til Alzheimers sygdom er estimeret med en Cox proportional-hazards model, hvor der kontrolleres for alder, køn og antal år under uddannelse. Estimerterne i ansøgers model indebærer, at MCI-stadiet er forbundet med lavere dødelighed end en normalbefolkning, mens der er en stigende overdødelighed i de efterfølgende stadier, se Tabel 13.

Tabel 13. Stadiespecifik HR for dødelighed

Helbredsstadie	HR (95 % CI)
MCI	0,63 (0,46; 0,88)
Let AD	2,43 (1,81; 3,26)
Moderat AD	3,77 (2,66; 5,34)
Svær AD	8,53 (5,45; 13,3)

Overgang til plejehjem

Patienternes risiko for overgang til plejehjem er modelleret som stigende i takt med sygdomsprogression, bortset fra MCI-stadiet, hvor det antages at patienter ikke kan overgå til plejehjem. Risikoen er baseret på et studie af godt 3.000 patienter med Alzheimers sygdom i Storbritannien [40]. Ansøger konverterer de halvårslige sandsynligheder til månedlige sandsynligheder, se Tabel 14. Patienter, der er overgået til plejehjem, kan ikke blive hjemmeboende igen.

Tabel 14. Transitionssandsynligheder for overgang til plejehjem i helbredsstadierne

Helbredsstadie	Månedlig sandsynlighed, pct.
MCI	0
Let AD	0,51
Moderat AD	1,38
Svær AD	1,74

Medicinrådets vurdering af dødelighed og overgang til plejehjem

Modelleringen af dødelighed er baseret på et registerstudie, der viser højere dødelighed for Alzheimers-patienter i alle sygdomsstadier, bortset fra MCI, sammenlignet med en kognitivt normal befolkning. Medicinrådet vurderer ikke, at der er belæg for at patienter med MCI har lavere dødelighed end baggrundsbefolkningen. I Medicinrådets analyse antages dødeligheden i MCI-stadiet derfor at være identisk med baggrundsbefolkningens. Dette stemmer i højere grad overens med andre studier, der undersøger sammenhængen mellem MCI og mortalitet, og viser, at der er en overdødelighed blandt patienter med MCI [39,40].



Det bemærkes, at dødelighed i modellen afhænger af sygdomsstadie, hvilket indebærer, at behandlingen med lecanemab forlænger overlevelsen, fordi den tid patienterne befinder sig i de tidlige stadier af sygdommen med den laveste dødelighed forlænges. Data er dog umodne, og Clarity AD-studiet kan ikke dokumentere forskel i dødelighed mellem patienter, der behandles med lecanemab og placebo.

Risikoen for overgang til plejehjem er baseret på et britisk studie. Der kan være forskel på, hvor mange plejehjemspladser, der er tilgængelige, men også hvornår patienterne i Storbritannien ift. Danmark typisk vil flytte på et plejehjem. Medicinrådet vurderer derfor, at den estimerede sandsynlighed for at flytte på plejehjem er forbundet med stor usikkerhed. I Danmark vil patienter med MCI og i let AD-stadiet almindeligvis ikke flytte på plejehjem på grund af Alzheimers sygdom. På den baggrund antager Medicinrådet, at patienter i let AD-stadiet ikke vil flytte på plejehjem. Dette har ikke væsentlig betydning for analysens resultat.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Den helbredsrelaterede livskvalitet under behandling med lecanemab udgør grundlaget for at estimere nytteværdier i den sundhedsøkonomiske model, og dermed QALY-gevinsten ved behandlingen. I det følgende gennemgås datagrundlaget fra Clarity AD-studiet og ansøgers modellerede nytteværdier. Derefter Medicinrådets vurdering og justeringer.

3.3.1 Helbredsrelateret livskvalitet i Clarity AD-studiet

I Clarity AD-studiet blev data for helbredsrelateret livskvalitet indsamlet vha. instrumentet EQ-5D-5L. Målingerne blev foretaget for patienter og deres partner (som proxy for patienten) ved baseline (inden randomisering), efter 6 måneder, efter 12 måneder og efter 18 måneder. Der foreligger ikke oplysninger om, hvorvidt målingen er foretaget inden eller efter behandlingen er givet, men det er sket efter målingen af kognitiv funktion (ADAS-Cog14).

Frafaldet er sammenligneligt i behandlingsarmene, og efter 12 måneder er der manglende besvarelser for ca. [redacted] af patienterne fra baseline, se Tabel 1. Der foreligger ikke oplysninger om det løbende frafald fra HRQoL-populationen og derfor heller ikke oplysninger om det forventede antal besvarelser ved hvert opfølgningstidspunkt.

Tabel 1. Patienters HRQoL-besvarelser i Clarity AD

	Population N	Manglende observationer (% af N)	Gennemført (% af N)
Lecanemab			
Baseline	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 months	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12 months	[redacted]	[redacted]	[redacted]
18 months	[redacted]	[redacted]	[redacted]



	Population N	Manglende observationer (% af N)	Gennemført (% af N)
Placebo			
Baseline			
6 months			
12 months			
18 months			

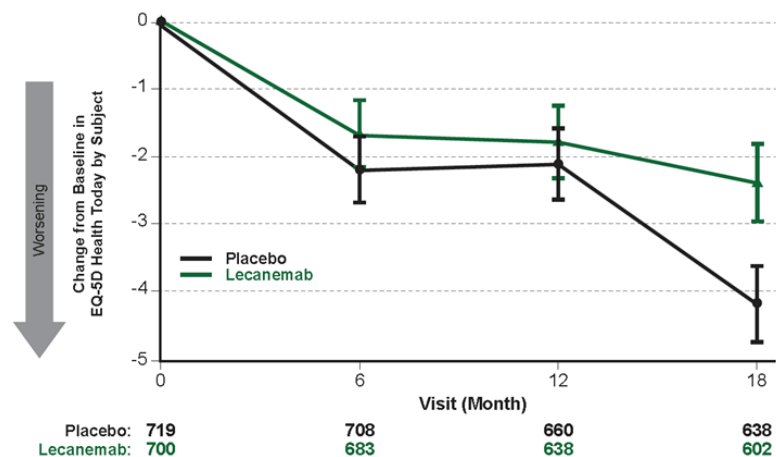
Kilde: Clarity AD.

Anm.: Der foreligger ikke data om det løbende frafald fra HRQoL-populationen, hvorfor manglende observationer og gennemførte besvarelser opgøres i procent af patienter at risk ved baseline.

Ifølge EQ-5D-5L-instrumentet var livskvaliteten [redacted] set over 18 måneder, men der var [redacted] på livskvaliteten i behandlingsarmene efter 6 måneder og 12 måneder.

Efter 18 måneder var livskvaliteten [redacted] (95 % CI: [redacted]) i lecanemab-armen end i placeboarmen.

[redacted]
[redacted]
[redacted]



Anm: Figuren viser ændringen ift. baseline justeret med MMRM.

Figur 13. Ændring i patientrapporteret EQ-5D-health today ift. baseline

Når patienternes livskvalitet vurderes af pårørende, ses samme [redacted] tendens, men forskellen mellem lecanemab- og placebo-armen ved 18 måneder var [redacted].

Målingen af de pårørendes livskvalitet viste [redacted].

Livskvalitetsmålingerne baseret på EQ-5D-5L var således i overensstemmelse med målingerne udført med det sygdomsspecifikke instrument QoL-AD, se afsnit 2.4.6.



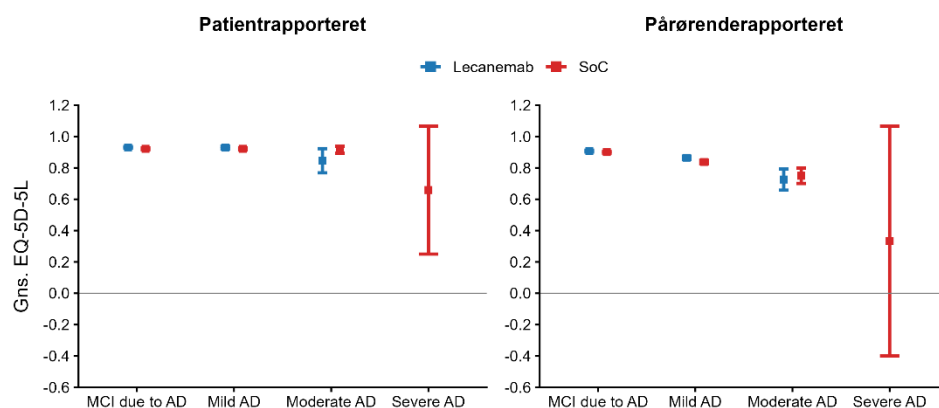
3.3.2 Beregning af nytteværdier til den sundhedsøkonomiske model

Ansøger modellerer nytteværdierne som behandlings- og stadiespecifikke baseret på data fra flere forskellige kilder: I MCI og Let AD baseres nytteværdierne på Clarity AD-studiet; I Moderat AD og Svær AD baseres nytteværdierne på ekstern litteratur i form af Landeiro et al. [7]. Derudover anvendes estimer fra Farina et al. [41] til at modellere nytteværdien for patienter på plejehjem.

For MCI og Let AD er nytteværdierne for hver behandlingsarm og stadium modelleret som et simpelt gennemsnit af alle EQ-5D-observationer på tværs af baseline, 6-, 12- og 18-måneders opfølgning. EQ-5D-besvarelsene er justeret med danske præferencevægte.

De simple gennemsnit viser, at selvrapporteret livskvalitet generelt er højere end pårønderrapporteret og at forskellen øges i takt med sygdomsprogression. I en metaanalyse viser Landeiro et al. at dette er et generelt billede, når helbredsrelateret livskvalitet måles hos Alzheimers-patienter med EQ-5D, og at der er signifikant forskel på middelværdierne i alle stadier bortset fra MCI. Der nævnes forskellige mulige årsager: sygdommens tiltagende indvirkning på patienters evne til at vurdere egne evner; begrænset sygdomsspecifik validitet i EQ-5D; patienters tilvænning til sygdommen; stigende byrder på pårørende.

Livskvalitetsmålingerne i Clarity AD-studiet viser samme tendens, se Figur 13.



Figur 14. Gennemsnit for EQ-5D-5L-målinger i Clarity AD-studiet

For Moderat AD og Svær AD var der kun få eller ingen observationer af EQ-5D-data i Clarity AD-studiet. Nytteværdierne for disse stadier modelleres i stedet med udgangspunkt i estimer fra Landeiro et al., der viser pårørende-rapporteret livskvalitet. I Moderat AD opgøres nytteværdien som Let AD fra Clarity AD-studiet + forskellen mellem Let AD og Moderat AD ifølge Landeiro et al. Med samme tilgang opgøres nytteværdien for Svær AD som den beregnede nytteværdi for Moderat AD + forskellen mellem Moderat AD og Svær AD fra Landeiro et al.

Patienter med Moderat AD og Svær AD antages at opleve et yderligere særskilt fald i nytte, hvis de kommer på plejehjem. Nyttetallet baseres på estimer fra Farina et al., der viser et fald i pårørende-rapporteret livskvalitet på 0,13 (EQ-5D-3L) (95 % KI: -0,23; -0,03).



Samme studie viser intet fald i patienternes selvrapporterede livskvalitet ved flytning til plejehjem (koefficient=0,00; 95 % KI: (-0,12; 0,11). Det pårørenderapporterede fald i nytte indregnes additivt, som for Moderat AD og Svær AD, jf. ovenfor.

De estimerede nytteværdier i ansøgers analyse er vist i Tabel 15.

Tabel 15. Nytteværdier i ansøgers analyse

	Results [95% CI]	Reference
Lecanemab		
MCI	0,93 [0,93; 0,94]	Clarity AD-studiet (patientrapporteret)
Let AD	0,93 [0,92; 0,94]	Clarity AD-studiet (patientrapporteret)
Moderat AD	0,78*	Beregnet som Let AD + forskel mellem Let AD og Moderat AD i Landeiro et al. (pårørenderapporteret)
Svær AD	0,55*	Beregnet som Moderat AD + forskel mellem Moderat AD og Svær AD i Landeiro et al. (pårørenderapporteret)
Nuværende behandling		
MCI	0,92 [0,92; 0,93]	Clarity AD patientrapporteret
Let AD	0,92 [0,92; 0,93]	Clarity AD patientrapporteret
Moderat AD	0,77*	Forskel mellem let AD og moderat AD fra Landeiro et al., (2020) tillagt let AD nytteværdi fra Clarity AD
Svær AD	0,54*	Forskel mellem moderat AD og Svær AD fra Landeiro et al., 2020 tillagt moderat AD nytteværdi
Fald i nytte ved overgang til plejehjem		
Moderat AD og Svær AD	-0,13	Farina et al., 2020 (pårørenderapporteret). Tilskrives i hver cyklus patienterne er på plejehjem

Note: HRQoL er opgjort ved instrumentet EQ-5D-5L for MCI og Let AD. Fald i nytte ved plejehjem er baseret på EQ-5D-3L og engelske præferencevægte. Der er anvendt rent danske præferencevægte for MCI og Let AD-stadierne. For Moderat AD og Svær AD er præferencevægtene ukendte. I den sundhedsøkonomiske model aldersjusteres nytteværdierne i henhold til Medicinrådets metodevejledning.

* Det er ikke muligt at angive en usikkerhed på estimatet, da det er baseret på forskellige kilder.

3.3.2.1 Beregning af nyttefald i forbindelse med bivirkninger

Det antages i ansøgers analyse, at de behandlingsspecifikke nytteværdier afspejler evt. uønskede hændelser, hovedsageligt hjernelæsioner relateret til behandling med lecanemab, herunder ødem (ARIA-E) og mikrobldninger/hæmosiderinaflejringer (ARIA-H). Ansøger inkluderer på den baggrund ikke særskilte fald i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet som følge af uønskede hændelser. Dermed afspejler ansøgers analyse ikke nødvendigvis de midlertidige ændringer i livskvalitet patienterne evt. oplever i forbindelse med bivirkninger af behandlingen.



På forespørgsel fra Medicinrådet har ansøger dog indsendt estimater for infusionsrelaterede reaktioner og ARIA. Der er ikke identificeret data om nyttefald fra ARIA-hændelser, og ansøger har i stedet indsendt proxy-værdier. Nyttefaldet fra disse bivirkninger har negligerbar betydning for den sundhedsøkonomiske analyse ($<0,001$ QALY) og gennemgås derfor ikke yderligere.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet og nytteværdier

Analysen af helbredsrelateret livskvalitet fra Clarity AD-studiet er foretaget med Medicinrådets foretrukne instrument. Medicinrådet vurderer imidlertid, på linje med ansøger, at datagrundlaget i Clarity AD-studiet ikke er tilstrækkeligt til at beregne alle de påkrævede nytteværdier i den sundhedsøkonomiske model.

Behandlings- og stadiespecifikke nytteværdier

Den sundhedsøkonomiske model inkluderer fire overordnede helbredsstadier, hvoraf der kun foreligger tilstrækkelig information om helbredsrelateret livskvalitet for patienter i MCI og Let AD-stadierne fra Clarity AD-studiet.

Baseret på ansøgers MMRM-analyse af helbredsrelateret livskvalitet vurderer Medicinrådet, at der er belæg for at modellere en faldende livskvalitet i takt med sygdomsprogression. Der vurderes imidlertid ikke at være belæg for at modellere behandlingsspecifikke forskelle. Både EQ-5D og det sygdomsspecifikke instrument viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem behandlingsarmene på patientrapporteret livskvalitet ved 6- og 12 måneders opfølgning. Ved 18 måneders opfølgning er der en statistisk signifikant forskel på 1,8 point (CI: 0,31; 3,34) målt ved EQ-5D-5L-instrumentet. Målinger af pårønderrapporteret livskvalitet viser dog ikke en statistisk signifikant forskel ved 6- og 18 måneders opfølgning, men en signifikant forskel ved 12 måneders opfølgning. Der er således ikke entydigt forskel mellem armene, når både patient- og pårønderrapporteret helbredsrelateret livskvalitet inddrages. Samtidig overlapper konfidensintervallerne for de simple gennemsnit af EQ-5D-data ansøger anvender som nytteværdier. Medicinrådet finder ikke klinisk belæg for, at der skulle være forskel i livskvalitet som følge af behandlingen i sig selv – en evt. forskel mellem behandlingsarmene vurderes at være udtryk for forsinket sygdomsudvikling. På den baggrund anvender Medicinrådet stadiespecifikke nytteværdier i analysen.

I stadierne Moderat AD og Svær AD baserer ansøger nytteværdierne på pårønderrapporteret livskvalitet for patienterne fra Landeiro et al. Dette medfører en række usikkerheder, hvis betydning for den sundhedsøkonomiske analyse ikke kan kvantificeres.

For det første kan nytteværdierne i Landeiro et al. være indsamlet med både EQ-5D-3L- og EQ-5D-5L-instrumentet og præferencevægtene er ukendte. Dermed er de som udgangspunkt ikke nødvendigvis sammenlignelige.

For det andet indebærer den additive tilgang en implicit antagelse om, at forskellen i nytteværdi mellem stadierne er overførbart på tværs af Clarity AD-studiet og studierne i Landeiro et al. Det er ikke muligt at validere denne antagelse.



For det tredje er der ikke korrigeret for eventuelle forskelle i studiepopulationerne som alderssammensætning, komorbiditeter eller lignende, som kan have betydning for den helbredsrelaterede livskvalitet. Det er ikke dokumenteret, hvad forskelle mellem studiepopulationerne kan betyde for sammenligneligheden.

For det fjerde forhindrer denne tilgang at der kan udføres probabilistiske følsomhedsanalyser med den helbredsrelaterede livskvalitet, da konfidensintervallet for nytteværdierne er ukendt. På trods af stor usikkerhed om nytteværdiernes størrelse er det således ikke muligt at teste betydningen af usikkerheden for den sundhedsøkonomiske analyses resultater.

Ansøgers modellering af nytteværdier medfører således i sig selv en række strukturelle usikkerheder i tillæg til stikprøveusikkerheden. Ved at basere nytteværdier i MCI og Let-stadiet på rå gennemsnit af EQ-5D-data tages der ikke højde for individuelle forskelle mellem patienterne, korrelation mellem observationer på samme individ, tidsmæssige variationer eller manglende data. Det er heller ikke muligt at kontrollere for effekten af bivirkninger på livskvalitet, hvilket risikerer at påvirke nytteværdierne i et ukendt omfang. Den additive tilgang til modellering af nytteværdier i Moderat- og Svær-stadierne introducerer yderligere ukendt usikkerheder.

Ansøgers modellering af sygdomsprogression betyder, at den modellerede udvikling i helbredsrelateret livskvalitet kun i begrænset omfang forventes at afspejle den reelle udvikling. I den sundhedsøkonomiske model falder patienternes livskvalitet nøjagtigt ved progression til et værre sygdomsstadie, mens det i praksis vil være et gradvist fald. Dette udgør en usikkerhed, som ikke kan kvantificeres, både for validiteten i det indsamlede livskvalitetsdata og for den sundhedsøkonomiske model.

Ifølge Landeiro et al. er der tegn på, at patientrapporteret livskvalitet kan være overvurderet efter MCI-stadiet. Både de selvrapporterede vurderinger af livskvalitet hos alzheimers patienter og de pårørenderapporterede har metodiske problemstillinger og det er ikke muligt at afgøre, i hvilket stadie den selvrapporterede livskvalitet bliver mere usikker end den pårørenderapporterede. Samlet set vurderes den pårørenderapporterede livskvalitet at udgøre det mest hensigtsmæssige grundlag med det tilgængelige data. Det skyldes bl.a. at det ikke vurderes plausibelt at livskvaliteten er uændret ved progression fra MCI til Let AD, samt at livskvaliteten skulle være højere for personer med progredierende Alzheimers sygdom end for baggrundsbefolkningen, sådan som ansøgers værdier for patientrapporteret livskvalitet viser.

På den baggrund anvender Medicinrådet pårørenderapporteret livskvalitet fra Clarity AD-studiet som grundlag for nytteværdierne i MCI-Moderat AD. Som følge af manglende observationer anvendes ansøgers tilgang til at estimere nytteværdierne i Svær AD, se Tabel 16. Konsekvenserne af disse ændringer illustreres i en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers samlede antagelser om nytteværdier anvendes i stedet.



Tabel 16. Nytteværdier i Medicinrådets analyse

Stadie	Nytteværdi (95% CI)	Reference
MCI	0,90 (0,90; 0,91)	Clarity AD-studiet (påførenderapporteret)
Let AD	0,85 (0,84; 0,86)	Clarity AD-studiet (påførenderapporteret)
Moderat AD	0,74	Clarity AD-studiet (påførenderapporteret)
Svær AD	0,51	Beregnet som Moderat AD + forskel mellem Moderat AD og Svær AD i Landeiro et al. (påførenderapporteret)

Ændring i nytte ved overgang til plejehjem

Medicinrådet vurderer at der er stor variation i, hvordan det påvirker patienternes livskvalitet at blive flyttet på plejehjem. Nogle patienter vil opleve lavere livskvalitet i forbindelse med flytning, men på sigt have gavn af yderligere hjælp og omsorg på plejehjemmet. Samtidig kan der være andre patienter, der vil have sværere ved at finde sig til rette. På grund af patientgruppens heterogenitet i forhold til dette, inkluderer Medicinrådet ikke et fald i nytte for patienter, der flytter på plejehjem.

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger til hhv. sygdomsmonitorering og monitorering af lægemiddel, bivirkningsomkostninger, omkostninger til diagnostik samt patientomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Doseringen af lecanemab er baseret på Clarity AD-studiet, hvor patienterne modtog infusion med 10 mg/kg, hver anden uge. Det antages, at det ikke er muligt at dele hætteglas, og dermed at der vil være spild forbundet med administrationen af lecanemab.

Den gennemsnitlige omkostning pr. administration af lecanemab er [REDACTED] kr. (SAIP, år 1). Dosis er vægtbaseret og lægemiddelforbruget estimeres på baggrund af vægtfordelingen for patienterne i Clarity AD-studiet, se Tabel 17.

I den sundhedsøkonomiske model antages det at 5 % af doserne ikke administreres, svarende til i Clarity AD-studiet, hvilket reducerer omkostningerne til lecanemab tilsvarende. Lægemiddelomkostningerne til en gennemsnitlig dosis lecanemab er således [REDACTED] kr. (SAIP, år 1).



Tabel 17. Fordeling af patientvægt i Clarity AD-studiet og tilhørende hætteglas

Vægtinterval	Frekvens, (%) N=326	Antal hætteglas (200mg)	Antal hætteglas (500mg)
<40	■	0	1
40 – 50	■	0	1
50 – 60	■	1	1
60 – 70	■	1	1
70 – 80	■	0	2
80 – 90	■	0	2
90 – 100	■	0	2
100 - 110	■	1	2
110 - 120	■	1	2
120 - 130	■	0	3
130 - 140	■	0	3
140+	■	0	3

Til at estimere den gennemsnitlige behandlingslængde anvender ansøger *time to discontinuation* (TTD) fra Clarity AD-studiet, som ekstrapoleres over analysens tidshorisont med en konstant rate, se afsnit 3.2. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed i ansøgers analyse er 3,2 år.

Der indgår udover omkostninger til lecanemab også omkostninger til symptombehandling med memantin, donepezil, rivastigmin, galantamin i begge behandlingsarme til alle patienter. I dansk praksis anvendes donepezil og rivastigmin. Omkostningerne hertil er forholdsvis små og gennemgås ikke yderligere.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se

Tabel 18.

■
■
■
■
■
■



Tabel 18. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (juni, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Paknings- størrelse	AIP	SAIP	Kilde
Lecanemab	200 mg	1 stk.	2.314	■	Ansøger
	500 mg	1 stk.	4.590	■	Ansøger

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af lecanemab på hospitalet hver anden uge, svarende til 2,17 gange pr. modelcyklus.

Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med en administration anvender ansøger en DRG-takst på 2.012 kr. (DRG 2025: 01MA98, MDC01 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år).

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration. Det vurderes således ikke nødvendigt, at der afsættes ekstra ressourcer i forbindelse med infusion, sammenlignet med andre infusionsbehandlinger. Det bemærkes dog, at det vil være vigtigt for patienterne, at der er tilgængeligt personale, som kan yde omsorg i forbindelse med behandlingen.

3.4.3 Omkostninger til sygdomshåndtering

Ansøger anvender et svensk registerbaseret kohortestudie af Aye et al. fra 2024 til at estimere de generelle direkte sundhedsudgifter ved ambulante besøg og indlæggelser samt de ikke-medicinske omkostninger til plejehjem, hjemmepleje og øvrig pleje relateret til AD i de forskellige helbredsstadier. Der er således inkluderet månedlige omkostninger for hvert stadie og særskilt for patienter på plejehjem, se Tabel 19.

Omkostningerne fra studiet, opgjort i svenske kroner i 2021, er købekraftskorrigeret vha. af en PPP-faktor for sundhedsudgifter og fremskrevet til danske 2024-priser vha. nettoprisindekset fra regnet energi.

Tabel 19. Månedlige omkostninger til sygdomshåndtering

Stadie	Omkostning
Ikke-medicinske omkostninger	
Hjemmeboende	
MCI	723
Let AD	4.051
Moderat AD	8.708
Svær AD	20.144
På plejehjem	



Stadie	Omkostning
MCI	-
Let AD	61.974
Moderat AD	61.974
Svær AD	61.974
Direkte sundhedsudgifter	
Hjemmeboende	
MCI	2.181
Let AD	1.978
Moderat AD	1.826
Svær AD	2.207
På plejehjem	
MCI	-
Let AD	1.880
Moderat AD	1.710
Svær AD	2.031

Medicinrådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering. Det bemærkes, at omkostningerne er baseret på svensk data, som kan adskille sig fra de faktiske omkostninger i Danmark.

3.4.4 Omkostninger til monitorering af behandlingen

Patienter i behandling med lecanemab skal løbende monitoreres jf. SmPC for lecanemab. I analysen er der inkluderet omkostninger til fem MR-scanninger i løbet af det første år med behandling og én scanning i hvert af de efterfølgende år. Til at estimere omkostningen anvender ansøger en DRG-takst på 2.701 kr. (DRG 2025: 30PR02 MR-scanning, kompliceret). Det svarer til en månedlig omkostning pr. patient på 1.125 kr. det første år og 225 kr. hvert af de efterfølgende år.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til monitorering af behandlingen

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering af behandlingen med lecanemab.



3.4.5 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med håndtering af tre typer bivirkninger ved behandling med lecanemab: asymptomatisk og symptomatisk ARIA-E og ARIA-H samt infusionsrelaterede bivirkninger, se Tabel 20.

Frekvenserne er baseret på Clarity AD-studiet.

Tabel 20. Håndtering af uønskede hændelser i den sundhedsøkonomiske model

Uønsket hændelse	Sværhedsgrad	Frekvens		Håndtering
		Lecanemab	SoC	
Infusion relateret reaktion	Grad 1	8,2%	4,2%	Ingen
	Grad 2	16,2%	2,9%	Oral cetirizin-hydrochlorid 10 mg, gentaget en gang dagligt, indtil symptomerne er fuldstændigt væk Paracetamol 500-1000 mg, gentaget hver 6. time, indtil symptomerne er fuldstændigt væk Forventes at forsvinde på mindre end 24 timer – men i praksis sandsynligvis kun cirka 2-4 timer.
	Grad 3+	0,9%	0%	Oral dexamethason (0,75 mg/dag i 2-3 dage) eller oral methylprednisolon (80 mg to gange dagligt i 2-3 dage). Forebyggende oral cetirizin hydrochlorid 10 mg og oral paracetamol 650 mg-1.000 mg 30 minutter før næste infusion, indtil patienten forbliver asymptomatisk både i klinikken og derhjemme efter 2-4 infusioner.
	Let	3,6%	0,9%	1 neurologisk konsultation 1 MR-scanning
	Moderat	3,6%	0,4%	1 neurologisk konsultation 1,5 MR-scanning
	Svær	0,1%	0,0%	2 neurologisk konsultation 2,5 MR-scanning
ARIA-E Asymptomatisk	Let	0,8%	0,0%	1 neurologisk konsultation 2 MR-scanning
	Moderat	0,7%	0,0%	1 neurologisk konsultation 2 MR-scanning
	Svær	0,1%	0,0%	1 neurologisk konsultation 2 MR-scanning
ARIA-E symptomatisk	Let	0,8%	0,0%	1 neurologisk konsultation 2 MR-scanning
	Moderat	0,7%	0,0%	1 neurologisk konsultation 2 MR-scanning
	Svær	0,1%	0,0%	1 neurologisk konsultation 2 MR-scanning



Uønsket hændelse	Sværhedsgrad	Frekvens	Håndtering	
		Lecanemab	SoC	
ARIA-H	Asymptomatic	Let	9,9%	0,8 indlæggelser
				1 neurologisk konsultation
				1 MR-scanning
	Moderat	1,6%	0,1%	1 neurologisk konsultation
				1,5 MR-scanning
	Svær	1,7%	0,4%	1,5 neurologisk konsultation 2 MR-scanning
ARIA-H	Symptomatisk	Let	0,3%	0,0%
				1 neurologisk konsultation
				1 MR-scanning
	Moderat	0,1%	0,1%	1,5 neurologisk konsultation
				1,5 MR-scanning
	Svær	0,1%	0,0%	1,5 neurologisk konsultation 2 MR-scanning
				0,8 indlæggelser

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

Det bemærkes, at der kun indgår omkostninger til udredning og håndtering af ARIA-hændelser svarende til de frekvenser, der blev fundet i Clarity AD-studiet. I praksis vil der skulle foretages flere MR-scanninger, da patienter med symptomer på ARIA, såsom hovedpine, vil skulle scannes. Medicinerådet har forespurgt ansøger om oplysninger om antallet af scanninger som følge af symptomer på bivirkninger, men uden fund af ARIA, hvilket ikke er blevet imødekommet. Det er derfor ikke muligt at indregne de ekstra MR-scanninger, som vil blive udført i praksis som følge af symptomer på bivirkninger. Medicinerådet vurderer, at omkostningerne til MR-scanninger i forbindelse med udredning af symptomer på bivirkninger er undervurderet i analysen.

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet samt omkostninger, der afspejler patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid i forbindelse med behandlingen, se Tabel 21.



Tabel 21. Antagelser vedr. patienternes tidsforbrug

Aktivitet	Tidsforbrug
IV administration	Antaget 1 time for infusion + 30 minutter for observation efterfølgende samt tur til og fra hospital (2 timer total)
Monitoreringsbesøg (MR-scanning)	
Diagnostisk test	
ARIA-indlæggelse	Antaget at være op til 6 dage og 12 timers vågentid pr. dag
Besøg ved praktiserende læge	Antaget 0,5 timer

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 kr. pr. time og transportomkostninger på 140 kr. pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger svarende til pårørendes evt. tidsforbrug i forbindelse med patienternes behandling i deres analyse.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender i ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

Medicinrådet vurderer, på baggrund af erfaring fra dansk klinisk praksis, at omkring 50 % af patienterne vil have en pårørende med ved besøg på hospitalet. Derudover vurderes det at alle patienter vil have en pårørende med til konsultationer i forbindelse med kognitive test. Der indgår ikke særskilte omkostninger i modellen svarende til patienters og pårørendes tidsforbrug ved kognitive test, og dette er ikke indregnet.

3.4.7 Omkostninger til diagnostiske test

Der inkluderes omkostninger til diagnostiske test før opstart af behandlingen: MR-scanning samt en genetisk test for at fastslå ApoE ε4-status.

Ansøger antager, at kandidaterne til behandlingen gennemgår en biomarkørtest, bestående af enten en lumbalpunktur eller en PET-scanning. Omkostningerne er baseret på DRG-takster for lumbalpunkturen på 5.493 kr. og for PET-scanningen på 5.287 kr. Ansøger antager, at 90 % får lumbalpunktur og 10 % PET-scanning.

Den genetiske test antages at blive udført på alle potentielle patienter i lecanemab-armen, inkl. de 15,3 % ApoE ε4 homozygote.

Da den genetiske test ikke anvendes rutinemæssigt i klinisk praksis, har ansøger anvendt en enhedsomkostning fra ThermoFisher Scientific på 1.605 kr. Enhedsomkostningen for testen er tillagt en udgift til en speciallægekonsultation på 822 kr. Ansøger har derudover antaget, at 50 % af de testede patienter også modtager genetisk rådgivning, hvilket er prissat som en speciallægekonsultation.



Medicinrådets vurdering af omkostninger til diagnostisk test

I praksis vil det være nødvendigt at udføre en række test, for at finde frem til de patienter, som kan være kandidater til behandlingen. Det er derfor ikke tilstrækkeligt kun at inkludere test til de patienter, der modtager behandlingen, idet en del henviste patienter formodes at vise kontraindikationer i forbindelse med test. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til denne udredning. Det vil i praksis være en forudsætning for anvendelse af behandlingen, at disse diagnostiske tests foretages.

Medicinrådet vurderer, at der vil være ca. 650 patienter, som er kandidater til behandlingen efter en række diagnostiske test på baggrund af et estimat for patientantal, se afsnit 1.2.2.

Beregningen af antal diagnostiske test tager skønsmæssigt højde for, at en del patienter allerede vil have de påkrævede MR-scanninger henvisning, samt at der kan vise sig kontraindikationer ved de diagnostiske test. Det antages, at alle med Alzheimers har påvist amyloid-patologi, hvorfor der ikke tilskrives omkostninger til lumbalpunktur, se Tabel 22.

Tabel 22. Beregning af antal diagnostiske test

Note		
Patientgrundlag	2.490	Antal patienter med Alzheimers
10 % i antikoagulationsbehandling	- 249	
15 % har kontraindikationer til MR-scanning	- 373	Medicinrådet anslår, at 15 pct. har kontraindikationer til MR-scanning
Korrektion for dobbelttælling	+ 37	Der antages at være et overlap mellem de to ovenstående grupper
Patienter, der allerede har MR-scanning i dag	- 446	Medicinrådet anslår at 20 % og 25 % af pt. med hhv. MCI og Let AD har en gyldig MR-scanning
Ikke-scannet patientbase	1.459	
50% ønsker ikke behandling	- 952	Medicinrådet antager, at 50 % ikke ønsker behandling med lecanemab.
Patienter til MR-scanning ift. lecanemab egnethed	729	Anslået antal MR-scanninger, der udføres ifm. diagnostik
20 pct. pga. kontraindikationer fundet ved MR-scanning	- 190	Medicinrådet anslår, at 20 % af MR-scanningerne viser kontraindikationer for lecanemab
Potentielle kandidater til ApoE4-test	762	Anslået antal ApoE4-test pba. resultater fra lumbalpunktur
15 % af tests viser ApoE4 homozygote	- 114	ApoE4 homozygote er ikke kandidater
Patienter i behandling med lecanemab	648	



Note	
Antal test udført pr. patient i behandling i Medicinrådets analyse	
MR-scanning	1,13
Lumbalpunktur	0
ApoE4-test	1,18

Scanningskapacitet ved behandling med lecanemab

Behandling med lecanemab medfører en betydelig stigning i antal MR-scanninger. Fem år efter en evt. indførelse indebærer modellen under de beskrevne antagelser, at der vil være behov for knap 4.800 flere MR-scanninger, se Tabel 23. Hertil kommer yderligere scanninger i forbindelse med afklaring af bivirkninger af behandlingen, som ikke er inkluderet i beregningen. Den sundhedsøkonomiske analyse omfatter ikke en vurdering af tilgængelig kapacitet eller omfanget af det kapacitetspres en evt. ibrugtagning af lecanemab vil medføre.

Tabel 23. MR-scanninger ifm. diagnostik og monitorering ved anbefaling af lecanemab

	Kalenderår 1	Kalenderår 2	Kalenderår 3	Kalenderår 4	Kalenderår 5
Behandlingsår 1	3.566	3.566	3.566	3.566	3.566
Behandlingsår 2		457	457	457	457
Behandlingsår 3			341	341	341
Behandlingsår 4				238	238
Behandlingsår 5					163
Nye scanninger	3.566	4.023	4.364	4.602	4.765

Note: Beregningen er baseret på det forventede patienttal. Antal scanninger er opgjort som det forventede antal scanninger i forbindelse med diagnostik samt de påkrævede løbende monitoreringsscanninger, der er angivet i produktresuméet for lecanemab. Beregningen tager højde for løbende behandlingsophør.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 24.



Tabel 24. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Diskontering	Diskontering pr. cyklus	Diskontering pr. år	Afsnit 3.1
Behandlingsstop ved flytning til plejehjem	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.2
Transition fra MCI og Let AD direkte til Svær AD for lecanemab	Ingen transition inden 18 måneder, reduceret transition efter 18 måneder	Ens risiko for transition i lecanemab- og placeboarm	Afsnit 3.2
Vedvarende effekt efter progression til moderat AD og svær AD og ophør af behandling	75 % effekt	Ingen vedvarende effekt	Afsnit 3.2
Vedvarende effekt efter <i>all-cause</i> behandlingsophør	Vedvarende effekt	Ingen vedvarende effekt	Afsnit 3.2
Modellering af <i>all-cause</i> behandlingsophør	Baseret på 18 måneders data fra Clarity AD-studiet	Baseret på 48 måneders data fra Clarity OLE.	Afsnit 3.2
Behandlingsophør ved flytning til plejehjem	Behandlingsophør	Fortsat behandling	Afsnit 3.2
Dødelighed i MCI-stadiet	Lavere dødelighed for MCI-patienter end kognitivt normal befolkning	Dødelighed på niveau med kognitivt normal befolkning	Afsnit 3.2
Risiko for plejehjem i Let-stadiet	Positiv risiko baseret på britisk studie	Ingen risiko baseret på dansk praksis	Afsnit 3.2
Nytteværdier	Behandlingsspecifikke nytteværdier	Stadiespecifikke nytteværdier	Afsnit 3.3
Kilde til helbredsrelateret livskvalitet	Patientrapporteret i MCI og Let AD, Pårørenderapporteret i Moderat AD og Svær AD	Pårørenderapporteret i alle stadier	Afsnit 3.3
Nytte ved ophold på plejehjem	Nyttefald ved flytning	Uændret nytte	Afsnit 3.3
Pårørendes deltagelse ved hospitalsbesøg	Ingen deltagelse fra pårørende	Halvdelen af patienterne medtager en pårørende.	Afsnit 3.4
Patienttal og diagnostiske test	Baseret på DanDem 2023	Baseret på DanDem 2024	Se afsnit om budgetkonsekvenser
Medicinpriser	AIP	SAIP	



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Genetisk rådgivning til patienter	Inklusiv	Eksklusiv	

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til at være ■■■ QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. ■■■ kr. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. ■■■ kr.

Den væsentligste usikkerhed ved analysen er antagelsen om, at effekten af lecanemab ophører ved behandlingsophør og dermed, at der ikke er nogen gradvist aftagende effekt. Der er ikke god evidens for effekten udover de 18 måneder Clarity AD-studiet varer.

Hovedparten af sundhedsgevinsten er drevet af, at patienter, der behandles med lecanemab forventes at have en bedre overlevelse. Det hænger sammen med, at behandlingen med lecanemab estimeres at give ca. otte måneder længere i MCI-stadiet, omtrent samme tid i Let- og Moderat-stadiet og ca. to måneder kortere tid i Svær AD-stadiet. Patienterne i SoC-armen progredierer altså hurtigere til de sene stadier. Der er en øget dødelighed også i de tidlige stadier af Alzheimers, og derfor når færre patienter i lecanemab-armen at progredierte til stadiet svær AD inden død. Samlet set øges overlevelsen med ca. 5 måneder i Medicinrådets analyse (udiskonteret). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed estimeres til 3,3 år. Da livskvaliteten er lavere i de senere stadier af Alzheimers, og behandlingen forlænger varigheden af MCI-stadiet, indebærer behandlingen også en gevinst i form af lidt højere livskvalitet/nytte, svarende til under ■■■ QALY.

De inkrementelle omkostninger ved behandlingen udgøres hovedsageligt af lægemiddelomkostninger og administrationsomkostninger, se Tabel 25.

Omkostningerne til sygdomsmonitorering er lavere i lecanemab-armen end i SoC-armen. Det hænger sammen med, at patienterne i lecanemab-armen i mindre grad befinder sig i Svær AD-stadiet, hvor der er højere omkostninger til sygdomsmonitorering.

Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. ■■■ kr., hvilket resulterer i en ICER på ca. 2,1 mio. kr. pr. vundet QALY, se Tabel 25.



Tabel 25. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Lecanemab	SoC	Forskell
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	161.322	-	161.322
Bivirkningsomkostninger	981	317	664
Omkostninger til sygdomsmonitorering	■	■	■
Omkostninger til monitorering af lecanemab	17.039	-	17.039
Omkostninger til diagnose og test	5.907	-	5.907
Patientomkostninger	62.222	1	62.221
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	■	■	■
Totale QALY	■	■	■
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår			
		Beregnet m. AIP: ■ kr.	
		Beregnet m. SAIP: ■ kr.	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			
		Beregnet m. AIP: 2,074 mio. kr.	
		Beregnet m. SAIP: ■ kr.	

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer en række følsomhedsanalyser herunder. Resultaterne er også vist i Tabel 26.

Antagelsen om effektvarighed efter behandlingsophør er væsentlig for analysens resultat. Hvis der indføres en tidsbaseret stopregel på to år og det samtidig antages, at effekten af lecanemab aftager gradvist efter behandlingsophør over fire år, reduceres omkostningerne til lægemidlet, administration og patienternes tidsomkostninger. Samtidig er QALY-gevinsten omtrent uændret pga. antagelsen om vedvarende effekt. Det bemærkes, at denne følsomhedsanalyse bygger på et optimistisk skøn for vedvarende effekt, hvilket der ikke er klinisk dokumentation for.

En tidsbaseret stopregel på to år alene påvirker både QALY-gevinst og omkostninger negativt. Den gennemsnitlige behandlingstid omtrent halveres sammen med lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger og tids- og transportomkostninger. Samlet set reduceres ICER'en væsentligt.



Antagelser om udviklingen i helbredsrelateret livskvalitet mellem sygdomsstadierne er ligeledes væsentlige for analysens resultat. I Medicinrådets analyse anvendes så vidt muligt nytteværdier baseret på pårørendes vurderinger af livskvalitet hos Alzheimers patienterne og der antages ikke at være et særskilt nyttetab forbundet med at flytte på plejehjem for patienter, som er progredieret til moderat og svær AD. Ansøgers samlede antagelser om nytteværdier, dvs. en blanding af patientrapporteret og pårørenderapporteret nytte samt lavere nytte ved plejehjem, resulterer i en højere estimeret QALY-gevinst og dermed lavere ICER.

Brug af en alternativ hazardratio baseret på studiedata uden imputering implicerer en lidt bedre effekt af lecanemab og reducerer dermed ICER.

Betydningen af tidspunktet for overgangen fra studiedata til naturhistorisk udvikling gange en hazardratio er forholdsvis lille.

En følsomhedsanalyse indikerer, at hvis en større andel af patienterne befandt sig i Let AD-stadiet ved behandlingsstart, svarende til at patienterne var ligeligt fordelt mellem MCI og Let AD, ville det reducere ICER'en.

To yderligere følsomhedsanalyser om administrationsform og -frekvens viser, at IV-administrationen af lecanemab hver anden uge er forbundet med forholdsvis høje omkostninger. Hvis det antages, at patienter, der har været i behandling mere end 18 måneder, kan overgå til administration hver fjerde uge, reduceres ICER'en væsentligt. Det samme gælder, hvis behandlingen kan gives subkutan i hjemmet, evt. med assistance fra hjemmesygepleje.



Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, kr.

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			■	■	■
Behandlingseffekt	Effekt modelleres med HR på naturhistorisk udvikling (Potashman) fra start	Usikkerhed om af overgang fra studiedata til HR på naturhistorisk udvikling	■	■	■
Hazardratio	Hazardratioen efter 18 måneder baseres på ikke-imputeret data	Usikkerhed om betydningen af frafald og imputering	■	■	■
Behandlingseffekt og stopregel	Stopregel efter to års behandling og gradvist aftagende effekt fra behandlingsophør indtil fire år	Usikkerhed om vedvarende effekt	■	■	■
Stopregel	Stopregel efter to års behandling	Usikkerhed om brug af tidsbaseret stopregel	■	■	■
Nytteværdier	Ansøgers antagelser om nytteværdier	Usikkerhed om måling af helbredsrelateret livskvalitet	■	■	■
Vedligeholdelsesbehandling	Vedligeholdelsesbehandling hver 4. uge efter 18 måneder	Afspejler en situation, hvor vedligeholdelsesbehandling kræver færre ressourcer.	■	■	■
Administrationsform	Subkutan administration inkl. hjemmesygepleje (30 min. sygepleje, 10 min. patienttid)	Afspejler betydningen af omkostninger i forbindelse med IV-administration.	■	■	■
Fordeling af patienters sygdomsstadie	50 % MCI og 50 % Let AD	Afspejler en situation, hvor patienter diagnosticeres senere	■	■	■

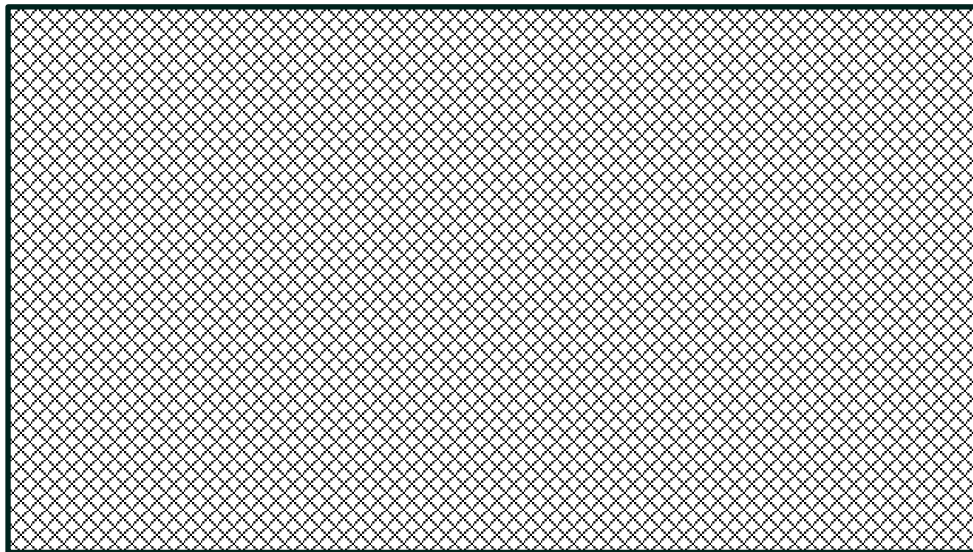


Probabilistisk følsomhedsanalyse

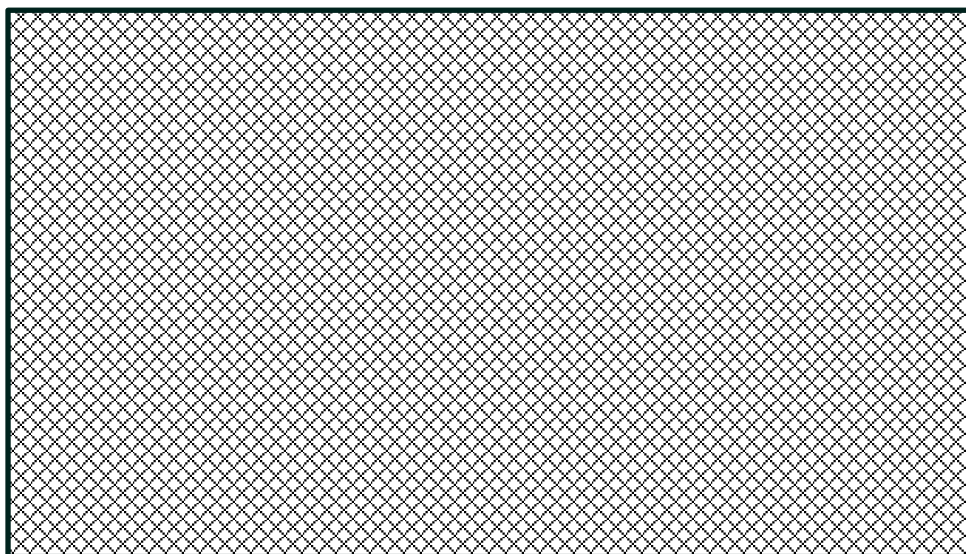
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 14. Figur 15 præsenterer sandsynligheden for at lecanemab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i i PSA'en.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke de strukturelle usikkerheder som er nævnt i de øvrige afsnit. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.



Figur 15. Probabilistisk følsomhedsanalyse



Figur 16. Forhold ml. betalingsvillighed og sandsynlighed for, at lecanemab er omkostningseffektiv

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har estimeret antallet af patienter på baggrund af data fra Dansk Klinisk Kvalitetsdatabase for Demens (DanDem) i 2023. Medicinrådets analyse tager udgangspunkt i DanDem 2024, se afsnit 1.2.2.

Medicinrådet vurderer, at der vil være ca. 650 patienter årligt som vil kunne starte i behandling med lecanemab, hvis det bliver anbefalet, jf. afsnit 3.4.7. Der vil derudover forventeligt være et mindre antal nuværende patienter, som kan være kandidater til behandlingen. Fordelingen af patienter i MCI og Let AD følger fordelingen i den sundhedsøkonomiske model.

Det er usikkert, om et nyt behandlingsalternativ som lecanemab, kan medføre, at flere patienter vil blive henvist til hukommelsesklinikkerne, og at der derfor vil være et højere patientantal. I så fald vil udgifterne til diagnostiske test være højere, da flere formentlig ikke vil have de diagnostiske test i forvejen. Konsekvenserne af et højere patientantal, under forudsætning af samme omfang af diagnostiske test, belyses i en følsomhedsanalyse, hvor patienttallet øges med 50 %.



Tabel 27. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Lecanemab	■	■	■	■	■
SoC	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Lecanemab	0	0	0	0	0
SoC	■	■	■	■	■

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer at anvendelse af lecanemab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ kr. i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 28.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 412 mio. kr. i år 5.

Budgetkonsekvenserne vil afhænge af, hvor mange patienter, der kan diagnosticeres og opstartes på behandling under den eksisterende kapacitet på hukommelsesklinikkerne og hospitalerne. Budgetkonsekvensanalysen forudsætter bl.a. at der vil være tilstrækkelig scanningskapacitet til at gennemføre diagnostik og monitorering af behandlingen. I det femte år efter en evt. anbefaling vil scanningsbehovet være ca. 4.800 ekstra MR-scanninger (se afsnit 3.4.7 om scanningskapacitet).

Analysen inkluderer ikke omkostninger forbundet med implementering, kapacitetsudvidelse eller eventuelle organisatoriske ændringer i forbindelse med håndteringen af behandlingen. Der er heller ikke taget højde for, at der kan komme flere konsultationer i almen praksis.

Tabel 28. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. kr., ikke-diskonteret

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



4.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen

Ved samme antagelser som i Medicinrådets hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men med 50 % flere patienter, vil omkostningerne i år 5 være ca. [redacted] kr., se Tabel 29.

Der er ikke taget højde for, at der kan komme flere konsultationer i almen praksis.

Tabel 29. Totale budgetkonsekvenser ved 50 % flere patienter, mio. kr., ikke-diskonteret

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



5. Referencer

1. Symptomer og forløb ved Alzheimers sygdom | Nationalt Videnscenter for Demens [internet]. 2025 [citeret 27. juni 2025]. Tilgængelig fra: <https://videnscenterfordemens.dk/da/symptomer-og-forloeb-ved-alzheimers-sygdom>
2. Nationalt videnscenter for demens. Behandling af Alzheimers sygdom | Nationalt Videnscenter for Demens [internet]. 2023 [citeret 1. juli 2025]. Tilgængelig fra: <https://videnscenterfordemens.dk/da/behandling-af-alzheimers-sygdom>
3. European Medicines Agency (EMA). Leqembi - EPAR - Public assessment report. EMA/CHMP/573107/2024.
4. Stapelfeldt CM, Løngaard K. Dansk Klinisk Kvalitetsdatabase for Demens (DanDem), National Årsrapport 2024. Sundhedsvæsenets kvalitetsinstitut;
5. McDade E, Cummings JL, Dhadda S, Swanson CJ, Reyderman L, Kanekiyo M, et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alz Res Therapy*. 2022;14(1):191.
6. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2021;397(10284):1577–90.
7. Landeiro F, Mughal S, Walsh K, Nye E, Morton J, Williams H, et al. Health-related quality of life in people with predementia Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or dementia measured with preference-based instruments: a systematic literature review. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):154.
8. Hvem er de pårørende i Danmark? | Danske Patienter [internet]. 2025 [citeret 29. oktober 2025]. Tilgængelig fra: <https://danskepatienter.dk/publikationer/hvem-er-de-paaroerende-i-danmark>
9. Mild cognitive impairment (MCI) | Nationalt Videnscenter for Demens [internet]. 2025 [citeret 1. juli 2025]. Tilgængelig fra: <https://videnscenterfordemens.dk/da/mild-cognitive-impairment-mci>
10. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3):270–9.



11. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr. CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3):263–9.
12. Diagnosekriterier for demens | Nationalt Videnscenter for Demens [internet]. 2021 [citeret 1. juli 2025]. Tilgængelig fra: <https://videnscenterfordemens.dk/da/diagnosekriterier-demens>
13. NIA-AA diagnosekriterier for Alzheimers sygdom | Nationalt Videnscenter for Demens [internet]. 2022 [citeret 19. juni 2025]. Tilgængelig fra: <https://videnscenterfordemens.dk/da/nia-aa-diagnosekriterier-alzheimers-sygdom>
14. Rhodius-Meester HFM, Tijms BM, Lemstra AW, Prins ND, Pijnenburg YAL, Bouwman F, et al. Survival in memory clinic cohort is short, even in young-onset dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(6):726–8.
15. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, Handels R, Bos I, van der Flier WM, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimer's & Dementia*. 2019;15(7):888–98.
16. Fordelingen af de hyppigste demenssygdomme | Nationalt Videnscenter for Demens [internet]. 2025 [citeret 2. juli 2025]. Tilgængelig fra: <https://videnscenterfordemens.dk/da/fordelingen-af-de-hyppigste-demenssygdomme>
17. Udvalgte kroniske sygdomme og svære psykiske lidelser [internet]. [citeret 2. juli 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.esundhed.dk/Emner/Operationer-og-diagnoser/Udvalgte-kroniske-sygdomme-og-svaere-psykiske-lidelser>
18. Pittock RR, Aakre JA, Castillo AM, Ramanan VK, Kremers WK, Jack CR, et al. Eligibility for Anti-Amyloid Treatment in a Population-Based Study of Cognitive Aging. *Neurology*. 2023;101(19):e1837–49.
19. Claus JJ, vom Hofe I, van Ijlzinga Veenstra A, Licher S, Seelaar H, de Jong FJ, et al. Generalizability of trial criteria on amyloid-lowering therapy against Alzheimer's disease to individuals with mild cognitive impairment or early Alzheimer's disease in the general population. *Eur J Epidemiol*. 2025;40(3):327–37.
20. European Medicines Agency (EMA). Leqembi - produktresumé.



21. European Medicines Agency (EMA). Annex related to the Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the member states. 2025 maj.
22. European Medicines Agency (EMA). Leqembi - EPAR - Risk Management Plan. 2025 maj.
23. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2006(1):CD005593.
24. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2023;388(1):9–21.
25. Cohen S, van Dyck CH, Gee M, Doherty T, Kanekiyo M, Dhadda S, et al. Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease. 2023;10(4):771–7.
26. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(9):CD009132.
27. Clinical Dementia Rating (CDR) | Nationalt Videnscenter for Demens [internet]. 2022 [citeret 4. juli 2025]. Tilgængelig fra: <https://videnscenterfordemens.dk/da/clinical-dementia-rating-cdr>
28. O'Bryant SE. Staging Dementia Using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores: A Texas Alzheimer's Research Consortium Study. Arch Neurol. 2008;65(8):1091.
29. Muir RT, Hill MD, Black SE, Smith EE. Minimal clinically important difference in Alzheimer's disease: Rapid review. Alzheimer's & Dementia. 2024;20(5):3352–63.
30. Pedrosa H, De Sa A, Guerreiro M, Maroco J, Simoes MR, Galasko D, et al. Functional evaluation distinguishes MCI patients from healthy elderly people — The ADCS/MCI/ADL scale. The Journal of nutrition, health and aging. 2010;14(8):703–9.
31. Potashman M, Pang M, Tahir M, Shahraz S, Dichter S, Perneczky R, et al. Psychometric properties of the Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment (ADCS-MCI-ADL) scale: a post hoc analysis of the ADCS ADC-008 trial. BMC Geriatr. 2023;23(1):124.



32. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, Benzinger T, Devous MD, Jagust W, et al. The Centiloid Project: Standardizing Quantitative Amyloid Plaque Estimation by PET. *Alzheimers Dement*. 2015;11(1):1-15.e4.
33. (PDF) Quality of Life in Alzheimer's disease: Patient and Caregiver Reports. ResearchGate [internet]. [citeret 4. juli 2025]; Tilgængelig fra: https://www.researchgate.net/publication/232417911_Quality_of_Life_in_Alzheimer's_disease_Patient_and_Caregiver_Reports
34. Quality of life in Alzheimer's Disease (QoL-AD) | Nationalt Videnscenter for Demens [internet]. 2022 [citeret 4. juli 2025]. Tilgængelig fra: <https://videnscenterfordemens.dk/da/quality-life-alzheimers-disease-qol-ad>
35. Ait Ougijj A, Achbani A, Chigr F. Cross-Cultural Adaptation and Psychometric Validation of the Moroccan Dialect Version of the Zarit Scale of Dementia Caregivers' Burden. *ELECTRON J GEN MED*. 2022;19(3):em374.
36. Loureiro JC, Pais MV, Stella F, Radanovic M, Teixeira AL, Forlenza OV, et al. Passive anti-amyloid immunotherapy for Alzheimer's disease. *Current Opinion in Psychiatry*. 2020;33(3):284.
37. Potashman M, Buessing M, Levitchi Benea M, Cummings J, Borson S, Pemberton-Ross P, et al. Estimating Progression Rates Across the Spectrum of Alzheimer's Disease for Amyloid-Positive Individuals Using National Alzheimer's Coordinating Center Data. *Neurol Ther*. 2021;10(2):941-53.
38. Potashman M, Buessing M, Levitchi Benea M, Cummings J, Borson S, Pemberton-Ross P, et al. Estimating Progression Rates Across the Spectrum of Alzheimer's Disease for Amyloid-Positive Individuals Using National Alzheimer's Coordinating Center Data. *Neurol Ther*. 2021;10(2):941-53.
39. Crowell V, Reyes A, Zhou SQ, Vassilaki M, Gsteiger S, Gustavsson A. Disease severity and mortality in Alzheimer's disease: an analysis using the U.S. National Alzheimer's Coordinating Center Uniform Data Set. *BMC Neurology*. 2023;23(1):302.
40. Knapp M, Chua K-C, Broadbent M, Chang C-K, Fernandez J-L, Milea D, et al. Predictors of care home and hospital admissions and their costs for older people with Alzheimer's disease: findings from a large London case register. *BMJ Open*. 2016;6(11):e013591.



41. Farina N, King D, Burgon C, Berwald S, Bustard E, Feeney Y, et al. Disease severity accounts for minimal variance of quality of life in people with dementia and their carers: analyses of cross-sectional data from the MODEM study. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):232.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende Alzheimers sygdom	
Formand	Indstillet af
Karsten Vestergård <i>Ledende overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Neurologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Jakob Blicher <i>Professor, overlæge</i>	Region Nordjylland
Hanne Gottrup (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
My Malmberg <i>Speciallæge</i>	Region Syddanmark
Jacob Hejmdal Gren <i>Cheflæge</i>	Region Sjælland
Lise Salem <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Kjeld Andersen <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Psykiatrisk Selskab
Stig Ejdrup Andersen <i>Ledende overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Steen Gregers Hasselbalch <i>Professor, overlæge</i>	Inviteret af formanden
Britta Pedersen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Geriatri
Lene Hvidkjær <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Birgitte Vølund <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	17. december 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Participant flow

Figur 17. Figuren viser andelen af patienter, som blev inkluderet i studiet efter screening samt andelen af patienter som hhv. gennemførte eller udgik fra studiet i studieperioden. Tallene er baseret på alle screenede og inkluderede patienter uanset ApoE ε4-status [3].

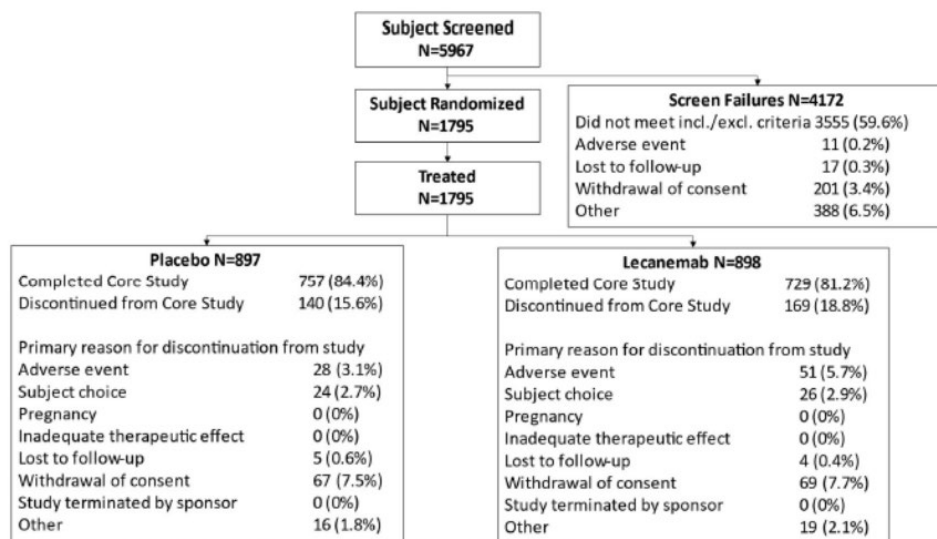
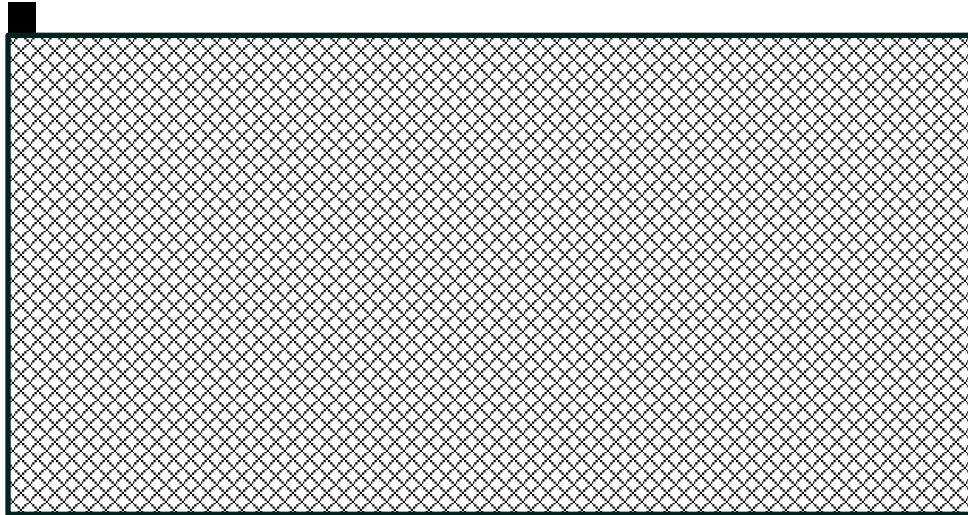


Figure 11. Disposition for BAN2401-G000-301 – core study



8.2 Subgruppeanalyse

Figur 18. Subgroup Analysis of Change in CDR-SB at 18 Months – Clarity AD Core Study (Full Analysis Set+), ApoE ϵ 4 Non-carriers and Heterozygotes [Key Stratification Factors]

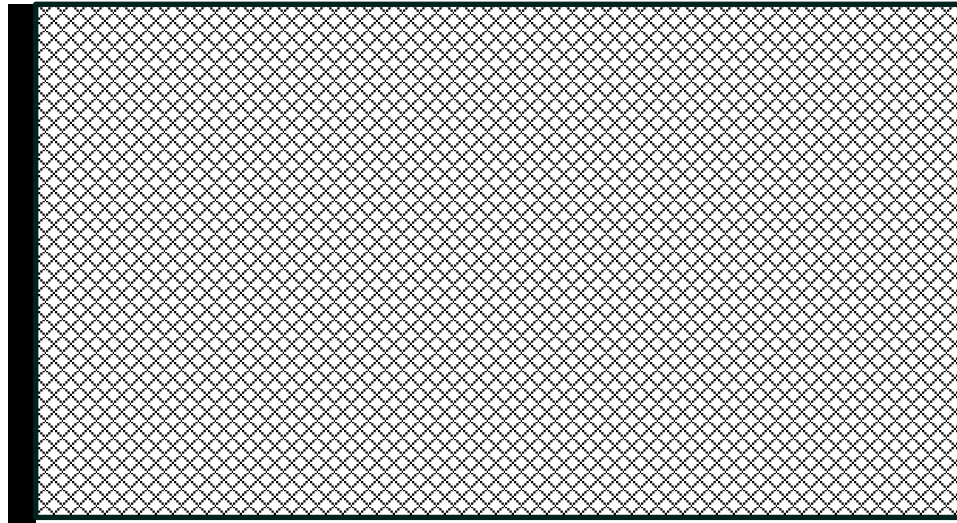


Source: Eisai DOF (Table 14.2.1.1.2nh) (83); Eisai DOF (165)

Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; ApoE ϵ 4 = Apolipoprotein E4; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Sum of Boxes; CI = Confidence Interval; MCI = Mild Cognitive Impairment

Note: N shows the number of subjects who are included in MMRM and is the same across all visits.

Figur 19. Subgroup Analysis of Change in CDR-SB at 18 Months – Clarity AD Core Study (Full Analysis Set+), ApoE ϵ 4 Non-carriers and Heterozygotes [Sex and Age Group]



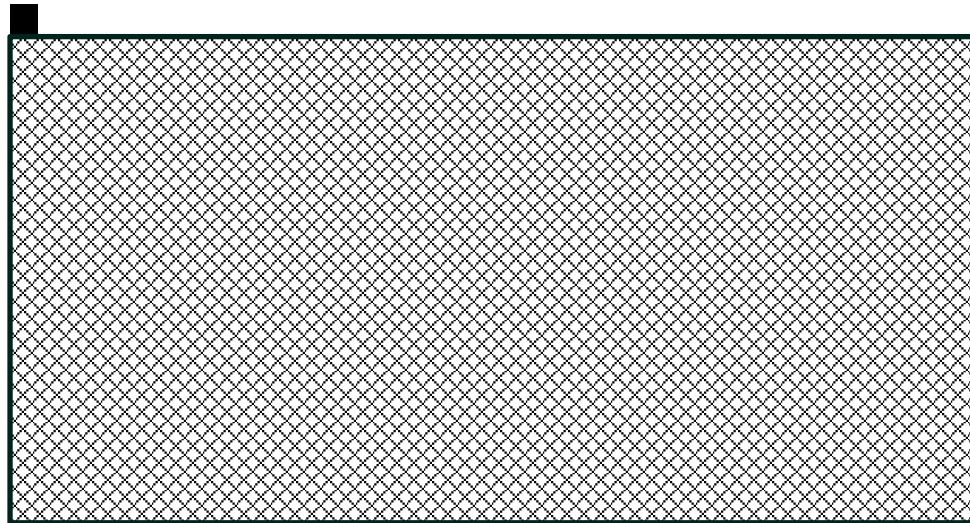
Source: Eisai DOF (Table 14.2.1.1.2nh) (83); Eisai DOF (165)

Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; ApoE ϵ 4 = Apolipoprotein E4; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Sum of Boxes; CI = Confidence Interval; mTT = Modified intention-to-treat (FAS+)

Note: N shows the number of subjects who are included in MMRM and is the same across all visits.



Figur 20. Subgroup Analysis of Change in CDR-SB at 18 Months – Clarity AD Core Study (Full Analysis Set+), ApoE ϵ 4 Non-carriers and Heterozygotes [Ethnicity and Race]



Source: Eisai DOF (Table 14.2.1.1.2nh) (83); Eisai DOF (165)

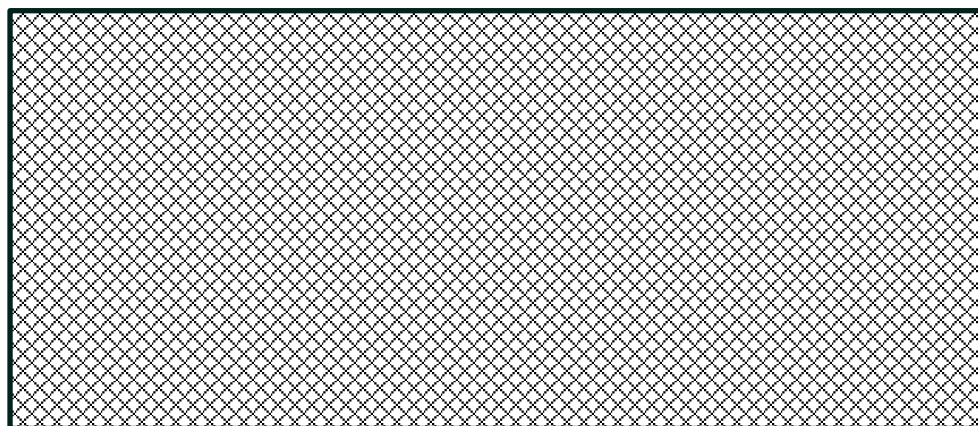
Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; ApoE ϵ 4 = Apolipoprotein E4; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Sum of Boxes; CI = Confidence Interval; mTT = Modified intention-to-treat (FAS+)

Note: N shows the number of subjects who are included in MMRM and is the same across all visits.

8.3 Progressoranalyser

Ansøger har præsenteret data for CDR-SB i form af progressoranalyser, hvor andelen af patienter, som oplever et bestemt antal points forværring målt CDR-SB-skalaen i hver arm er præsenteret. Medicinrådet har efterspurgt at virksomheden foretog analysen opdelt for patienter med hhv. MCI og mild demens, og resultaterne fremgår herunder.

Figur 21. Progressor Analyses of CDR-SB Scores at 18 Months– Clarity AD Core Study (Full Analysis Set+), ApoE ϵ 4 Non-carriers and Heterozygotes



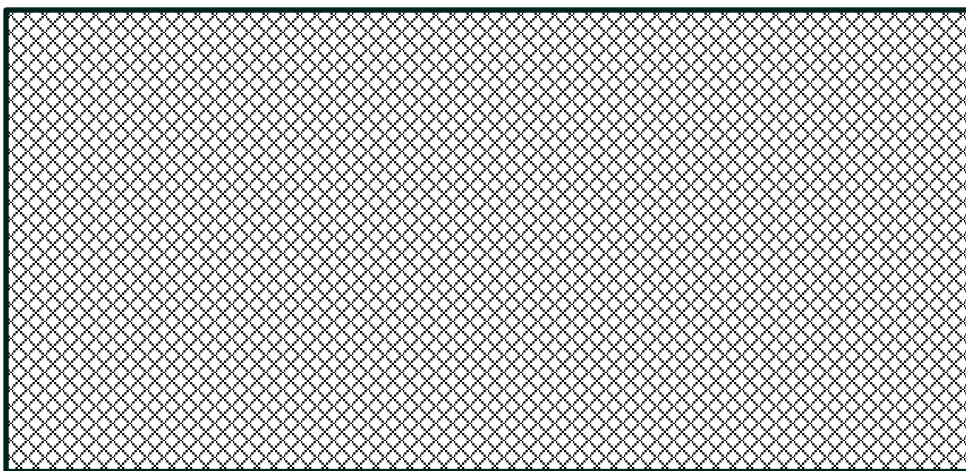
Source: Eisai DOF (172)

Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; ApoE ϵ 4 = Apolipoprotein 4; CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; RR = Relative Risk



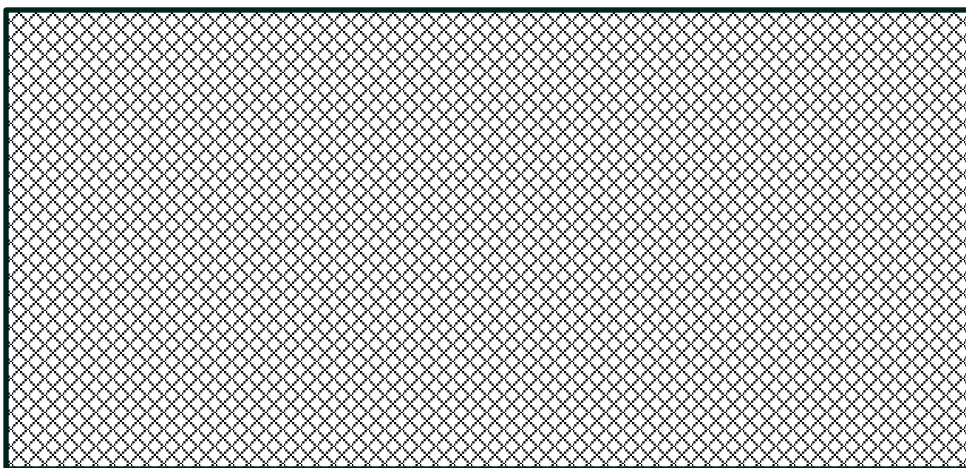
Note: ITT population, missing data handled through control-based imputation. RR = Relative Risk difference from placebo

Figur 22. Progressoranalyser af CDR-SB scorer efter 18 måneder for subpopulationen af patienter, som havde MCI ved baseline (Clarity AD Core Study (FAS+), ApoE ϵ 4 ikke-bærere og heterozygote).



For patienter med MCI er den mindste klinisk relevante ændring 1 point på CDR-SB-skalaen. Progressoranalysen for subpopulationen af patienter med MCI viser, at 55 % af patienter i placeboarmen oplevede en forværring på mindst 1 point på CDR-SB-skalaen efter 18 måneder, mens 41 % af patienter i lecanemab-armen oplevede en forværring på mindst 1 point (relativ risiko forskel til placebo: 25 % (13%; 36 %).

Figur 23. Progressoranalyser af CDR-SB scorer efter 18 måneder for subpopulationen af patienter, som havde mild demens ved baseline (Clarity AD Core Study (FAS+), ApoE ϵ 4 ikke-bærere og heterozygote).

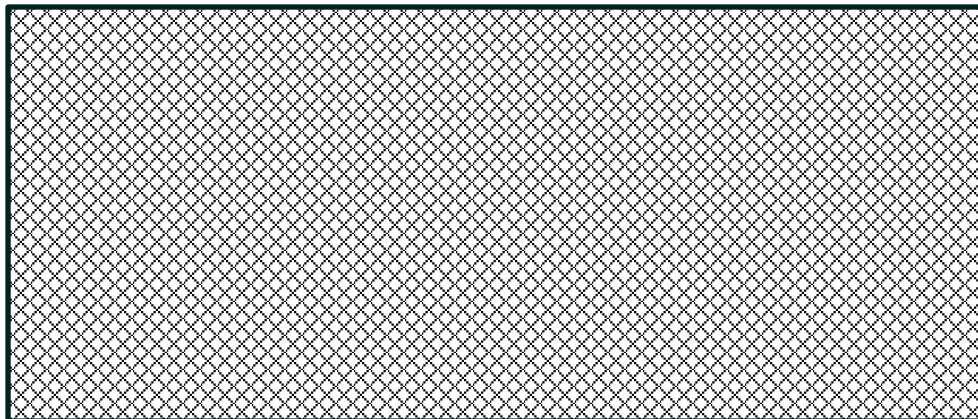


For patienter med let demens er den mindste klinisk relevante forskel målt ved CDR-SB 2 point. Progressoranalysen for subpopulationen af patienter med let demens viser, at 58 % af patienter i placeboarmen oplevede en forværring på 2 point eller mere efter 18



måneder, mens 28 % af patienter i lecanemab-armen oplevede en forværring på 2 point eller mere efter 18 måneder (forskel 51 % (38 %; 63 %)).

Figur 24. Progressor Analyses for the Proportion of Subjects With Cognitive Worsening on ADAS-Cog14 at 18 Months– Clarity AD Core Study (Full Analysis Set+), ApoE ϵ 4 Non-carriers and Heterozygotes



RR = Forskel i relativ risiko sammenlignet med placebo.

Note: ITT-populationen, manglende data er håndteret ved kontrolbaseret imputering.

8.4 ADNI-kohorte

Virksomheden matchede patienter fra ADNI-kohorten med patienter i studiet ud fra følgende parametre [3]:

1. **Baseline-diagnose:**
 - a. “MCI” (mild kognitiv svækkelse) med en samlet global CDR-score på 0,5 og CDR-hukommelse $\geq 0,5$, eller
 - b. “AD” (Alzheimers sygdom) med samlet CDR = 0,5 eller 1,0 og CDR-hukommelse $\geq 0,5$;
2. **Andel af deltagere:** 60 % med MCI og 40 % med mild AD
3. **Baseline Mini–Mental State Exam (MMSE)-score:** ≥ 22
4. **Mindst ét af to kriterier for amyloid-positivitet:** a. Baseline amyloid PET-standardiseret optagelsesværdi (SUVR): florbetapir $\geq 1,11$ eller Pittsburgh compound B (PIB) $\geq 1,47$, eller
b. Baseline cerebrospinalvæske (CSF) total tau/ β -amyloid $> 0,222$
5. **ApoE ϵ 4 heterozygote eller ikke-bærere.**

Virksomheden inddrog data for alle 346 patienter i kohorten, som opfyldte kriterierne. Baselinekarakteristika kan ses i nedenstående tabel [3]:

Category	Clarity AD Core Study Combined Total	ADNI-matched Cohort
----------	---	---------------------



N	■	■
Age		
Mean (SD)	■	■
Median	■	■
ApoE ε4 heterozygous carriers, n (%)	■	■
Disease Stage, n (%)		
MCI	■	■
Mild	■	■
Baselines CDR-SB		
Mean (SD)	■	■
Median	■	■

8.5 Baselinekarakteristika for NACC-kohorten

Tabel 30. Baselinekarakteristika for NACC-kohorten, som transitionssandsynlighederne i Potashman et al. er baseret på [38].



Table 1 Sample summary statistics among amyloid-restricted patients for both the incident and prevalent populations

Variable	Incident	Prevalent
Female, % (<i>N</i>)	51.4% (3610)	51.0% (5923)
Age		
Mean (SD)	78.69 (10.43)	77.72 (10.48)
Median (IQR)	80.00 (14.00)	79.00 (14.00)
Years of education		
Mean (SD)	14.84 (3.58)	14.73 (3.73)
Median (IQR)	16.00 (6.00)	16.00 (6.00)
Concomitant symptomatic AD medication use, % (<i>N</i>)	64.4% (4528)	64.5% (7487)
ApoE $\epsilon 4$ genotype, % (<i>N</i>)		
$\epsilon 3$, $\epsilon 3$	32.5% (2285)	32.4% (3761)
$\epsilon 3$, $\epsilon 4$	35.6% (2505)	36.2% (4206)
$\epsilon 3$, $\epsilon 2$	4.6% (326)	4.0% (462)
$\epsilon 4$, $\epsilon 4$	11.5% (806)	11.0% (1282)
$\epsilon 4$, $\epsilon 2$	2.4% (170)	2.3% (266)
$\epsilon 2$, $\epsilon 2$	0.3% (20)	0.2% (27)
Missing	13.0% (915)	13.9% (1611)
CDR health state, % (<i>N</i>)		
Asymptomatic	0.7% (50)	2.9% (333)
MCI-AD	3.1% (219)	9.3% (1077)
Mild AD dementia	6.3% (441)	11.9% (1387)
Moderate AD dementia	23.5% (1648)	21.5% (2495)
Severe AD dementia	34.1% (2394)	30.6% (3553)
Died	32.4% (2275)	23.8% (2770)
Diabetes	13.7% (752)	13.6% (1288)
CVD risk factors	78.4% (4297)	76.6% (7257)
Count of CVD components		
0	64.7% (3547)	66.6% (6317)
1	19.4% (1064)	18.7% (1774)
2	9.2% (506)	8.8% (832)
3	4.3% (235)	3.9% (372)
4	1.5% (84)	1.3% (125)
5	0.6% (31)	0.5% (43)
6	0.3% (14)	0.2% (15)



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabel 31 [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk