Medicinrådet

Medicinrådets vurdering af donanemab til behandling af Alzheimers sygdom



Version 1.0

Dokumentoplysninger	
Godkendt	25. november 2026
Ikrafttrædelsesdato	25. november 2026
Dokumentnummer	262530
Versionsnummer	1.0

Sagsoplysninger	
Lægemiddel	Donanemab (Kinsula)
Indikation	Slow disease progression in symptomatic adult patients with Alzheimer's disease (AD) with evidence of amyloid beta pathology and a clinical diagnosis of either mild cognitive impairment due to AD or mild AD dementia.
Lægemiddelfirma	Eli Lily
ATC-kode	N06DX05

Sagsbehandling	
Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	29. januar 2025
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	23. april 2026
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	16. oktober 2026
Rådets anbefaling	25. november 2026
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	18 uger (90 arbejdsdage) Der var to clock-stop i sagen - fra den 21. maj 2026 til den 17. juli 2026 og fra den 20. august 2026 til den 17. september 2026
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende Alzheimers sygdom

©Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 25. november 2026

Opsummering

Om Medicinrådets vurdering
Medicinrådet har vurderet donanemab til behandling af voksne patienter med klinisk diagnosticeret let kognitiv svækkelse og let demens som følge af Alzheimers sygdom (tidlig symptomatisk Alzheimers sygdom), som er apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) heterozygote eller ikke-bærere, og som har bekræftet amyloid patologi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Eli Lilly Denmark A/S.

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 vante aktiviteter, og som udgør en forringelse i forhold til det tidligere funktions- og præstationsniveau.

I 2025 blev 2.488 patienter diagnosticeret med Alzheimers sygdom med MCI eller let demens årligt i Danmark. Medicinrådet vurderer, at ca. 650 af disse patienter er kandidater til behandling med donanemab. 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.

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

Donanemab administreres som en intravenøs infusion (i.v.), der gives hver 4. uge. Den anbefalede dosis er 350 mg ved første administration, 700 mg ved anden administration, 1050 mg ved tredje administration og 1400 mg ved efterfølgende doser. Behandlingen

fortsættes indtil amyloid-clearance er opnået (reduktion i amyloid-plaques til <24,1 centiloider), dog højest 18 måneder.

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 donanemab 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 donanemab-armen var der en forværring på 1,7 point på CDR-SB, mens der i placeboarmen var en forværring på 2,4 point. Forskellen for donanemab vs. placebo var -0,69 (95 % CI: -1,0; -0,4) point. Dette svarer til en gennemsnitlig forsinkelse i sygdomsudviklingen mellem patienter, som har modtaget donanemab, og patienter, som har modtaget placebo, på 5,8 måneder.

Effekten af behandlingen på udviklingen i patienternes demenssygdom er også vurderet ved skalaen *Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale* (iADRS). På denne skala var der efter 18 måneder en forskel på 1,5 point mellem patienter, som havde fået donanemab og placebo. Målt på denne skala svarer det til en forsinkelse af demenssygdommen på 2,9 måneder.

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

Donanemab 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 donanemab. Ofte er ARIA-H asymptomatisk, men i nogle tilfælde kan det medføre symptomer, især når det forekommer sammen med ødem/væskeansamling. Alvorlige ARIA-hændelser blev rapporteret hos 1,4 % (10/710) af patienterne, som fik donanemab og hos ingen af patienterne, som fik placebo.

Virksomheden har indsamlet data vedr. livskvalitet for en andel af patienterne i studiet på skalaen QoL-AD. Medicinrådet har efterspurgt disse data, men virksomheden har ikke leveret det.

Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed
De væsentligste usikkerheder i det kliniske datagrundlag er, hvorvidt der er en effekt af behandlingen ud over 18 måneder, og hvilken effekt behandlingen har på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, da virksomheden ikke har præsenteret resultater for dette.

Omkostningseffektivitet
Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov model til at estimere omkostningseffektiviteten af donanemab til behandling af Alzheimers sygdom. Analysen bygger på data fra TRAILBLAZER-ALZ 2 studiet (TB2) samt eksterne data for den naturhistoriske sygdomsudvikling fra National Alzheimers's Coordinating Center (NACC) Uniform Data Set. Helbredsrelateret livskvalitet på tværs af helbredsstadierne er modelleret med udgangspunkt i nytteværdier fra Medicinrådets vurdering af lecanemab.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem donanemab og BSC er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,18 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for donanemab samt omkostninger til administration og behandlingsmonitorering. Meromkostningerne modsvares delvist af lavere omkostninger til sygdomshåndtering som følge af forsinket sygdomsprogression. QALY-gevinsten skyldes primært, at donanemab forsinker sygdomsprogressionen, så patienterne tilbringer længere tid i MCI- og let AD-stadier med højere livskvalitet og senere progredierer til moderate og svære AD-stadier, hvor livskvalitet er lavere.

Medicinrådet vurderer, at resultatet er behæftet med væsentlige usikkerheder relateret til det kliniske datagrundlag og den sundhedsøkonomiske model. Usikkerhederne vedrørende datagrundlaget omfatter anvendelsen af NACC-data til estimering af transitionssandsynligheder. NACC-populationen adskiller sig fra populationen i TB2-studiet blandt andet ved en højere andel APOE4-homozygote patienter**.** Samtidig var den gennemsnitlige CDR-SB-score 5,5 i NACC-kohorten sammenlignet med 3,96 i studiepopulationen, hvilket indikerer en forskel i sygdomssværhedsgrad ved baseline. Det kan medføre, at sygdomsprogressionen overvurderes, og at patienterne modelleres til at opholde sig for kort tid i de mindre alvorlige sygdomsstadier.

Derudover, er resultatet behæftet med væsentlige usikkerheder vedrørende størrelse af behandlingseffekt samt effektvarighed. Det er usikkert, om behandlingseffekten vedvarer efter 18 måneder. I Medicinrådets hovedanalyse antages ingen vedvarende behandlingseffekt efter 18 måneder. I en følsomhedsanalyse antages en vedvarende behandlingseffekt efter 18 måneder, som gradvist aftager over 5 år. Denne antagelse reducerer ICER med ca. [redacted] DKK. Der er desuden væsentlig usikkerhed vedr. størrelse af behandlingseffekt, hvor et alternativt hazard ratio-estimat på 0,71, som er baseret på risikoen for at progrediere et fuldt stadie på CDR-SB-skalaen frem for tid til klinisk meningsfuld forværring som i hovedanalysen (HR på 0,62), ændrer ICER til ca. [redacted] DKK.

Omkostninger til sygdomshåndtering, herunder pleje i eget hjem samt omkostninger ved plejehjem, har væsentlig betydning for analysens resultat. På grund af mangel på relevante danske data er omkostningerne i både hovedanalysen og følsomhedsanalysen baseret på estimater fra et ekstern litteraturreview af studier fra flere skandinaviske lande. Der er derfor usikkerhed forbundet med estimaternes overførbarhed til dansk klinisk praksis. Resultatet er desuden følsomt over for, hvilken grænse for amyloid-clearence, der anvendes som kriterie for behandlingsstop. Anvendes grænsen, som er angivet i produktresuméet frem for grænsen, som er anvendt i TB2-studiet, reduceres ICER med ca. 20 % sammenlignet med hovedanalysen.

Der er væsentlig usikkerhed om betydningen af evt. kapacitetsbegrænsninger 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 hukommelsesklinikkerne er ukendt. Disse forhold er ikke kvantificeret i analysen.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Donanemab	BSC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	6,75	6,62	0,13
Totale QALY	5,10	4,92	0,18

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 1.864.474**
	Beregnet med SAIP: [redacted]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	
	Beregnet med AIP: 1.426.761
	Beregnet med SAIP: [redacted]

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af donanemab vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 155 mio. DKK i år 5.

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 Donanemab 15
1.4 Nuværende behandling 16

2. Sundhedsøkonomisk model 16
2.1 Analysetype 16
2.2 Modeltype og modelstruktur 17
2.3 Grundantagelser 18

3. Effekt og sikkerhed 19
3.1 Litteratursøgning 19
3.1 Kliniske studier 20
3.1.1 TRAILBLAZER ALZ2 23
3.1.2 TRAILBLAZER-ALZ 6 26
3.2 Population, intervention, komparator og effektmål 27
3.2.1 Population 28
3.2.2 Intervention 34
3.2.3 Komparator 34
3.2.4 Effektmål 35
3.3 Sammenligning af effekt 36
3.3.1 Analysemetode 36
3.3.2 Oversigt over effektestimater 36
3.3.3 Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB) 40
3.3.4 Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) 45
3.3.5 Amyloid-clearence 48
3.4 Sammenligning af sikkerhed 49
3.5 Helbredsrelateret livskvalitet 51
3.5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL 51
3.5.1.1 Eksterne kilder 52
3.5.1.2 QoL-AD fra TRAILBLAZER-ALZ2 52
3.5.1.2.1 Dataindsamling 53
3.5.2 Nytteværdier 53
3.5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier 53
3.5.2.2 Beregning af nytteværdier 54
3.5.2.3 Resultater af nytteværdier 54
3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed 56

4. Fremskrivning af patientbevægelser 57

4.1 Anvendelse af eksterne kilder ... 57
4.1.1 Datagrundlag for naturhistorisk udvikling ... 57
4.2 Fremskrivning af behandlingsvarighed ... 59
4.3 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder ... 60
4.3.1 Transition til plejehjem ... 61
4.4 Modellering af effekt af donanemab ... 63
4.5 Modellering af dødelighed ... 65
4.6 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser ... 67

5. Omkostninger ... 71
5.1 Lægemiddelomkostninger ... 71
5.2 Hospitalsomkostninger ... 72
5.2.1 Administrationsomkostninger ... 72
5.2.2 Sygdomshåndtering ... 72
5.2.3 Diagnostiske tests og behandlingsmonitorering ... 74
5.2.4 Uønskede hændelser ... 75
5.3 Patientomkostninger ... 76

6. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse ... 77

7. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse ... 78
7.1 Resultat af Medicinrådets analyse ... 78
7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser ... 79

8. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse ... 83

9. Budgetkonsekvenser ... 85
9.1 Estimat af patientantal og patientoptag ... 85

10. Referencer ... 86

11. Sammensætning af fagudvalg ... 91

12. Versionslog ... 92
12.1 Oversigt over analysemetoder for de enkelte effektmål ... 93
12.2 Subgruppeanalyser af effekt målt ved CDR-SB. ... 95

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 overførbarhed 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 91.

Begreber og forkortelser

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

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

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet donanemab til behandling af voksne patienter med klinisk diagnosticeret let kognitiv svækkelse og let demens som følge af Alzheimers sygdom (tidlig symptomatisk Alzheimers sygdom), som er apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) heterozygote eller ikke-bærere, og som har bekræftet amyloid patologi.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Eli Lilly Denmark A/S.

Eli Lilly Denmark A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 24. september 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 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 fibrilære 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 [3].

Alzheimers sygdom har stor indflydelse på patienter og pårørendes livskvalitet. Jo mere fremskreden sygdommen er, desto lavere er patienternes livskvalitet [4]. Pårørende til nærtstående med kognitiv dysfunktion og funktionsnedsættelse er desuden mere påvirkede af pårørenderollen end andre pårørende til patienter med andre sygdomme [5].

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 kliniske 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 [6,7].

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 [8,9].

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-rumlige 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 [8,9].

Diagnosen Alzheimersdemens må ikke anvendes, hvis der er dokumentation for andre mulige årsager til symptomerne (fx cerebrovaskulære sygdom eller øvrige demenssygdomme) [8,9].

Amyloidpatologi
De kliniske kriterier for Alzheimersdemens kan suppleres med evidens for Alzheimerspatofysiologi ved påvisning af biomarkører for ophobning af β-amyloid (Aβ) i hjernen (lav Aβ42 i rygmarvsvæsken eller positiv PET amyloid billeddannelse)[8,10].

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) [3,11]. 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 [12].

1.2.1 Udredning af patienter med Alzheimers sygdom

Patienter, som henvender sig til almen praksis med symptomer på demenssygdom, bliver henvist til demensudredningsenheder med henblik på udredning. Patienter med meget fremskreden demens kan eventuelt færdigudredes i almen praksis med rådgivning fra udredningsenheden [13]. Hidtil har omkring halvdelen af patienterne, som er blevet udredt i demensudredningsenheder været i de tidlige stadier af sygdommen (MCI eller let demens). Udredningen har til dels til formål at fastslå ætiologien af demenstilstanden med henblik på medicinering, prognosticering og afklaring af behov for tilbud om målrettede psykosociale tilbud, 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 [14]. I Danmark var der i 2024 43.100 personer registreret med demens [15].

I 2025 blev 11.790 personer udredt ved en demensudredningsenhed i Danmark. 4.879 af disse blev diagnosticeret med Alzheimers sygdom (incidente patienter). På udredningstidspunktet havde 19 % af patienterne, som blev udredt, MCI, 32 % havde demens i let grad og 40 % havde demens i moderat eller svær grad [16]. Dette svarer til, at 2.488 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 donanemab. Donanemab 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 donanemab 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 mikroblødninger, 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 ε4-genet, og donanemab 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 (se 3.2.1).

1.3 Donanemab

Donanemab (Kisunla) er et immunglobulin gamma 1 (IgG1) monoklonalt antistof med høj affinitet for en modificeret, N-terminal trunkeret form af beta-amyloid (N3pE Aβ). N3pE Aβ findes i lave niveauer i hjernens amyloide plaques og påvises ikke i plasma og CSF. Donanemab binder sig til N3pE Aβ og hjælper med at fjerne plaque gennem mikroglial-medieret fagocytose [17].

Behandlingen er indikeret til behandling af voksne patienter med klinisk diagnosticeret let kognitiv svækkelse og let demens som følge af Alzheimers sygdom (tidlig symptomatisk Alzheimers sygdom), som er apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) heterozygote eller ikke-bærere, og som har bekræftet amyloid patologi. Patienter som er APOEε4-homozygote (har to kopier af genet) er ikke omfattet af indikationen, fordi patienterne har forhøjet risiko for ARIA-hændelser. APOEε4-genotype skal undersøges inden opstart af behandlingen med en CE-mærket invitrodiagnostisk test.

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

Donanemab administreres som en intravenøs infusion (i.v.), der gives hver 4. uge. Den anbefalede dosis er 350 mg ved første administration, 700 mg ved anden administration, 1050 mg ved tredje administration og 1400 mg ved efterfølgende doser. Behandlingen fortsættes indtil amyloid-clearance er opnået (reduktion i amyloid-plaques til <24,1 centiloider), dog højest 18 måneder. Patienter bør amyloid-PET-scannes efter 6 og 12 måneders behandling for at vurdere, om amyloide plaques er fjernet. Man skal overveje at stoppe behandlingen, hvis patienten progredier til moderat Alzheimers sygdom.

Når behandlingen gives, skal patienterne overvåges af sundhedsfagligt personale, som er oplært i at opdage, overvåge og håndtere ARIA, og som har erfaring med at opdage og håndtere infusionsrelaterede reaktioner. Patienter skal overvåges i mindst 30 minutter efter infusionen.

Inden behandlingen opstartes skal patienterne have foretaget en MR-scanning for at undersøge, om patienten har kontraindikationer. Scanningen må højest være 6 måneder gammel ved behandlingsopstart. MR-scanninger skal herefter foretages inden anden dosis gives (1 måned efter behandlingsopstart), inden tredje dosis gives (2 måneder efterbehandlingsopstart), inden fjerde dosis gives (tre måneder efter behandlingsopstart), og inden den 7. dosis gives (6 måneder efter behandlingsopstart). Patienter, som er heterozygote for APOEε4 og patienter, som har haft ARIA tidligere i behandlingsforløbet, skal herudover scannes et år efter behandlingsopstart (inden den 12. dosis). Herudover skal patienterne scannes, hvis de på noget tidspunkt mens de er i behandling oplever symptomer på ARIA.

Behandlingen er kontraindikeret hos patienter, som har MR-scanningsfund af tidligere intracerebral blødning, flere end fire mikroblødninger, superficiel siderose eller vasogent ødem eller andre fund, som tyder på cerebral amyloid angiopati. Behandlingen er ligeledes kontraindikeret hos patienter, som er i aktiv behandling med antikoagulantia eller dårligt kontrolleret hypertension.

Program for kontrolleret adgang

EMA har krævet, at behandlingsstart hos alle patienter ske gennem et centralt registreringssystem implementeret som en del af et program for kontrolleret adgang [17]. Ordinerende læger skal være bekendt med et undervisningsmateriale, der er udarbejdet af virksomheden til påvisning og håndtering af ARIA, og drøfte fordele og risici ved behandlingen med donanemab med patienten/omsorgspersonen. MR-skanninger og tegn eller symptomer på bivirkninger samt hvornår patienten skal søge hjælp hos en sundhedsperson, skal også drøftes med patienten. Patienten vil få udleveret patientkortet og blive bedt om altid at have kortet på sig [17].

1.4 Nuværende behandling

I dag behandles patienter, som har let til moderat Alzheimers sygdom, med kolinesterasehæmmere. Kolinesterasehæmmere reducerer nedbrydningen af signalstoffet acetylkolin, 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 [2,18].

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

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med donanemab i tillæg til best supportive care (BSC). Analysen omfatter voksne patienter med MCI eller let demens som følge af Alzheimers sygdom, som er APOE ε4-heterozygote eller ikke-bærere, og som ikke har kontraindikationer mod behandlingen.

BSC omfatter symptomatisk behandling med kolinesterasehæmmere og/eller memantin, når det er relevant, og indgår i begge behandlingsarme.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype
Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

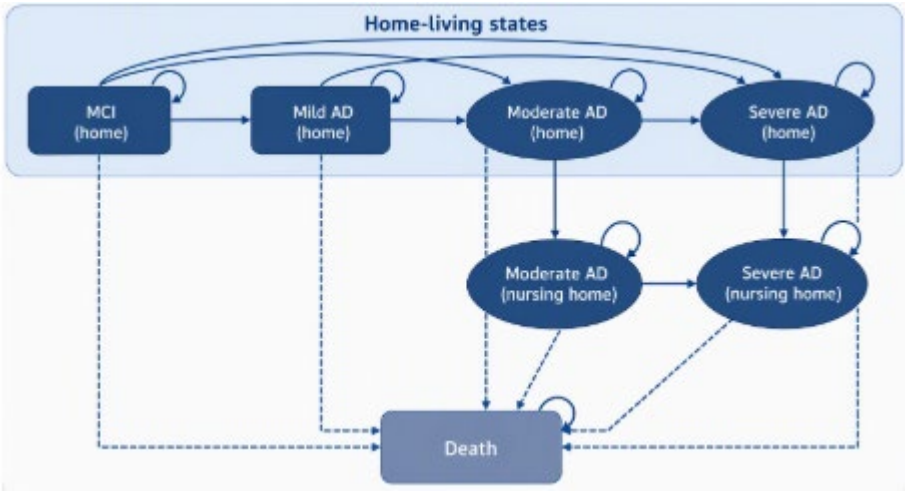
2.2 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en Markov-model med følgende helbredsstadier, som har til formål at beskrive sygdomsprogression ved Alzheimers sygdom:

- Let kognitiv svækkelse (Mild Cognitive Impairment (MCI))
- Let Alzheimers sygdom (let AD)
- Moderat Alzheimers sygdom (moderat AD)
- Svær Alzheimers sygdom (svær AD)
- Død

Modellens struktur er vist i Figur 1. Sygdomsstadierne i modellen er defineret på baggrund af CDR-SB, der angiver sværhedsgraden af Alzheimers. Hvert stadie svarer til et interval for CDR-SB, se afsnit 3.2.4.

Alle patienter starter i enten MCI eller let AD. Ansøger antager at 50 % af patienterne er i MCI og 50 % i let AD ved udredningstidspunktet.
I hver cyklus kan patienterne forblive i det nuværende helbredsstadie, progrediere til et sværere helbredsstadie, eller dø. I modellen kan patienterne være hjemmeboende i alle stadier eller flytte på plejehjem i stadierne moderat AD og svær AD.



Figur 1. Modelstruktur

Transitionssandsynlighederne mellem stadierne beskrives i afsnit 4.3.

Markov-traces, gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.6.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur
Medicinrådet vurderer, at ansøgers valg af modeltype og -struktur kan danne grundlag for analysen.

Det er en strukturel usikkerhed ved modellen, at sygdommens gradvise forværring repræsenteres ved et begrænset antal sygdomsstadier. Modellen beskriver dermed sygdomsprogressionen trinvist, selvom den kliniske forværring sker løbende. Det kan medføre, at variation i sygdomsudviklingen inden for det enkelte stadie ikke afspejles fuldt ud i modellen.

Medicinrådet bemærker, at modellen anvender konstante overgangssandsynligheder uafhængigt af alder. Ansøger begrunder dette med en metaanalyse [19], som viste, at den relative betydning af amyloid-positivitet aftager med stigende alder. Da alder er en veldokumenteret prognostisk faktor for sygdomsforløb og mortalitet ved Alzheimers sygdom, vurderes antagelsen om aldersuafhængige overgangssandsynligheder at være forbundet med usikkerhed.

Medicinrådet vurderer, at andelen af patienter, der udredes med Alzheimers tidligt i sygdomsforløbet, vil stige, i en situation, hvor donanemab er standardbehandling. Det forventes, at adgang til sygdomsmodificerende behandling kan medføre, at en større andel af patienterne udredes tidligere i sygdomsforløbet. I Medicinrådets analyse antages 60 % af patienterne at være i MCI og 40 % i let AD ved udredningstidspunktet. For at belyse betydningen af startfordelingen har Medicinrådet undersøgt alternative fordelinger mellem MCI og let AD på henholdsvis 80 %/20 %, 50 %/50 % og 20 %/80 % i følsomhedsanalyser.

2.3 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv.

Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 70 år, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 30 år, svarende til livslang. Ansøger antager, at 50 % af patienterne med MCI og 43 % af patienterne med let AD er mænd.

Ansøgers model har en cykluslængde på 6 måneder, og der anvendes halvcyklus-korrektion. Ansøger har anvendt årlig diskontering på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger har anvendt justering for baggrundsdødelighed (se afsnit 4.3) i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, dog med ansøgers egen korrektion af overlevelsestabellerne for den generelle befolkning for prævalensen af Alzheimers (se afsnit 4.5).

Medicinrådets vurdering af grundantagelser
Medicinrådet anvender ansøgers grundantagelser. Vurdering af ansøgers tilgang vedr. mortalitet er angivet i afsnit 4.5.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Ansøgningen er baseret på et direkte sammenlignende fase III-studie af donanemab og placebo (TRAILBLAZER ALZ2), og virksomheden har derfor ikke foretaget en litteratursøgning for at identificere studier til vurderingen af klinisk effekt og sikkerhed af donanemab. Ud over det primære studie TRAILBLAZER ALZ2 har virksomheden også inddraget et dosisbestemmelsesstudie (TRAILBLAZER ALZ6) i vurderingen af lægemidlets sikkerhed.

3.1 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed af donanemab på følgende studier:

Tabel 1. Oversigt over inkluderede studier

Studienavn [NCT-nummer]	Studiedesign	Studievarighed	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid[1]	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
TRAILBLAZER-ALZ 2 og forlængelsesstudie (NCT04437511) [20–22]	Fase III randomiseret, direkte sammenlignende studie af donanamab vs. placebo samt forlængelsesstudie (*long term extension).* Begge studiedele var dobbeltblindede.	76 uger i det primære studie og 78 uger i forlængelsesstudiet (154 uger i alt).	Patienter med tidlig symptomatisk Alzheimers sygdom (let kognitiv svækkelse eller let demens som følge af Alzheimers sygdom) med påvist amyloidpatologi.	Donanemab 700 mg i.v. hver 4. uge tre gange efterfulgt af 1400 mg i.v. hver 4. uge efterfølgende i studiets første 72 uger. I forlængelsesfasen overgik patienter, som havde fået placebo i studiets første fase til donanemab med samme dosering som i studiets første fase.	Placebo (administreret ved en i.v. infusion) hver 4. uge i studiets primære fase (72 uger). Herefter overgik patienter, som havde modtaget placebo i studiets første 72 uger til donanemab.	**Primært:** Ændring fra baseline til uge 76 i iADRS **Sekundært:** Ændring fra baseline til uge 76 i CDR-SB **Eksploratoriske:** Andel patienter, som opnår fjernelse af amyloide plaques (*amyloid clearence*) ved uge 24, 52 og 76. CDR-G risiko for at progrediere til et senere stadie. CDR-SB risiko for betydende sygdomsprogression fra baseline til uge 76. CDR-SB forsinket sygdomsprogression ved uge 76. **Primært i forlængelsesstudiet:** Ændring fra baseline til uge 78 (uge 154 samlet) i CDR-SB	CDR-SB-risiko for betydende sygdomsprogression fra baseline til uge 76.

Studienavn [NCT-nummer]	Studiedesign	Studievarighed	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid[1]	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
						Eksploratorisk i forlængelsesstudiet: Tidlig vs. forsinket start af donanemabbehandling: betydning af risikoen for progression i CDR-G vd uge 78 (uge 154 samlet). Ændring fra baseline i niveauet af amyloide plaques ved uge 78 (uge 154 samlet).	
TRAILBLAZER-ALZ 6 (NCT05738486) [23]	Fase IIIb randomiseret, dobbeltblindet fire-armet studie af forskellige doseringer af donanemab.	76 uger	Patienter med tidlig symptomatisk Alzheimers sygdom (let kognitiv svækkelse eller let demens som følge af Alzheimers sygdom).	Donanemab, standard dosering: tre doseringer af 700 mg i.v. hver 4. uge efterfulgt af 1400 mg i.v. hver 4. uge i resten af studietiden.	Donanemab 700 mg i.v. ved første dosering efterfulgt af 1400 mg i.v. ved uge 8 og 1400 mg i.v. hver 4. uge resten af studietiden. *eller* Donanemab 350 mg i.v. ved første dosering, 700 mg i.v ved anden dosering (efter 4 uger), 1050 mg ved tredje dosering (efter yderligere 4 uger), og 1400 mg.	Andel patienter som oplever ARIA-E opgjort ved uge 24 (primært effektmål) og uge 52. Andel patienter, som oplever ARIA-H opgjort ved uge 24 og uge 52. Sværhedsgrad af ARIA-E og ARIA-H. Ændring fra baseline i amyloid plaque målt ved PET-scanning i uge 24, 52 og 76.	Resultaterne indgår som en del af grundlaget for vurderingen af hyppigheden af ARIA-hændelser.

Studienavn [NCT-nummer]	Studiedesign	Studievarighed	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid[1]	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
					i.v. hver 4. uge resten af studietiden. *eller* Donanemab 350 mg i.v. hver 2. uge seks gange i alt, herefter 700 mg i.v. hver 2. uge to gange efterfulgt af 1400 mg hver 4. uge resten af studietiden.		

iADRS: integrated Alzheimer's Disease Rating Scale .CDR-SB: Clinical Dementia Ratings Scale – Sum of Boxes. CDR-G: Clinical Dementia Ratings Scale – global. ARIA: Amyloid-related imaging abnormality.

1: I tabellen er præsenteret de effektmål, som virksomheden har inddraget i ansøgningen. Øvrige effektmål, som er undersøgt i studiet, kan ses i appendix A i virksomhedens ansøgning.

Markedsføringstilladelsen er betinget af, at virksomheden udfører to opfølgningsstudier for at overvåge sikkerheden ved donanemab i klinisk praksis med særligt fokus på forekomst og sværhedsgrad af ARIA og konsekvenserne heraf, samt forekomsten af overfølsomhedsreaktioner og intrakranielle blødninger, herunder hos patienter der behandles med thrombolyse eller thrombocythæmmere [24].

3.1.1 TRAILBLAZER ALZ2

TRAILBLAZER-ALZ 2 var et fase 3-, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenterstudie, der undersøgte effekten og sikkerheden af donanemab hos patienter med tidlig symptomatisk Alzheimers sygdom [25]. Studiet varede 76 uger og blev udført i 8 lande.

Studiet inkluderede patienter i alderen 60-85 år med tidlig symptomatisk Alzheimers sygdom defineret som mild kognitiv svækkelse (MCI) eller mild demens som følge af Alzheimers sygdom. Patienterne skulle ved screening have en MMSE-score mellem 20 og 28, dokumenteret amyloidpatologi (≥37 centiloider) ved amyloid-PET samt taupatologi påvist ved tau-PET. Taubelastningen blev kategoriseret som enten lav/middel eller høj. Der blev foretaget MR-skanning ved screening, og patienter med blandt andet ARIA-E, mere end fire cerebrale mikroblødninger, overfladisk siderose eller svær hvid substans-sygdom blev ekskluderet.

Patienter blev ekskluderet, hvis de havde andre neurologiske sygdomme eller hvis de havde alvorlig eller ustabil sygdom herunder kardiovaskulær-, lever-, nyre-, mave-tarm-, respiratorisk- endokrinologisk-, psykiatrisk-, immunologisk-, eller anden sygdom, som kunne have betydning for analyserne i studiet.

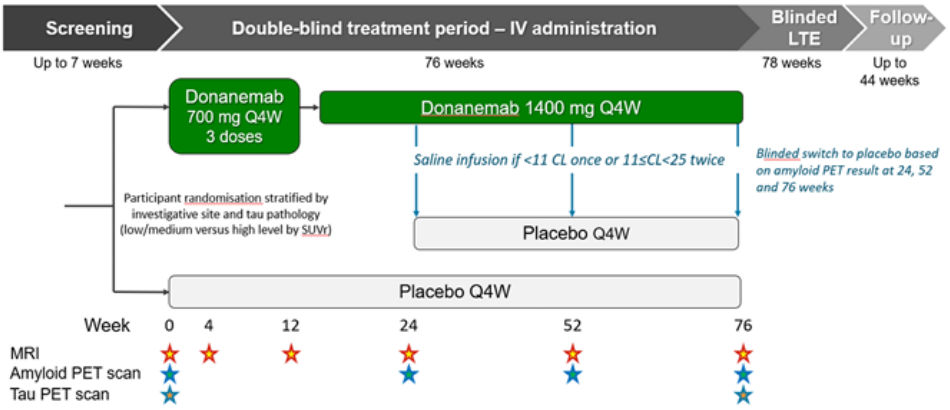
Egnede patienter blev randomiseret 1:1 til donanemab eller placebo. Randomiseringen blev stratificeret efter taukategori ved baseline og studiecenter. Donanemab blev administreret intravenøst hver fjerde uge med 700 mg ved de første tre infusioner og herefter 1.400 mg frem til uge 72. PET-skanning blev foretaget efter 24 og 52 ugers behandling. Hvis amyloidniveauet ved PET-skanning opfyldte foruddefinerede kriterier for amyloid-clearance, blev behandlingen med donanemab erstattet af placebo under fortsat blinding. Patienterne blev fulgt til uge 76, hvor de afsluttende effekt- og sikkerhedsvurderinger blev gennemført.

Primært effektmål var ændringen fra baseline til uge 76 i Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS), enten i populationen med lav/middel tau eller i den samlede studiepopulation (lav/middel og højt tau).

Overvågning for ARIA blev gennemført ved planlagte MR-skanninger i uge 4, 12, 24, 52 og 76 samt ved behov. Håndtering af ARIA fulgte protokoldefinerede retningslinjer, hvor behandlingen kunne pauseres eller permanent seponeres afhængigt af sværhedsgrad og symptomer.

Efter afslutningen af den 76 uger lange placebokontrollerede periode indgik patienterne i et 78 ugers åbent forlængelsesforløb (long-term extension, LTE), hvor den samlede opfølgningstid således var op til 154 uger [21]. Patienter, der oprindeligt var randomiseret til donanemab, og som endnu ikke havde opnået de prædefinerede kriterier for behandlingsafslutning baseret på amyloid-PET, fortsatte behandling med donanemab. Patienter, der oprindeligt var randomiseret til placebo, blev ved starten af LTE-perioden overført til behandling med donanemab og fulgte samme dosiseskaleringsregime som i den placebokontrollerede periode.

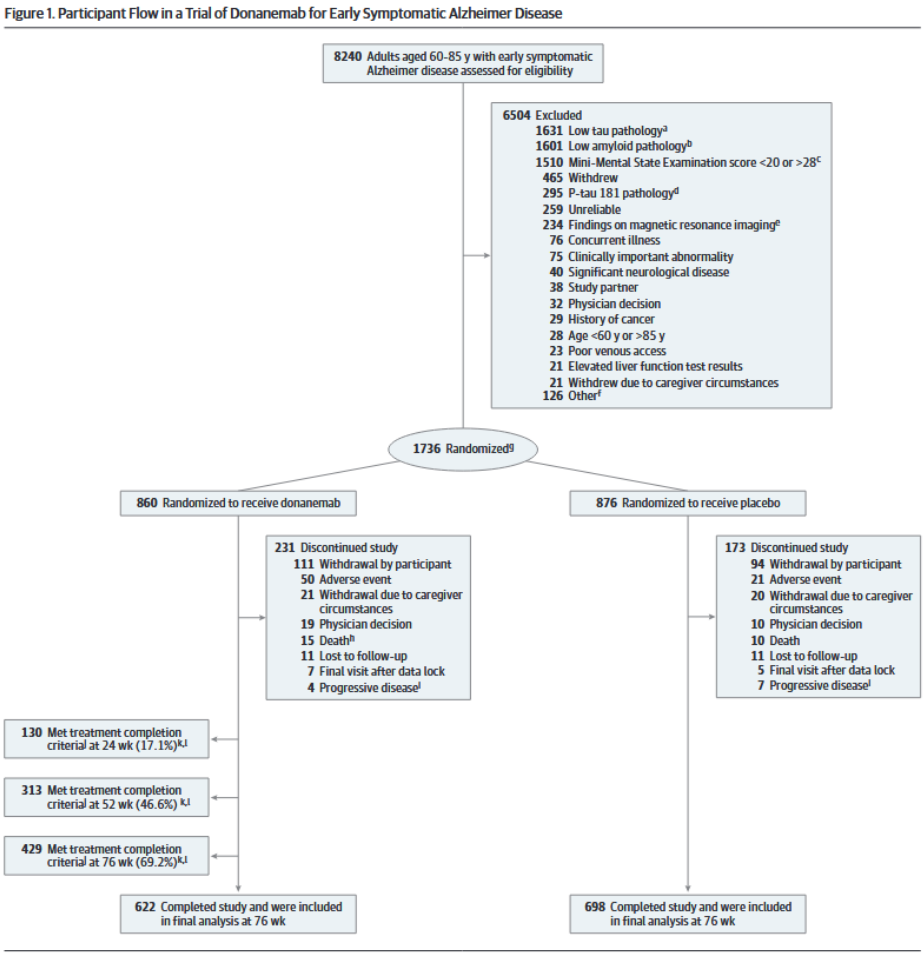
I LTE-perioden blev behandlingen fortsat styret af amyloid-PET. Hvis patienterne opfyldte de prædefinerede kriterier for amyloid-clearance ved uge 102 eller 130, blev behandlingen med donanemab skiftet til placebo under fortsat blinding. Både deltagere og undersøgere forblev blindede for den aktuelle behandling gennem hele LTE-perioden. I analyserne blev patienter, der modtog donanemab fra studiestart, betegnet som *early-start*-gruppen, mens patienter, der først påbegyndte donanemab efter den placebokontrollerede periode, blev betegnet som *delayed-start*-gruppen. Se også Figur 2.



Abbreviations: CL = Centiloid unit; IV = intravenous; LTE = long-term extension; MRI = magnetic resonance imaging; PET = positron emission tomography; Q4W = every 4 weeks; SUVr = standardised uptake value ratio.

Figur 2. Studiedesign i TRAILBLAZER ALZ2 placebokontrolleret periode og forlængelsesfase (LTE-periode). 860 patienter blev randomiseret til donanemab og 876 til placebo [24].

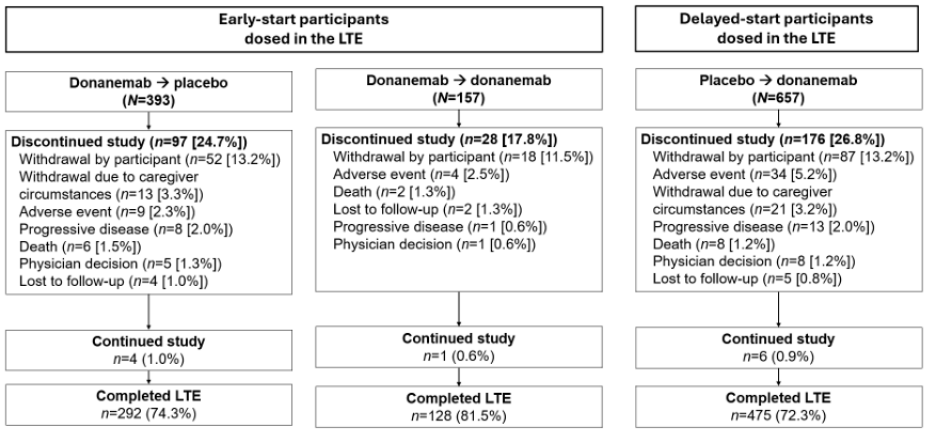
Patient-flow ses i Figur 3 og Figur 4.



Figur 3. Patient-flow i TRAILBLAZER ALZ2

Figur 4. Patient-flow i TRAILBLAZER ALZ2 LTE.

Fig. S2. Study disposition for the TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE period.



Disposition of the TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE period includes all participants who received at least one infusion during the LTE.
LTE: long-term extension.

3.1.2 TRAILBLAZER-ALZ 6

TRAILBLAZER-ALZ 6 var et fase 3b-, randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie, der undersøgte, om alternative doseringsregimer for donanemab kunne reducere forekomsten af amyloid-relaterede billeddiagnostiske abnormiteter med ødem/effusion (ARIA-E) sammenlignet med standarddoseringen [23]. I alt 843 patienter med tidlig symptomatisk Alzheimers sygdom og verificeret amyloidpatologi blev randomiseret 1:1:1:1 til én af fire behandlingsarme. Standardarmen modtog donanemab 700 mg hver 4. uge de første tre doser efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge. De tre eksperimentelle arme modtog følgende doseringer:

- Donanemab 700 mg i.v. ved første dosering efterfulgt af 1400 mg i.v. ved uge 8 og 1400 mg i.v. hver 4. uge resten af studietiden *eller*
- Donanemab 350 mg i.v. ved første dosering, 700 mg i.v ved anden dosering (efter 4 uger), 1050 mg ved tredje dosering (efter yderligere 4 uger), og 1400 mg. i.v. hver 4. uge resten af studietiden *eller*
- Donanemab 350 mg i.v. hver 2. uge seks gange i alt, herefter 700 mg i.v. hver 2. uge to gange efterfulgt af 1400 mg hver 4. uge resten af studietiden. De forskellige regimer var planlagt således, at den samlede eksponering for donanemab frem til uge 16 var ens mellem grupperne.

Patienterne var 60-85 år, havde MMSE-score 20-28 og amyloidpatologi påvist ved PET. I modsætning til TRAILBLAZER-ALZ 2 var påvist taupatologi ikke et inklusionskriterium. Patienter med MR-fund forenelige med øget risiko for ARIA blev ekskluderet.

Det primære endepunkt var forekomsten af ARIA-E ved uge 24.

1:1:1:1 Randomization stratified by APOE and by baseline amyloid — Primary Outcome

Visit number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	**12**
Study week	Screening	0	2	4	6	8	10	12	14	16	20	**24**
Standard		700	PBO	700	PBO	700	PBO	1400	PBO	1400	1400	1400
Modified titration		350	PBO	700	PBO	1050	PBO	1400	PBO	1400	1400	1400
Dose skipping		700	PBO	PBO	PBO	1400	PBO	1400	PBO	1400	1400	1400
Cmax		350	350	350	350	350	350	700	700	1400	1400	1400
Amyloid PET scan	√											√
MRI	√			√				√				√

350 = 1 x 350 mg vial
700 = 2 x 350 mg vials
1050 = 3 x 350 mg vials
1400 = 4 x 350 mg vials

Figur 5. Doseringsregimer i TRAILBLAZER ALZ6 [23].

3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. 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 symptomatisk Alzheimers sygdom defineret som let kognitiv svækkelse eller let demens som følge af Alzheimers sygdom og påvist amyloid patologi. Patienterne er heterozygote bærere eller ikke bærere af APOE ε4-genet. Populationen udgør en subpopulation af patienterne i de kliniske studier.	Populationen er i overensstemmelse med den population, som er omfattet af EMAs indikation og den relevante population i dansk klinisk praksis.	Populationen er i overensstemmelse med populationen som anvendes i vurderingen af effekt og sikkerhed.
Intervention	Donanemab gives intravenøst (i.v.) hver fjerde uge. Den første dosis er på 350 mg, anden dosis på 700 mg, tredje dosis på 1050 mg og efterfølgende doser 1400 mg. Behandlingen forsættes indtil amyloid-plaques er fjernet fra hjernen, dog maksimalt 18 måneder. Hvis amyloidplaques er fjernet efter 6 eller 12 måneder stoppes behandlingen på dette tidspunkt. Til patienter med let demens gives behandlingen i tillæg til standardbehandling. Der er ikke tilgængelig behandling til patienter med let kognitiv svækkelse i dag.	I det primære kliniske studie modtager patienterne 700 mg ved de første tre doseringer og 1400 mg ved de efterfølgende doseringer. Den valgte dosering i ansøgningen er baseret på EMAs anbefalede dosis, som er givet på baggrund af et dosis-bestemmelsesstudie, som viste, at risikoen for ARIA-hændelser var lavest ved optitrering af dosis. Derfor accepterer Medicinrådet denne dosering, men vurderer, at det kan have en lille betydning for hvor hurtigt effekten indtræder.	I den sundhedsøkonomiske model anvendes optitrering af dosis: Dosis 1: 350 mg. Dosis 2: 700 mg. Dosis 3: 1.050 mg. Fra dosis 4: 1.400 mg.
Komparator	Nuværende standardbehandling bestående af acetylcholinesteraseinhibitorer og/eller memantin. I studiet gives placebo intravenøst i	Komparator tilsvarer den behandling, patienterne modtager i dag i dansk klinisk praksis.	I den sundhedsøkonomiske model anvendes standardbehandling alene som komparator.

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	samme intervaller som interventionen.		
Effektmål	Ændring i iARDS fra baseline til uge 76 Ændring i CDR-SB fra baseline til uge 76 CDR-SB risiko for betydende forværring fra baseline til uge 76 Risiko for at progrediere til et senere sygdomsstadie målt ved CDR-Global fra baseline til uge 76 Forsinkelse i sygdomsprogression målt ved CDR-SB ved uge 76 Andel patienter, som opnår amyloid-clearance efter 6, 12 og 18 måneders behandling Ændring i CDR-SB sammenlignet med ADNI-kohorten fra baseline til 18 og 36 måneder. Niveau af amyloid i hjernen efter 36 måneder hos patienter, der ophørte behandlingen efter 12 måneder.	iADRS måler patienternes daglige funktionsevne, mens CDR-SB måler både kognition og funktion og er designet til at kunne måle udvikling i demenssygdom. Medicinrådet accepterer ansøgers valg af effektmål. 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.	CDR-SB-risiko for betydende forværring fra baseline til uge 76

3.2.1 Population

Studiet inkluderede patienter mellem 60 og 85 år, som havde let kognitiv svækkelse eller let demens som følge af Alzheimers sygdom. Patienter skulle have en *Mini Mental State Examination* (MMSE)-score på 20-28, amyloid-patologi (≥37 centiloider) vurderet ved 18F-florbetapir eller 18F-florbetaben positron emission tomography (PET) og tau-patologi vurderet ved 18F-flortaucipir PET-scanning.

Opgjort ved CDR-G-scoren ved baseline har 60 % af de inkluderede patienter let kognitiv svækkelse (CDR-G-score på 0,5), mens 36 % har let demens (CDR-G-score på 1). En lille andel af patienterne (3 %) har moderat sygdom baseret på CDR-G-scoren.

Baseret på MMSE-score ved baseline har ca. 83 % af patienter let kognitiv svækkelse (MMSE-score ≥ 27), mens 16 % har let demens (MMSE-score 20-26).

I de kliniske studier var der inkluderet en bredere population af patienter (ApoE ε4 homozygote, heterozygote eller ikke-bærere) end den population, som donanemab har fået markedsføringstilladelse til (ApoE ε4 heterozygote eller ikke-bærere). I virksomhedens ansøgning og Medicinrådets vurdering indgår kun subpopulationen af patienter, som er omfattet af markedsføringstilladelsen (EU SmPC population). I EMAs produktresumé er også opsummeret en række kontraindikationer, og virksomheden har derfor også defineret en subgruppe af patienter, som er indeholdt af EMAs indikation, og som ikke har kontraindikationer til behandlingen (EU eligible population). EU SmPC-populationen udgør 83 % af den samlede studiepopulation, mens EU eligible populationen udgør 70 % af den samlede studiepopulation. For EU eligible population er resultater kun tilgængelige for udvalgte effektmål.

Virksomheden har oplyst, at følgende kontraindikationer ligger til grund for eksklusionen af patienter fra EU SmPC-populationen ved indsnævring til EU eligible-populationen (patienter kan falde ind under kategori A, B og C samtidigt):

Tabel 3. Kontraindikationer, der har ligget til grund for eksklusion af patienter fra EU SmPC-populationen til EU eligible-populationen

Population	Population size
TRAILBLAZER-ALZ2 overall population	1736
TRAILBLAZER-ALZ2 overall population excluding *APOE* ε4 homozygotes (corresponds to the EU SmPC population, also called EU indicated population)	1447
TRAILBLAZER-ALZ2 overall population excluding *APOE* ε4 homozygotes and patients with anticoagulant use, poorly controlled blood pressure defined as systolic blood pressure ≥140mmHg and diastolic blood pressure ≥90mmHg and baseline superficial siderosis at initiation (corresponds to the EU eligible population)	1218
Breakdown of the excluded patients by contraindication *:	
A) Patients with anticoagulant use at initiation	131
B) Patients with poorly controlled blood pressure (defined as systolic blood pressure ≥140mmHg and diastolic blood pressure ≥90mmHg) at initiation	83
C) Number of patients with baseline superficial siderosis at initiation 1.9%	29

Tabel 4. Baselinekarakteristika for patienter som indgår i den komparative analyse af effekt og sikkerhed.

	EU SmPC (n=1447)[b]		EU eligible (n=1218)[a]	
	Donanemab (n=717)	Placebo (n=730)	Donanemab (n=614)	Placebo (n=604)
Kvinder, n (%)	414 (57,7)	426 (58,4)	376 (61,2)	358 (59,3)
Alder i år (SD)	73,5 (6,2)	73,7 (6,1)	73,27 (6,25)	73,53 (6,06)

	EU SmPC (n=1447)[b]		EU eligible (n=1218)[a]	
	Donanemab (n=717)	**Placebo (n=730)**	**Donanemab (n=614)**	**Placebo (n=604)**
Etnicitet, n (%)				
Indfødt amerikaner eller indfødt fra Alaska	2 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Asiatisk	49 (6,8)	42 (5,8)	45 (7,3)	31 (5,1)
Sort eller afroamerikansk	16 (2,2)	18 (2,5)	14 (2,3)	13 (2,2)
Kaukasisk	649 (90,6)	669 (91,6)	553 (90,2)	560 (92,7)
Latinamerikansk oprindelse	29 (5,6)	33 (6,4)	27 (6,2)	26 (6,1)
Andre lægemidler, som anvendtes ved baseline				
AChEI/memantin brug ved baseline, n (%)	429 (59,8)	451 (61,8)	369 (60,1)	366 (60,6)
AChEI-brug, n (%)	478 (55,6)	488 (55,7)	390 (54,4)	409 (56,0)
Memantin-brug, n (%)	172 (20,0)	180 (20,5)	143 (19,9)	157 (21,5)
Andel patienter som blev behandlet med mindst et antitrombotisk lægemiddel, n (%)[1]	310 (42,6)	298 (42,0)	*N/A*	*N/A*
Acetylsalicylsyre[1]	243 (33,4%)	235 (33,1%)	*N/A*	*N/A*
Ikke-acetylsalicylsyre anti-trombotika[1]	30 (4,1%)	46 (6,5%)	*N/A*	*N/A*
Antikoagulantika[2] [1]	74 (10,2%)	76 (10,7%)	*N/A*	*N/A*
Thrombolytika[1]	2 (0,3%)	1 (0,1%)	*N/A*	*N/A*
Resultater af kognitive og funktionelle målinger ved baseline (gennemsnit (SD))				

	EU SmPC (n=1447)[b]		EU eligible (n=1218)[a]	
	Donanemab (n=717)	**Placebo (n=730)**	**Donanemab (n=614)**	**Placebo (n=604)**
iADRS score	104,3 (14,3)	103,6 (14,2)	104,7 (14,4)	103,5 (14,5)
CDR-SB score	4,0 (2,1)	4,0 (2,1)	3,9 (2,1)	4,0 (2,1)
ADAS-Cog13 score	28,6 (8,9)	29,1 (9,0)	28,3 (9,0)	29,3 (9,2)
ADCS-iADL score	47,9 (7,9)	47,7 (8,0)	48,0 (7,9)	47,8 (8,0)
ADCS-ADL total score	66,4 (8,5)	66,2 (8,6)	66,5 (8,5)	66,3 (8,5)
MMSE scorec	22,5 (3,8)	22,1 (3,9)	22,4 (3,9)	22,1 (4,0)
MMSE-kategori ved screening, n (%)				
MMSE ≥27	119 (16,6)	119 (16,3)	97 (15,8)	98 (16,3)
MMSE 20–26	597 (83,3)	610 (83,7)	516 (84,0)	505 (83,7)
MMSE <20	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
CDR-G score, n (%)				
0	2 (0,3)	3 (0,4)	2 (0,3)	2 (0,3)
0.5	422 (59,8)	439 (60,7)	366 (60,4)	367 (61,2)
1	259 (36,7)	260 (36,0)	219 (36,1)	215 (35,8)
2	23 (3,3)	21 (2,9)	19 (3,1)	16 (2,7)
Niveau af amyloid plaque, CL[d] . Gennemsnit, SD.	103,6 (34,5)	102,2 (34,3)	102,6 (34,2)	101,6 (33,6)

N/A: Ikke tilgængeligt. 2: inklusiv heparin, warfarin, orale antikoagulantika.

ADNI-kohorte

Fordi patienter, som modtog placebo i det primære studies første 76 uger, overgik til donanemab i forlængelsesstudiet er der ingen komparatorgruppe fra studiet efter 76 uger. Virksomheden har inddraget en ekstern kohorte af patienter fra ADNI-kohorten, som anvendes som ekstern komparatorarm fra uge 76 og frem.

ADNI-kohorten er et longitudinal, multicenter, observationelt studie med data fra 2.430 patienter med Alzheimers sygdom, som er offentlig tilgængelig. Virksomheden har inkluderet patienter fra ADNI-kohorten i den eksterne komparatorarm, som var kognitivt svækkede, ikke homozygote for APOE ε4, og var positive for amyloid-ophobning i

hjernen (CSF total-tau/Aβ42 ratio >0,28). Ansøger vægter den selekterede ADNI-population med propensity score vægtning, så den kommer til at ligne placeboarmen i TRAILBLAZER ALZ2. I propensity score-vægtningen indgår følgende kovariater: alder, køn, APOE4-ikke-bærer-status og heterozygot-status, CDR-SB-score ved baseline, ADAS-Cog-13-score ved baseline og MMSE ved baseline. Information om behandling med acetylchoninesterasehæmmere eller memantin er ikke registeret i datasættet.

422 patienter fra ADNI-studiet blev inkluderet i kohorten. Efter vægtning var den effektive stikprøvestørrelse 210.

Tabel 5. Demografiske karakteristika og baselinekarakteristika i EU-SmPC-populationen før og efter vægtning

	TB2 EU SmPC population Placebo (N=702)	ADNI før vægtning (N=422)	ADNI efter vægtning (ESS=210)
Age, mean (SD)	73,64 (6,08)	74,71 (7,35)	73,56 (8,27)
Gender, male (%)	293 (41,7)	246 (58,3)	314,7 (45,5)
APOE4 non-Carrier (%)	240 (34,2)	154 (36,5)	228,3 (33,0)
MMSE, mean (SD)	23,64 (2,49)	25,83 (2,78)	23,58 (2,69)
ADAS-Cog13, mean (SD)	28,97 (8,85)	23,25 (9,35)	29,70 (9,87)
CDR-SB, mean (SD)	3,96 (2,06)	2,67 (1,79)	4,08 (2,03)

NACC-kohorte

I den sundhedsøkonomiske model er en kohorte kaldet NACC-kohorten anvendt til at modellere patienternes sygdomsudvikling. Kohorten er beskrevet i afsnit 4.1.1.

Tabel 6. Baselinekarakteristika for patienter i NACC-kohorten

Characteristic	Value
Age, years (mean ± SD)	73.3 ± 10.5
Male / Female*	50.8% / 49.2%
White	93.9%
Education, years (median)	16.0
APOE ε4: 1 copy / 2 copies / none / unknown	42.3% / 13.5% / 31.9% / 12.3%
Clinical diagnosis at index: dementia / MCI	69.8% / 30.2%
CDR-SB (mean ± SD)	5.5 ± 4.7
CDR-SB category: questionable / mild / moderate / severe	49.4% / 31.9% / 9.1% / 8.3%
MMSE (mean ± SD)	21.6 ± 7.1
FAQ (mean ± SD)	13.1 ± 9.8

Medicinrådets vurdering af population
Baselinekarakteristika er velbalancerede mellem de to studiearme og mellem EU SmPC-populationen og EU-eligible populationen. I dansk klinisk praksis vil man tilbyde behandlingen til patienter i overensstemmelse med EU-eligible populationen, og populationen i studiet er i overensstemmelse med den relevante population i dansk klinisk praksis.

I Danmark anvendes NIA-AA-kriterierne ved diagnosticering af Alzheimers sygdom. I studiet anvendtes diagnosticering af demens ved MMSE-værktøjet samt scanning for amyloid- og tau-ophobning i hjernen. Amyloid kan ophobes i hjernen også hos mennesker uden demens, og hos raske ældre vil man kunne påvise amyloid i hjernen hos omkring en fjerdedel [26]. Fordi studiet alene anvender *Mini Mental State Examination* (MMSE), som vurderer demenssymptomer, i kombination med amyloid- og tau-ophobning, er der en risiko for, at studiet kan have inkluderet patienter, som har demens eller MCI af andre årsager en Alzheimers. Dette kan potentielt underestimere effekten af donanemab, fordi patienter med demenssymptomer af andre årsager ikke vil have effekt af behandlingen. Medicinrådet vurderer dog, at det kun vil dreje sig om meget få patienter i studiet, og at det derfor ikke påvirker vurderingen af effekten.

Eksterne kohorter
Det medfører betydelig usikkerhed i vurderingen, at ansøger anvender forskellige kilder til naturhistorisk data i gennemgangen af klinisk effekt og i den sundhedsøkonomiske analyse. Ved anvendelse af forskellige kohorter har det især betydning, hvis sværhedsgraden af demens ikke er den samme. I NACC-kohorten var den gennemsnitlige CDR-SB score 5,5, i ADNI-kohorten 2,67 før vægtning og 4,08 efter vægtning, mens den i studiepopulationen var 3,96. Demens som følge af Alzheimers sygdom udvikler sig ikke lineært, og man kan ikke forvente, at den gennemsnitlige CDR-SB-score udvikler sig lige mange point i to kohorter i løbet af den samme perioder, hvis kohorterne har forskellige udgangspunkter, fordi patienterne er længere tid i de tidlige stadier målt ved CDR-SB end i de senere stadier, hvor udviklingen går hurtigere. Det er derfor også usikkert, om den effekt af donanemab, som studierne måler i en kohorte med lavere CDR-SB-score ved baseline vil være den samme i en population af patienter med lidt mere fremskreden demens som i NACC-kohorten.

Forventet patientantal
Medicinrådet vurderer, at ca. 650 patienter om året vil være kandidater til opstart af behandling med donanemab i Danmark. Patientantallet er usikkert, og det er muligt, at en større andel af patienter vil tage imod behandling med donanemab, 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.

EMA kræver, at behandling med donanemab er forbeholdt specifikke centre med særlig ekspertise i behandlingen.

[redacted]

[redacted] Medicinrådet vurderer, at 650 patienter kan opstartes i år 1 og efterfølgende år.

Tabel 7. Forventet antal patienter og patientoptag ved implementering af interventionen

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet antal patienter	650	650	650	650	650
Patientoptag	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

3.2.2 Intervention

I EMAs produktresumé er den anbefalede dosis af donanemab 350 mg ved første administration, 700 mg ved anden administration, 1050 mg ved tredje administration og 1400 mg ved efterfølgende doser. I TRAILBLAZER 2, som ligger til grund for vurderingen af donanemabs kliniske effekt, modtager patienterne dog 700 mg i de første tre doser som herefter optrappes til 1400 mg ved hver dosering efterfølgende, og det er denne dosering, der ligger til grund for vurdering af effekt og sikkerhed i virksomhedens ansøgning.

Medicinrådets vurdering af intervention

I dansk klinisk praksis vil man anvende den dosering, som anbefales i EMAs produktresumé. Der er dermed ikke overensstemmelse mellem den dosering i de kliniske studier, der ligger til grund for vurderingen af effekt og sikkerhed, og doseringen man vil anvende i dansk klinisk praksis. Det er dog kun ved første administration af lægemidlet, at doseringen vil være lavere i klinisk praksis end den var i studierne. Det muligt, at effekten vil indtræde senere, men Medicinrådet vurderer, at forskellen er for lille til at have betydning for vurderingen af effekt og sikkerhed.

3.2.3 Komparator

Komparator i vurderingen er ingen behandling eller behandling med lægemidler, som virker på symptomerne på Alzheimers sygdom. Ca. 60 % af patienterne i hver arm modtog acetylcholinesteraseinhibitorer eller memantin ved baseline.

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. I studiet udgør andelen af patienter med let demens 36 %, og når andelen af patienter, der får acetylcholinesteraseinhibitorer eller memantin ved baseline er højere end dette, kan det betyde, at patienter i studiet med MCI også har fået denne behandling. Der er ikke evidens for, at der er effekt af denne behandling hos patienter med MCI, og da der er ligelig fordeling mellem de to studiearme i andelen, der får behandlingen, vurderer Medicinrådet, at det ikke har betydning for vurderingen af effekten af donanemab.

3.2.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for følgende effektmål:

- Ændring i iARDS fra baseline til uge 76
- Ændring i CDR-SB fra baseline til uge 76
- CDR-SB-risiko for betydende forværring fra baseline til uge 76
- Risiko for at progrediere til et senere sygdomsstadie målt ved CDR-Global fra baseline til uge 76
- Forsinkelse i sygdomsprogression målt ved CDR-SB ved uge 76
- Andel patienter, som opnår amyloid-clearance efter 12 måneders behandling
- Ændring i CDR-SB sammenlignet med ADNI-kohorten fra baseline til 18 og 36 måneder.
- Niveau af amyloid i hjernen efter 36 måneder hos patienter, der ophørte behandlingen efter 12 måneder.

Medicinrådets vurdering af effektmål
De inkluderede effektmål er relevante til at vurdere effekten af donanemab sammenlignet med placebo til behandling af patienter med tidlig Alzheimers sygdom.

Medicinrådet lægger særlig vægt på effektmålet "Risiko for at progrediere til et senere sygdomsstadie målt ved CDR-G", fordi progression til et sværere sygdomsstadie har stor betydning for patientens liv, og repræsenterer en betydende forskel. Medicinrådet inddrager også de øvrige effektmål vedr. ændring i CDR.

Medicinrådet har efterspurgt resultater for progression til et sværere stadie opgjort separat for patienter med let kognitiv svækkelse ved baseline og for patienter med let demens ved baseline. Virksomheden vurderer, at dette ikke er muligt, fordi der vil være for få patienter i hver studiearm, og har derfor ikke leveret dette.

iADRS er et effektmål, som er kombineret af to forskellige skalaer, der kan anvendes til at vurdere graden af demens hos patienter, ADAS-ADL og ADAS-cog13. iADRS er udviklet til anvendelse i kliniske studier, for at man kan påvise mindre ændringer. Medicinrådet præsenterer resultater for iADRS, men præsenterer også resultater for hver af de to bagvedliggende redskaber.

For effektmål opgjort efter 76 uger er der ingen komparator-arm i studiet, og virksomheden har inddraget data fra en ADNI-kohorten, og resultater for CDR-SB sammenlignes med resultater for ADNI-kohorten ved 18 og 36 måneder. Da iADRS er det primære effektmål i det kliniske studie, har Medicinrådet efterspurgt, at virksomheden også sammenligner resultater for iADRS ved 36 måneder med ADNI-kohorten. Virksomheden har oplyst, at dette ikke kan lade sig gøre, fordi iADRS ikke er målt i ADNI-kohorten.

Resultater vedr. ændring i amyloid i hjernen anses ikke for et patientrelevant effektmål, men Medicinrådet præsenterer data for dette for at belyse sammenhængen mellem reduktion i amyloide plaques og klinisk effekt. Medicinrådet præsenterer kun effektmålet som andelen af patienter, der opnår amyloid-clearence.

3.3 Sammenligning af effekt

3.3.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode
Ansøger har foretaget en direkte sammenligning af effekten af donanemab sammenlignet med ingen sygdomsmodificerende behandling baseret på TRAILBLAZER ALZ2.

Effektanalyser blev udført for EU SmPC- og EU-eligible populationerne.

Virksomheden har anvendt multiple imputation ved missing data ved en *jump to reference*-metode, når data manglede som følge af at patienterne var udgået fra studiet på grund af død eller en alvorlig eller symptomatisk ARIA-hændelse og *copy-increments in reference*-metode, når data manglede af andre årsager. *Ved jump to reference* antages patientens fremtidige observationer at svare til observationerne i referencegruppen fra tidspunktet for manglende data. *Ved copy-increments in reference* antages patienten at bevare forskellen til referencegruppen ved tidspunktet for manglende data, mens den videre udvikling følger ændringerne observeret i referencegruppen.

I Tabel 34 i bilag er den statistiske metode, som er anvendt ved hvert effektmål, gennemgået.

Medicinrådets vurdering af analysemetode
Medicinrådet accepterer virksomhedens analysemetode.

I oversigten over effektestimater præsenterer Medicinrådet resultater for både EU SmPC-populationen og EU-Eligible populationen. I den efterfølgende gennemgang gennemgås kun resultater for EU SmPC-populationen.

3.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 8. Oversigt over effektestimater fra TRAILBLAZER ALZ2 opgjort for SmPC eligible- og EU-eligible populationerne.

				Absolut forskel i effekt	Relativ forskel i effekt
Effektmål	**Studiearm**	**N**	**Resultat (CI)**	**Forskel (95% CI)**	**Forskel (95% CI)**
Clinical Dementia Rating (CDR)					

				Absolut forskel i effekt	Relativ forskel i effekt
Effektmål	**Studiearm**	**N**	**Resultat (CI)**	**Forskel (95% CI)**	**Forskel (95% CI)**
CDR-SB ændring fra baseline til 76 uger (MMRM)	SmPC: Donanemab	717	1,73 (0,096)	–0,69 (–0,95; –0,43)	Procentvis reduction I forværring: 28,5 % (17,44 %; 39,51 %)
	SmPC: Placebo	730	2,42 (0,097)		
	Eligible: Donanemab	612	1,70 (0,108)	-0,67 (-0,97; -0,37)	Procentvis reduction I forværring: 28,2 % (15,2 %; 41,3 %)
	Eligible: Placebo	601	2,37 (0,116)		
CDR-SB Risiko for klinisk betydende forværring for den enkelte patient fra baseline til 76 uger		Andel patienter, som progredierer:			
	SmPCb: Donanemab	28,7 % (25,4 %; 32,2 %)			HR 0,636 (0,52; 0,78)
	SmPCb: Placebo	40,6 % (37,0 %; 44,3 %)			
	Eligible: Donanemab	28,4 % (24,9 %; 32,3 %)			HR 0,620 (0,49; 0,78)
	Eligible: Placebo	40,4 % (36,5 %; 44,5 %)			
Risiko for at progrediere til et sværere sygdomsstadie målt ved CDR-G (Cox PHM TTE)		Andel patienter, som progredierer:			
	SmPC: Donanemab	672	22,8 % (95 % CI: 19,8%; 26,1 %)	NR	HR 0,597 (0,47; 0,75)
	SmPC: Placebo	701	34,4 % (95 % CI: 31,0 %; 38,0%)		
	Eligible: Donanemab	565	30,8 %	NR	HR 0,528 (0,30; 0,92)

				Absolut forskel i effekt	Relativ forskel i effekt
Effektmål	**Studiearm**	**N**	**Resultat (CI)**	**Forskel (95% CI)**	**Forskel (95% CI)**
			(95 % CI: 27,1 %; 34,7 %)		
	Eligible: Placebo	567	43,6 % (95 % CI: 39,5 %; 47,7 %)		
CDR-SB forsinkelse af sygdomsprogression ved 76 uger (Time-PMRM)	SmPC: Donanemab	663	NR	Måneders sygdomsforsinkelse: 5,82 (4,2; 7,44)	NR
	SmPC: Placebo	694	NR		
CDR-SB ændring fra baseline til 36 måneder sammenlignet med ADNI matchede kontroller	SmPC: Donanemab Early-start	352		-1,0 (-1,5; -0,4)	
	SmPC: ADNI cohort	95			
	SmPC: Donanemab Delayed start	381		-0,6 (-1,2; -0,0)	
	SmPC: ADNI cohort	109			
Intergrated Alzheimers Disease Rating Scale (iADRS)					
iADRS ændring fra baseline til 76 uger	SmPC: Donanemab	717	–10,82 (0,58)	2,65 (1,04; 4,26)	19,6 % (7,59 %; 31,69 %)
	SmPC: Placebo	730	–13,47 (0,58)		
	Eligible: Donanemab	612	–10,64 (0,60)	2,32 (0,69; 3,95)	17,9 % (5,2 %; 30,6%)
	Eligible: Placebo	601	–12,95 (0,59)		

				Absolut forskel i effekt	Relativ forskel i effekt
Effektmål	**Studiearm**	**N**	**Resultat (CI)**	**Forskel (95% CI)**	**Forskel (95% CI)**
ADCS-iADL ændring fra baseline til 76 uger	SmPC: Donanemab	717	–4,91	1,46 (0,50; 2,42)	23,0% (7,70%; 38,24%)
	SmPC: Placebo	730	–6,37		
	Eligible: Donanemab	612	–4,70	1,24 (0,23; 2,26)	20,9% (3,7%; 38,2%)
	Eligible: Placebo	601	–5,95		
ADAS-Cog_{13} ændring fra baseline til 76 uger	SmPC: Donanemab	717	5,67	–1,35 (–2,19; –0,51)	Procentvis reduction I forværring: 19,3% (7,21%; 31,30%)
	SmPC: Placebo	730	7,03		
	Eligible: Donanemab	612	5,57	-1,37 (-2,28; -0,45)	Procentvis reduction I forværring: 19,7% (6,4%; 33,1%)
	Eligible: Placebo	601	6,94		
iADRS andel patienter med klinisk betydende progression fra baseline til 76 uger	SmPC: Donanemab	657	30,1% (26,8%; 33,8%)		HR 0,68 (HR 0,55; 0,84)
	SmPC: Placebo	690	40,0% (36,4%; 43,7%)		
	Eligible: Donanemab	567	30,2% (26,5%; 34,1%)		HR 0,71 (HR 0,56; 0,89)
	Eligible: Placebo	570	39,1% (35,2%; 43,2%)		
iADRS forsinkelse af sygdomsprogressi	SmPC: Donanemab	648	NR	Måneders sygdomsforsinkelse: 2,86 (1,27; 4,46)	NR

				Absolut forskel i effekt	Relativ forskel i effekt
Effektmål	**Studiearm**	**N**	**Resultat (CI)**	**Forskel (95% CI)**	**Forskel (95% CI)**
ved 76 uger (Time-PMRM)	SmPC: Placebo	684	NR		
	Eligible: Donanemab	NR	NR	NR	NR
	Eligible: Placebo	NR	NR		
Amyloid clearence					
Andel patienter med amyloid clearance (<24,1 centiloider) at W76 (Fisher's exact test)	SmPC: Donanemab	692	80,8% (77,15; 83,95)	NR	NR
	SmPC: Placebo	713	0,2%		
	Eligible: Donanemab	593	80,5% (76,6; 83,9)	NR	NR
	Eligible: Placebo	587	0,0% (0,0; 0,8)		

NR: Ikke rapporteret (*not reported)*

3.3.3 Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB)

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, situationsfornemmelse)

Funktion:

- Sociale forhold (erhvervsstatus, kørsel, indkøb)
- Hjem/hobbyer (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].

Tabel 9. Sammenhængen mellem CDR-G og CDR-SB

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

Ændring fra baseline til 76 uger
Studiet viste, at patienter i begge studiearme oplevede en forværring i deres demenssygdom målt ved CDR-SB. Forværringen var mindre hos patienter, som modtog behandling med donanemab: gennemsnitlig forværring fra baseline til 76 uger var 1,73 point, mens patienter, som modtog placebo i gennemsnit, havde forværring fra baseline til 76 uger svarende til 2,42 point på CDR-SB-skalaen. Den gennemsnitlige forskel var dermed -0,69 (95 % CI: -0,95, -0,43) (Figur 6).

Subgruppeanalyser for CDR-SB er præsenteret i bilag (Figur 18 og Figur 19).

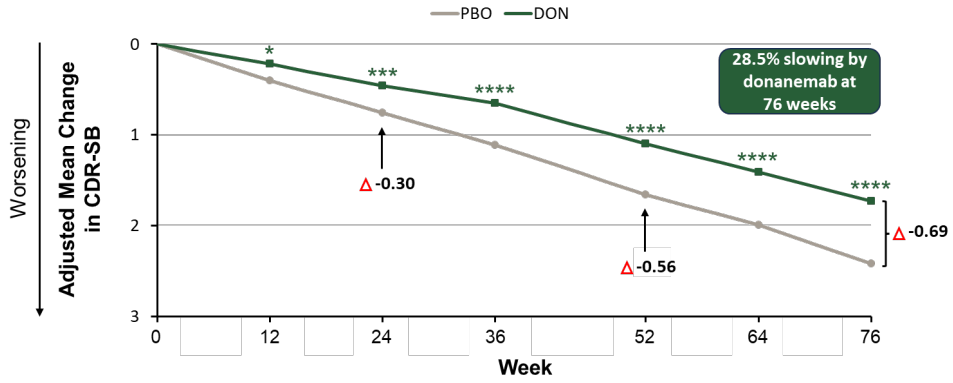
Risiko for klinisk betydende forværring for den enkelte patient
Patienter blev vurderet hver 3. måned. Det blev registeret, at en patient havde oplevet en klinisk betydede forværring, hvis de havde MCI og oplevede 1 points forværring, eller hvis de havde let demens, og oplevede 2 points forværring ved to på hinanden følgende besøg.

28,7 % (95 % CI: 25,4 %; 32,2 %) af patienter, der modtog donanemab og 40,6 % (95 % CI: 37,0 %; 44,3 %) af patienter, der modtog placebo, oplevede en klinisk betydende forværring fra baseline til 76 uger svarende til en hazard ratio ved behandling med donanemab på 0,636 (95 % CI: 0,52; 0,78).

Risiko for at progrediere til et værre sygdomsstadie målt ved CDR-G
Patienter blev vurderet hver 3 måned. Patienter blev registeret som progredieret til et værre stadie, hvis de ved to besøg i træk havde scorer, som var højere end deres baselinemåling. Figur 7 viser risikoen for at progrediere til et senere klinisk stadie i hver studiearm i løbet af studiets første 76 uger. Risikoen var lavere for patienter, som modtog behandling med donanemab sammenlignet med placebo (HR 0,597 (95 % CI: 0,47, 0,75).

I løbet af studiets 76 uger var 22,8 % (95 % CI: 19,8%; 26,1 %) i donanemab-armen og 34,4 % (95 % CI: 31,0 %; 38,0 %) i placeboarmen progredieret til et værre stadie.

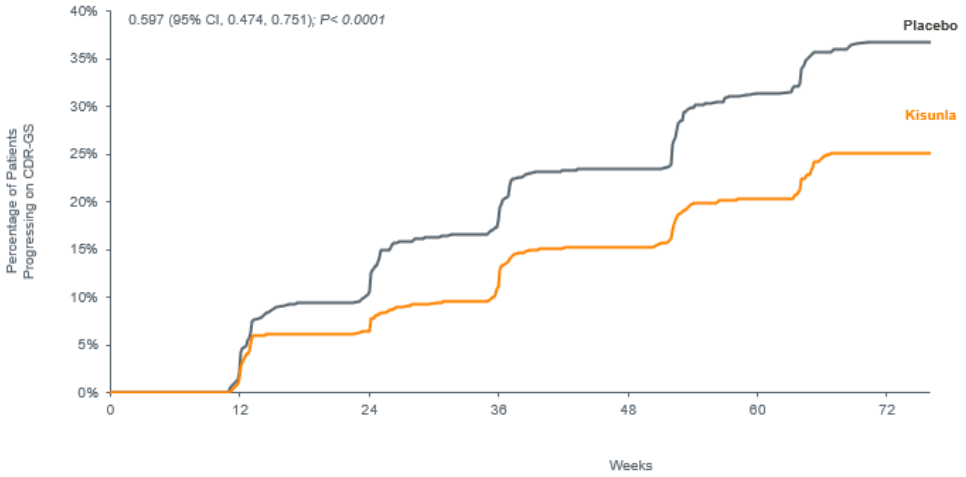
Forsinkelse af sygdomsprogression
Virksomheden har opgjort udviklingen på CDR-SB-skalaen som forsinkelse i sygdomsprogression. Målt på CDR-SB-skalaen forsinker donanemab sygdomsudviklingen med 5,8 måneder (95 % CI: 4,2, 7,4).



PBO, n	730	730	730	730	730	730	730
DON, n	717	717	717	717	717	717	717

Figur 6. Ændring fra baseline til uge 76 i CDR-SB i EU SmPC populationen.

*p<0.05; **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001 vs placebo. CI 95%: Week 24 = (-0.45, -0.15); Week 52 = (-0.77, –0.35); Week 76 = (-0.95, -0.43). Forkortelser: CDR-SB, Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes; CIR, copy increment reference method; DON, donanemab; J2R, jump to reference method; MMRM, mixed models for repeated measures; PBO, placebo.



Figur 7. EU SmPC population CDR-G Risiko for at progrediere til et senere klinisk stadie (Baseline til uge 76)

Prespecified endpoint: Cox regression model; ARIA and deaths counted as progression. AD=Alzheimer's Disease; APOE ε4, Apolipoprotein E type ε4 Allele; CDR-GS, Clinical Dementia Rating–Global Scale; CDR-SB, Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes; CIR, Copy Increment in Reference; HR=Hazard Ratio; J2R=Jump to Reference; kisunla=donanemab; MMRM=Mixed Model Repeated Measures; P=Probability value.Risiko for at progrediere målt ved CDR-SB og CDR-G (til venste) og iADRS (til højre)

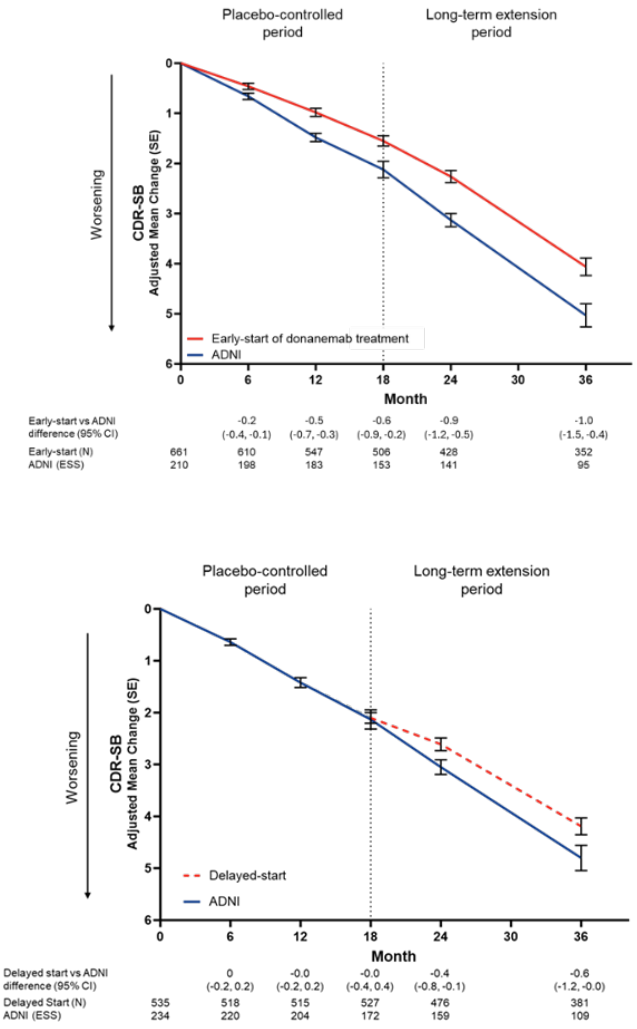
Tabel 10. Andel patienter, der progredierer til et sværere sygdomsstadie i løbet af studietiden (baseline til 76 uger).

Outcome	Study arm	N	Event rate (CI)
CDR-G risk of progression to a later clinical stage (Cox PHM TTE)	SmPC[b]: Donanemab	672	22.8% (19.8%; 26.1%)
	SmPC[b]: Placebo	701	34.4% (31.0%; 38.0%)
	Eligible[a]: Donanemab	565	30.8% 27.1%; 34.7%)
	Eligible[a]: Placebo	567	43.6% (39.5%; 47.7%)

Resultater fra forlængelsesstudiet

Patienter kunne forblive i studiet i op til 36 måneder. Patienter i donaneman-armen, som havde opnået amyloid-clearence (<11 centiloider (CL) eller <24,1 CL ved to på hinanden følgende målinger) blev skiftet til placebo-infusioner under fortsat blinding i løbet af studiets første 18 måneder. Ved opstart af forlængelsesfasen modtog 117 patienter fortsat donanemab, og resultater for donanemab-armen i forlængelsesfasen er derfor for en kombination af patienter, som havde ophørt behandlingen som følge af amyloid-clearence og patienter, som fortsat modtog donanemab.

Patienter i placeboarmen overgik til behandling med donanemab efter 18 måneder, og derfor har studiet ingen komparatorarm efter 18 måneder. Resultater for donanemabarmen er derfor sammenlignet med resultater for matchede patienter i ADNI-kohorten. Ved 36 måneder er forskellen -1,0 point (95 % CI: -1,5; -0,4) (Figur 8).



Figur 8. Ændring fra baseline til 36 måneder i CDR-SB for patienter, som modtog behandling med donanemab (EU SmPC populationen) sammenlignet med patienter i ADNI-kohorten (øverst), samt patienter, som var randomiseret til placebo i studiets første 18 måneder, og opstartede donanemab ved 18 måneder sammenlignet med patienter i ADNI-kohorten (nederst).

Medicinrådets vurdering af effekt målt ved CDR-skalaen

I begge studiearme ses en forværring i patienternes sygdomstilstand over tid. Donanemab medfører langsommere sygdomsprogression, men stabiliserer eller forbedrer ikke sygdommen. Subgruppeanalyserne viste ikke forskel mellem subgrupperne baseret på baselinekarakteristika.

Efter 18 måneder var der en gennemsnitlig forsinkelse i sygdomsudviklingen mellem patienter, som har modtaget donanemab og patienter, som har modtaget placebo, på 5,8 måneder, og andelen af patienter, der er progredieret til et sværere sygdomsstadie, er lavere i donanemabarmen sammenlignet med placeboarmen. 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.

Effekt efter 18 måneder
Det er usikkert, om den kliniske effekt af donanemab opretholdes efter 18 måneder. Resultater for forlængelsesfasen viser, at sygdommen udvikler sig lidt hurtigere i denne fase sammenlignet med den første fase af studiet (0-18 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 i placeboarmen, hvis patienterne ikke var overgået til donanemab. 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 ANDI-kohorten giver et sikkert billede af, hvordan sygdommen ville have udviklet sig for patienterne i placeboarmen, hvis denne var fortsat i forlængelsesstudiet. I forlængelsesstudiet fortsatte behandlingen med mindst én infusion af donanemab desuden for de patienter, som ikke havde opnået clearence forud for indtrædelse i forlængelsesstudiet (117 patienter). I klinisk praksis vil man stoppe behandlingen senest efter 18 måneder for at følge anvisningerne i EMAs produktresumé. Dette begrænser anvendeligheden af resultaterne fra forlængelsesfasen som grundlag for at vurdere effektvarigheden hos patienter, som ophører behandlingen ved 18 måneder.

En stor andel patienter opnåede amyloid-clearence i løbet af studiets første 18 måneder. Amyloid-clearence alene kan dog ikke underbygge, at der vil være vedvarende effekt af behandlingen, og studiet kan ikke underbygge, at sygdommen forsat vil udvikle sig i et langsommere tempo efter 18 måneder, hos patienter, som har modtaget donanemab.

3.3.4 Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS)

Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) er et sammensat klinisk effektmål, der anvendes til at vurdere sygdomsprogression hos patienter med tidlig Alzheimers sygdom. Skalaen måler både kognitive og funktionelle evner ved at kombinere resultater fra ADAS-Cog13 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale), som vurderer kognition, og ADCS-iADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Instrumental Activities of Daily Living), som vurderer patientens evne til at udføre komplekse dagligdags aktiviteter [30]. De to skalaer er beskrevet herunder:

ADAS-Cog13

Alzheimer's Disease Assessment Scale – den kognitive delskala (ADAS-Cog13) er et vurderingsredskab, der administreres af en bedømmer, og som er udviklet til at vurdere sværhedsgraden af de kognitive og ikke-kognitive dysfunktioner, der er karakteristiske for personer med Alzheimers sygdom (Rosen et al., 1984).

Den kognitive delskala af ADAS, ADAS-Cog13, består af 13 deltests, som vurderer de kognitive funktioner, der typisk er mest påvirkede ved Alzheimers sygdom: orienteringsevne, verbal hukommelse, sprogfunktion, praksis, forsinket fri genkaldelse, talannullering (digit cancellation) og labyrintopgaver (maze completion) (Mohs et al., 1997).

ADAS-Cog13-skalaen har et interval fra 0 til 85 point, hvor højere scorer indikerer større sygdomssværhedsgrad [24].

ADCS-ADL

ADCS-ADL er et spørgeskema bestående af 23 punkter, som administreres af en bedømmer og besvares af patientens studiepartner.

Den del af ADCS-ADL, der omfatter instrumentelle aktiviteter i dagligdagen (iADL'er), anvendes som et sekundært effektmål. Hos patienter i de tidlige symptomatiske stadier af Alzheimers sygdom er fokus på iADL'er frem for basale aktiviteter i dagligdagen (bADL'er), da bADL'er typisk først påvirkes i sygdommens mere fremskredne stadier.

iADL-scoren varierer fra 0 til 59 point, hvor lavere scorer indikerer større sygdomssværhedsgrad.

For hvert enkelt punkt bliver studiepartneren først spurgt, om patienten har forsøgt at udføre den pågældende dagligdags aktivitet inden for de seneste fire uger. Hvis patienten har forsøgt aktiviteten, bedømmer studiepartneren patientens funktionsniveau ud fra et sæt foruddefinerede beskrivelser af præstationsevne. Der beregnes både en score for hvert enkelt punkt og en samlet score for instrumentet.

Den samlede ADCS-ADL-score varierer fra 0 til 78 point. Højere scorer afspejler bedre funktionsevne og dermed mindre funktionsnedsættelse, mens lavere scorer indikerer større grad af funktionsnedsættelse [24].

Beregning af iADRS-score

Ved gennemførelse af testene udføres ADAS-Cog13 som en standardiseret kognitiv undersøgelse af patienten, mens ADCS-iADL baseres på oplysninger fra patientens pårørende eller omsorgsperson om patientens funktionsevne i hverdagen. Resultaterne fra de to instrumenter kombineres til en samlet iADRS-score, som afspejler både kognitiv og funktionel sygdomsbyrde [30]. Scoren beregnes som iADRS = [-(ADAS-Cog13) + 85] + ADCS-iADL, og giver et resultat mellem 0 og 141, hvor højere score indikerer bedre performance.

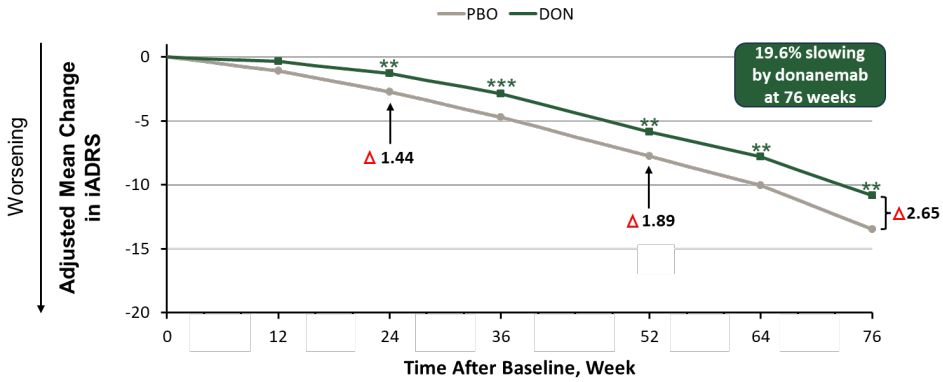
Den mindste klinisk relevante forskel er blevet estimeret til 5 point hos patienter med mild kognitiv svækkelse (MCI) på grund af Alzheimers sygdom og 9 point hos patienter med mild Alzheimers demens [31].

Resultater

Ændring fra baseline til 76 uger
I begge studiearme var der en forværring i sygdomsudviklingen fra baseline til 76 uger målt ved iADRS. Der var en større forværring i placeboarmen og efter 76 uger var forskellen mellem patienter, som havde fået behandling med donanemab og patienter, som havde fået placebo 2,65 point (95 % CI: 1,04, 4,26) svarende til 19,6 % forskel (95 % CI: 7,59 %, 31,69 %) i sygdomsudviklingen. Der kunne ses forskel mellem de to studiearme efter ca. 24 ugers behandling (Figur 9). Forskellen var drevet af en ændring i både ADCS-iADL og ADAS-Cog13.

Andel patienter med klinisk betydende progression
Virksomheden har opgjort risiko for klinisk betydende progression målt ved iADRS (mindst 7,5 points ændring). 40 % af patienter, som modtog placebo, oplevede en klinisk betydende progression, mens 30 % af patienter, som modtog donanemab oplevede en klinisk betydende progression.

Forsinkelse af sygdomsprogression
Virksomheden har opgjort udviklingen på iADRS-skalaen som forsinkelse i sygdomsprogression. Målt på iADRS-skalaen forsinker donanemab sygdomsudviklingen med 2,9 måneder (95 % CI: 1,3; 4,5).



PBO, n	730	730	730	730	730	730	730
DON, n	717	717	717	717	717	717	717

Figur 9. Ændring fra baseline til uge 76 i iADRS i EU-SmPC-populationen i TRAILBLAZER-ALZ2, J2R/CIR-analyse^ (MMRM)

**p<0.01; ***p<0.001 vs placebo. CI 95%: Week 24 = (0.55, 2.33); Week 52 = (0.65, 3.13); Week 76 = (1.04, 4.26)

Forkortelser: CIR, copy increment reference method; DON, donanemab; iADRS, integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; J2R, jump to reference method; MMRM, mixed models for repeated measures; PBO, placebo.

Medicinrådets vurdering af iADRS

Resultaterne for iADRS viser, at sygdomsforværringen er langsommere for patienter, som modtager behandling med donanemab sammenlignet med patienter, som modtager placebo, men målt på iADRS-skalaen er forskellen lille, og svarer til en forsinkelse i sygdomsprogression på knap 3 måneder.

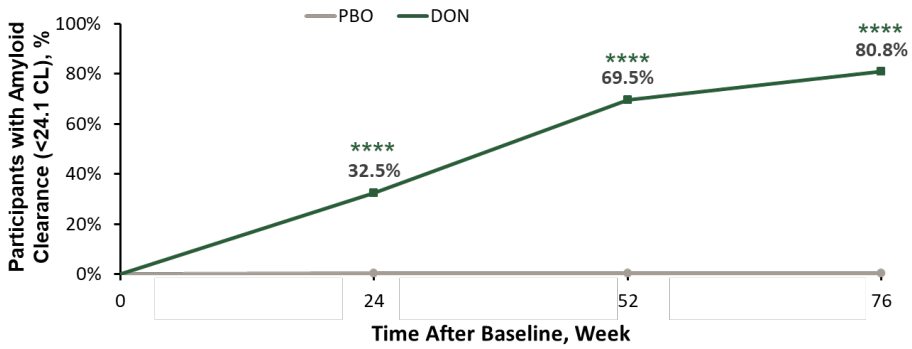
Medicinrådet bemærker, at der er stor forskel på estimaterne for hvor længe donanemab forsinker sygdomsudviklingen afhængigt af om dette opgøres på CDR- eller iADRS-skalaen, og den manglende konsistens på tværs af effektmål gør resultaterne usikre. Begge effektmål anvendes primært i kliniske studier, og ikke i klinisk praksis. Der er størst erfaring med CDR-SB i kliniske studiet, og Medicinrådet lægger størst vægt på det effektmål.

3.3.5 Amyloid-clearence

PET-scanning blev foretaget efter 24, 52 og 76 ugers behandling. Amyloid-clearence blev i studiet defineret som <11 centiloider (CL) eller under 24,1 CL ved to på hinanden følgende målinger. I produktresuméet angiver EMA, at behandlingen kan stoppes ved amyloid <24,1 CL.

18,8 % af patienter i EU SmPC-populationen opnåede clearence svarende til studiets definition ved 6 måneder, 46,2 % ved 12 måneder og 64,1 % ved 18 måneder.

Resultater for clearence svarende til produktresuméets grænse er præsenteret i Figur 10.



PBO, n	664	603	564
DON, n	633	561	515

Figur 10. Andel patienter, som opnår amyloid clearance ved uge 24, 52, and 76 af TRAILBLAZER-ALZ2 i EU SmPC populationen

[a] Amyloid plaque clearance var defineret som et niveau <24.1 CL. Forkortelser: CL, centiloid; DON, donanemab; PBO, placebo.

Medicinrådets vurdering af ændring i amyloid PET
Udviklingen i amyloid PET viser, at donanemab er i stand til at reducere mængden af amyloid β fra hjernen hos en stor andel patienter i overensstemmelse med lægemidlets virkningsmekanisme. Reduktionen i amyloid PET afspejles dog ikke patienternes kognitive evner eller funktion, og Medicinrådet vurderer derfor, at reduktionen i amyloid PET har ringe korrelation til en klinisk relevant effekt for patienten.

3.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata blev opgjort for både SmPC eligible-populationen og EU eligible-populationen for TRAILBLAZER ALZ2. Sikkerhed er også gennemgået for TRAILBLAZER ALZ6-studiet, hvor resultater kun er opgjort for EU eligible-populationen. Gennemgangen af sikkerhed tager udgangspunkt i EMAs produktresumé [17].

I Tabel 11 fremgår andelen af patienter, som oplevede alvorlige uønskede hændelser og andelen af patienter, som ophørte behandlingen som følge af uønskede hændelser.

Tabel 11. Oversigt over uønskede hændelser i TRAILBLAZER ALZ2

	EU SmPC (n=1438)		EU eligible (n=1212)	
	Donanemab (n=710)	**Placebo (n=728)**	**Donanemab (n=609)**	**Placebo (n=603)**
Patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelser, n (%)	127 (17,9 %)	111 (15,2 %)	89 (14,6 %)	74 (12,3 %)
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	91 (12,8 %)	28 (3,8 %)	73 (12,0 %)	22 (3,6 %)
Dødsfald, n (%)	13 (1,8 %)	8 (1,1 %)	8 (1,3 %)	7 (1,2 %)

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

- Donanemab 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. Ofte er ARIA-H asymptomatisk, men i nogle tilfælde kan det medføre symptomer, især når det forekommer sammen med ødem/væskeansamling.
- Infusionreaktioner: donanemab administreres i.v. og der er observeret infusionsrelaterede reaktioner. Tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner kan omfatte erythem, kulderystelser, kvalme, opkastning, svedtendens, hovedpine, trykken for brystet, dyspnø og ændringer i blodtrykket.

Amyloid-relaterede billeddannelsesabnormiteter (ARIA) i den indicerede population

I TRAILBLAZER-2, hvor donanemab blev administreret ved doseringsregimet 700 mg hver 4. uge ved de første 3 doser, efterfulgt af 1.400 mg hver 4. uge, blev ARIA (ARIA-E eller ARIA-H) observeret hos 33 % (234/710) af patienterne, som er ApoE ε4 heterozygote og ikkebærere, behandlet med donanemab, sammenlignet med 13,5 % (98/728) af patienterne, som er heterozygote og ikke-bærere, som fik placebo. Alvorlige ARIA-hændelser blev rapporteret hos 1,4 % (10/710) af de patienter, som blev behandlet med donanemab, mens der var 0 tilfælde blandt patienter, som fik placebo. Fatale tilfælde af ARIA grundet donanemab var sjældne i det pivotale studie (0,4 %, tre patienter). Kliniske symptomer associeret med ARIA-E forsvandt hos ca. 80 % af patienterne. Symptomer på ARIA-E kan omfatte hovedpine, forvirring, kvalme, opkastning, ustabilitet, svimmelhed, rysten, synsforstyrrelser, taleforstyrrelser, forværring af kognitiv funktion, bevidsthedsændring og krampeanfald.

ARIA-E blev observeret hos 20,6 % (146/710) af patienterne, som er ApoE ε4 heterozygote og ikkebærere, behandlet med donanemab sammenlignet med 1,8 % (13/728) af patienterne, som fik placebo. Den maksimale radiografiske alvorlighedsgrad for ARIA-E var let hos 6,2 % (44/710) af patienterne, moderat hos 12,7 % (90/710) af patienterne og alvorlig hos 1,4 % (10/710) af patienterne. Symptomatisk ARIA-E blev rapporteret hos 5,6 % (40/710) af patienterne behandlet med donanemab i det pivotale studie, mens det blev rapporteret hos 0 patienter, som modtog placebo. Mediantiden til resolution af ARIA-E var ca. 8,3 uger. Af de patienter med ARIA-E, som blev behandlet med donanemab, oplevede ca. 24,3 % (35/144) flere tilfælde af ARIA-E.

ARIA-H blev observeret hos 27,6 % (196/710) af patienterne, som er ApoE ε4 heterozygote og ikkebærere, behandlet med donanemab sammenlignet med 12,2 % (89/728) af patienterne, som fik placebo. Den maksimale radiografiske alvorlighedsgrad for ARIA-H var let hos 14,4 % (102/710) af patienterne, moderat hos 5,5 % (39/710) af patienterne og alvorlig hos 7,6 % (54/710) af patienterne. Symptomatisk ARIA-H blev rapporteret hos 1,1 % (8/710) af patienterne behandlet med donanemab sammenlignet med 0,3 % (2/728) af patienterne, som fik placebo. Isoleret ARIA-H (dvs. ARIA-H hos patienter, uden samtidig ARIA-E) blev observeret hos 12,4 % (88/710) af patienterne behandlet med donanemab sammenlignet med 11,5 % (84/728), som fik placebo. Af de patienter med ARIA-H, som blev behandlet med donanemab, oplevede ca. 35,9 % (70/195) flere tilfælde af ARIA-H.

Størstedelen af de første radiografiske hændelser med ARIA i de placebokontrollerede studier forekom tidligt i behandlingen (inden for 24 uger efter behandlingsstart), selvom ARIA kan forekomme når som helst, og patienterne kan have mere end ét tilfælde.

Standard understøttende behandling, herunder kortikosteroider, kan overvejes i tilfælde af ARIA-E, men behandlingens effektivitet er ikke klarlagt.

Ændret optartstitrering:
I TRAILBLAZER-6, hvor en ændret opstarttitrering blev undersøgt var forekomsten af ARIA-E henholdsvis 19,9 % og 13,1 % i standard- og modificeret titreringsarmen i den indikerede population.

Infusionsrelaterede reaktioner i den indicerede population

I TRAILBLAZER-2, blev infusionsreaktioner observeret hos 8,3 % af patienterne behandlet med donanemab sammenlignet med 0,4 %, som fik placebo. Anafylaktiske reaktioner blev ikke almindeligt rapporteret (0,4 %). Alvorlige infusionsreaktioner eller overfølsomhed forekom hos 0,4 % af patienterne behandlet med donanemab sammenlignet med 0,1 %, som fik placebo.

Størstedelen af infusionsreaktioner og overfølsomhedsreaktioner forekom inden for de første 4 doser af donanemab.

Genoptaget behandling førte til efterfølgende infusionsrelateret reaktion/overfølsomhedshændelser hos ca. 46,9 % af patienterne, oftest med lignende alvorlighedsgrad og type af symptomer som ved de første hændelser. Profylaktiske lægemidler inden efterfølgende infusioner forhindrede ikke tilbagevendende infusionsrelaterede reaktioner.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Patienter med Alzheimers patologi er disponeret for mikroblødninger som følge af deres ophobning af amyloide plaques i hjernevævet. I studiet forekommer mikroblødninger hos patienter i begge studiearme, men hyppigst hos de patienter, som fik donanemab. De fleste mikroblødninger 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. Alvorlige ARIA-hændelser blev observeret hos 1,4 % af patienter, som fik behandling med donanemab.

I studiet forekommer også ødemer (ARIA-E). Mens størstedelen af disse også var uden symptomer og reversible, forekom der også symptomatiske ødemer hos 5,6 % af de patienter, der fik donanemab, 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 donanemab, kan scanningerne ikke forebygge ARIA, men kun sikre at behandlingen revurderes og eventuelt pauseres eller seponeres, hvis ARIA opstår.

3.5 Helbredsrelateret livskvalitet

3.5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har indsamlet data på helbredsrelateret livskvalitet i TB2-studiet ved hjælp af det sygdomsspecifikke instrument *QoL-AD* for både patienter og pårørende.

QoL-AD-data anvendes ikke til beregning af nytteværdier. Ansøger begrunder dette med, at data blev indsamlet over 18 måneder hos patienter med MCI eller let AD som følge af Alzheimers sygdom og derfor ikke dækker de senere sygdomsstadier i modellen. Der blev ikke indsamlet EQ-5D-data i TB2-studiet. Til beregning af nytteværdier anvender ansøger derfor eksterne kilder, som ses i nedenstående tabel.

Tabel 12. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Opfølgningstid og måletidspunkter	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EQ-5D	Ikke tilgængelig	*Nytteværdier for patienter med let, moderat og svær Alzheimers demens.*	Landeiro et al. 2020 [32]	Afsnit 3.5.1.1
EQ-5D	24 timer	Nyttetab for hovedpine anvendt som proxy	Xu et al. 2011 [33]	Afsnit 3.5.1.1
Eksterne data er anvendt i artiklen	Ikke tilgængelig	Nyttetab for anafylaktisk reaktion	Hannouf et al. 2012 [34]	Afsnit 3.5.1.1

3.5.1.1 Eksterne kilder

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger efter studier af helbredsrelateret livskvalitet og nytteværdier ved Alzheimers sygdom. Den specifikke søgning efter HRQoL-studier omfattede observationelle studier, herunder prospektive og retrospektive kohortestudier, vignette-studier og tværsnitsstudier, mens systematiske litteraturreviews ikke indgik. Landeiro et al. (2020) [32] blev derfor ikke identificeret i den specifikke HRQoL-søgning, men gennem ansøgers separate systematiske litteratursøgning efter sundhedsøkonomiske modeller og relevante modelinput.

Ansøger anvender Landeiro et al. (2020) som kilde til helbredsstadiespecifikke nytteværdier for patienter. Studiet er et systematisk litteraturreview af præferencebaserede mål for helbredsrelateret livskvalitet hos personer med prædemens AD, MCI eller demens. Litteratursøgningen omfattede studier publiceret fra 1990 til 2017. I alt blev 61 studier inkluderet, hvoraf 48 anvendte EQ-5D. EQ-5D-baserede nytteværdier blev meta-analyseret efter sygdomsstadier.

Derudover anvender ansøger to eksterne kilder til estimering af fald i nytteværdi ved uønskede hændelser. Xu et al. (2011) [33] anvendes til nyttetab ved hovedpine, mens Hannouf et al. (2012) [34] anvendes til nyttetab ved anafylaktisk reaktion.

3.5.1.2 QoL-AD fra TRAILBLAZER-ALZ2

QoL-AD er et sygdomsspecifikt instrument med 13 spørgsmål, som hver vurderes på en firepunktsskala. Den samlede score går fra 13 til 52 point, hvor en højere score angiver bedre helbredsrelateret livskvalitet. I TB2-studiet blev både en patientbesvaret version og en pårørendebesvaret proxyversion anvendt. Målingerne var præspecifikke, men indgik ikke i studiets hierarkiske testprocedure for de primære og sekundære effektmål.

3.5.1.2.1 Dataindsamling

QoL-AD blev indsamlet ved uge 24, 52 og 76. Analysen vedrører Addendum 4-populationen (n=767), som er en delpopulation af den samlede TB2-population. Ansøgningen angiver målinger ved uge 24, 52 og 76, men dokumenterer ikke tilstrækkeligt, om der forelå en baselinemåling, hvor mange patienter der indgik ved hvert måletidspunkt, eller hvordan manglende data blev håndteret.

Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet
Ansøger har ikke indsamlet EQ-5D-data i TB2-studiet, som er Medicinrådets foretrukne instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet. Medicinrådet vurderer, at anvendelsen af nytteværdier fra Landeiro et al. (2020) [32] er forbundet med usikkerhed. Studiet sammenfatter nytteværdier på tværs af patienter med MCI og demens og det er usikkert, om de rapporterede nytteværdier er repræsentative for patienter med tidlig Alzheimers sygdom, som udgør målpopulationen for donanemab. Medicinrådet vurderer, at anvendelsen af eksterne nytteværdier øger usikkerheden, da nytteværdierne er baseret på andre studier og patientpopulationer end de patienter, der indgår i TB2-studiet og danner grundlag for modellens effektestimater.
Ansøger begrunder anvendelsen af eksterne nytteværdier med, at de ikke er bekendt med en metode til at omsætte QoL-AD til EQ-5D. Der er imidlertid publiceret en mappingalgoritme [35], som specifikt er udviklet til at estimere EQ-5D-5L-værdier ud fra QoL-AD-data. Medicinrådet har anmodet ansøger om at angive resultater for livskvalitet i TB2-studiet samt anvende mappingalgoritmen i en følsomhedsanalyse med henblik på at estimere nytteværdier ved brug af den publicerede QoL-AD til EQ-5D-mappingalgoritme. Ansøger har bekræftet, at QoL-AD-data blev indsamlet for en del af patienterne i TB2-studiet og har henvist til resultater fra Klein et al. [36]. Heri fremgår det, at der ikke kunne påvises en statistisk signifikant effekt af donanemab på livskvalitet målt ved QoL-AD ud fra det indsamlede data [36]. Ansøger har ikke imødekommet Medicinrådets anmodning om at anvende den publicerede mappingalgoritme fra Rombach et al. til estimering af EQ-5D-værdier, da algoritmen estimerer ikke stadiespecifikke nytteværdier. Medicinrådet har derfor ikke tilstrækkelige data til at vurdere udviklingen i patienternes HRQoL eller en eventuel effekt af donanemab på HRQoL.

3.5.2 Nytteværdier

3.5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke behandlingsuafhængige nytteværdier på baggrund af Landeiro et al. 2020 [32].

Tabel 13. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D	Ikke oplyst	Landeiro et al. 2020	Systematisk litteraturreview og metaanalyse. Pårørenderapporterede EQ-5D-vurderinger af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet fordelt på MCI som følge af Alzheimers sygdom samt

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
			let, moderat og svær Alzheimers sygdom. Anvendes til estimering af patienternes stadiespecifikke nytteværdier.

3.5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger aldersjusterer nytteværdierne fra Landeiro et al.- studiet med henblik på at tilpasse dem til alders- og kønssammensætningen i TB2-populationen.

Pårørendes egen nytteværdier indgår ikke i ansøgers hovedanalyse. I en scenarieanalyse inkluderes nytteværdier fra to vignette-baserede TTO-studier, Matza et al. [37] og Belger et al. [38]. Værdierne varierer efter patientens sygdomsstadie, relationen til patienten og i de senere stadier efter, om patienten er hjemmeboende eller på plejehjem.

Ansøger inkluderer et midlertidigt nyttetab på 0,14 ved symptomatisk, ikke-alvorlig ARIA. Værdien stammer fra Xu et al. [33] og svarer til nyttetabet ved mild migrænehovedpine, som anvendes som proxy, fordi hovedpine var det hyppigst rapporterede symptom ved symptomatisk ARIA. Nyttetabet anvendes i 61,9 dage, svarende til den gennemsnitlige varighed af ARIA-E i det anvendte datagrundlag. Der anvendes ikke et særskilt nyttetab ved milde eller moderate til svære infusionsrelaterede reaktioner. Ansøger begrunder dette med, at milde reaktioner håndteres ved at nedsætte infusionshastigheden, mens moderate og svære reaktioner forventes behandlet. Ansøgningen indeholder desuden et nyttetab på 0,116 i 30 dage ved anafylatisk reaktion, baseret på Hannouf et al. [34].

3.5.2.3 Resultater af nytteværdier

De stadiespecifikke nytteværdier, som ligger til grund for den sundhedsøkonomiske analyse, fremgår af Tabel 14. Nytteværdierne falder med stigende sygdomssværhedsgrad fra 0,81 for MCI-stadiet til 0,36 for svær AD. Ansøger anvender samme stadiespecifikke nytteværdi for hjemmeboende patienter og patienter på plejehjem.

Tabel 14: Nytteværdier i ansøgers analyse

Helbredsstadie	Nytteværdi/nyttetab [SE]	Respondent og metode	Kilde
MCI	0,81 [0,08]	Generel danske befolkningsnytteværdier	-
Let AD-	0,74 [0,03]	Proxyrapporteret EQ-5D. Forskellige præferencevægte	Landeiro et al.
Moderat AD	0,59 [0,06]	Proxyrapporteret EQ-5D. Forskellige præferencevægte	Landeiro et al.

Helbredsstadie	Nytteværdi/nyttetab [SE]	Respondent og metode	Kilde
Svær AD	0,36 [0,08]	Proxyrapporteret EQ-5D. Forskellige præferencevægte	Landeiro et al.
Symptomatisk, ikke-alvorlig ARIA	-0,14 i 61,9 dage	Nyttetab for hovedpine anvendt som proxy	Xu et al.
Anafylaktisk reaktion	-0,116 i 30 dage	15 % reduktion af den vægtede nytteværdi ved analysens start	Hannouf et al.

Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at der er betydelig usikkerhed forbundet med de anvendte nytteværdier. Da der ikke foreligger tilstrækkeligt rapporterede HRQoL-data fra TB2-studiet, er det ikke muligt at vurdere, i hvilken grad de modellerede forskelle i livskvalitet mellem sygdomsstadier afspejler udviklingen i livskvalitet hos patienterne i TB2-studiet.

Medicinrådet vurderer, at patienternes egen vurdering af helbredsrelateret livskvalitet er særlig relevant i de tidlige sygdomsstadier, hvor patienterne i højere grad selv kan vurdere deres helbredstilstand. For de senere sygdomsstadier kan pårørendes vurdering være mere relevant.

Nytteværdien for MCI er baseret på den generelle danske befolkning ved 70-årsalderen og er dermed ikke estimeret hos patienter med MCI som følge af Alzheimers sygdom. Nytteværdierne for let, moderat og svær AD er baseret på pårørendes vurdering af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet og stammer fra en international metaanalyse med forskellige præferencevægte. Dette medfører en række usikkerheder, hvis betydning for den sundhedsøkonomiske analyse ikke kan kvantificeres. For det første kan nytteværdierne i Landeiro et al. [32] 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 er der ikke korrigeret for eventuelle forskelle i studiepopulationerne som komorbiditeter eller lignende, som kan have betydning for den helbredsrelaterede livskvalitet. Det er ikke dokumenteret, hvad forskelle mellem studiepopulationerne kan betyde for sammenligneligheden.

Medicinrådet bemærker, at sammenhængen mellem sygdomsprogression og helbredsrelateret livskvalitet ikke nødvendigvis er entydig. Patienternes livskvalitet kan påvirkes af bl.a. pleje, støtte og omgivelser, og nogle patienter kan opleve en forbedring af livskvaliteten ved f.eks. øget struktur og støtte, selv om sygdommen progredierer.

Ansøger har ikke dokumenteret, at de anvendte nytteværdier og forskellene mellem sygdomsstadier er repræsentative for den population, som indgår i modellen. Da den estimerede omkostningseffektivitet i høj grad afhænger af gevinster i livskvalitet forbundet med forsinket sygdomsprogression, introducerer dette væsentlig usikkerhed i modellens resultater.

Medicinrådet anvender derfor i hovedanalysen de stadiespecifikke nytteværdier, der blev anvendt i vurderingen af lecanemab [39], som er baseret på pårørende rapporterede livskvalitet. Medicinrådet vurderer, at estimaterne er mere relevante for den aktuelle analyse, da nytteværdierne er estimeret i en patientpopulation, der er sammenlignelig med populationen i TB2-studiet, målt med EQ-5D-5L og baseret på danske præferencevægte (se Tabel 15). Estimaterne fra Landeiro et al. 2020 anvendes i en følsomhedsanalyse.

Tabel 15. Nytteværdier i Medicinrådets analyse

Stadie	Nytteværdi (95% CI)	Reference
MCI	0,90 (0,90; 0,91)	Medicinrådets vurdering af lecanemab [39]
Let AD	0,85 (0,84; 0,86)	
Moderat AD	0,74	
Svær AD	0,51	

Ansøger anvender desuden samme nytteværdi for hjemmeboende patienter og patienter på plejehjem inden for samme sygdomsstadie. 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.

Medicinrådet vurderer også, at der er usikkerhed forbundet med nyttetabet ved symptomatisk ARIA. Nyttetabet er baseret på hovedpine som proxy og er ikke estimeret hos patienter, der har oplevet ARIA under behandling med donanemab. Medicinrådet vurderer, at et nyttetab svarende til hovedpine ikke nødvendigvis afspejler påvirkningen af helbredsrelateret livskvalitet ved symptomatiske ARIA-hændelser, særligt ved mere alvorlige hændelser. Det foreliggende materiale giver ikke grundlag for at fastsætte et mere direkte nyttetab for ARIA.

3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Resultaterne for sygdomsforsinkelse er forskellige afhængigt af, om det opgøres på baggrund af CDR-SB eller iADRS. Dette kunne tyde på, at resultaterne er mindre robuste, eller at målinger på denne type skalaer ikke bør tolkes som sygdomsforsinkelse.

Det er usikkert, hvor længe, der er effekt af behandling med donanemab. Analysen af effekt ud over 18 måneder er baseret på en ekstern kohorte (ADNI–kohorten), fordi patienter, som ved baseline blev randomiseret til placebo efter 18 måneder overgik til behandling med donanemab. Der er forskel på den gennemsnitlige CDR-SB i ADNI-kohorten og studiepopulationen, og sammenligningen er behæftet med betydelig usikkerhed.

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.

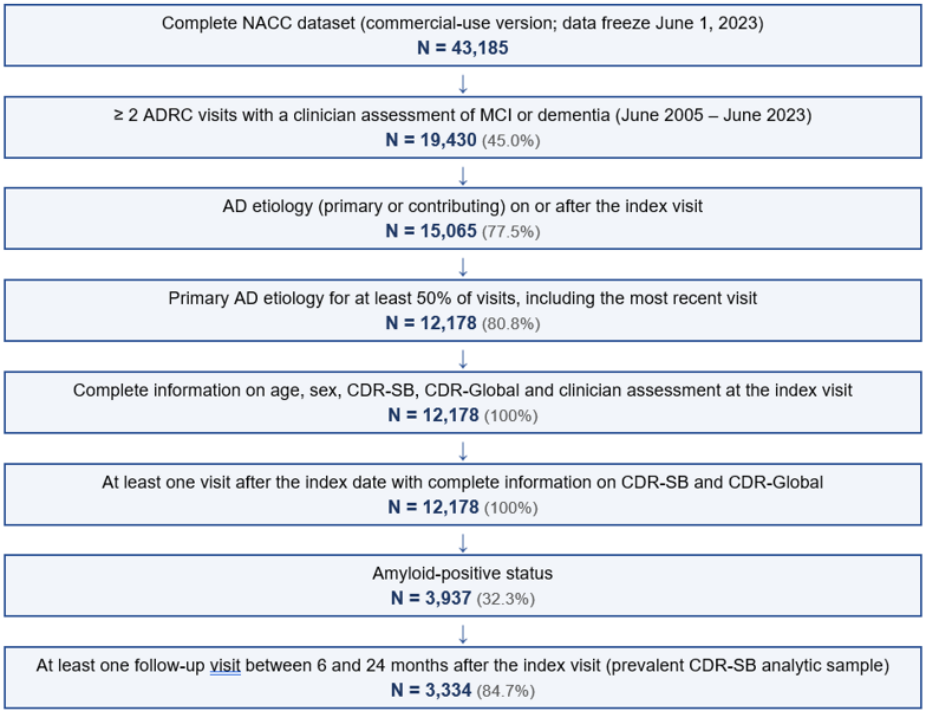
4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Anvendelse af eksterne kilder

Datagrundlaget for patientbevægelser i BSC-armen er retrospektive eksterne data for sygdomsudviklingen fra National Alzheimers's Coordinating Center (NACC) Uniform Data Set.

4.1.1 Datagrundlag for naturhistorisk udvikling

Ansøger har afgrænset NACC-datasættet til en kohorte af 3.334 prævalente patienter, som danner grundlag for estimering af transitionssandsynligheder for den naturhistoriske sygdomsudvikling, se Figur 11. Ansøger vurderer, at det ikke er hensigtsmæssigt at anvende TB2-studiet som grundlag for modellering af sygdomsprogression grundet få observationer med moderat og svær AD og forholdsvis kort randomiseret opfølgningstid. Yderligere detaljer om stikprøveudvælgelse fremgår af ansøgningens appendiks M.



Figur 11. Stikprøveudvælgelse til naturhistorisk udvikling pba. NACC

Note: Procenttal angiver andelen af patienter på hvert trin som er medtaget fra det umiddelbart forudgående trin.

Ansøger har gennemgået sammenligneligheden af karakteristika i NACC-kohorten og TB2-kohorten, og fundet afvigelser på kønssammensætning, baseline sygdomsprogression, APOE4-fordeling, uddannelsesniveau og komorbiditeter. For disse variable fandt ansøger ikke grund til at adressere forskelle i APOE4-fordeling (13,5% var homozygote i NACC-kohorten, 0 % var homozogyte i TB2-kohorten), uddannelsesniveau (i NACC var 50-percentilen 16 år mod 70-percentilen på 13 år TB2).

I NACC-kohorten blev der observeret forbedringer i patienternes sygdomsstadie i form af en forbedret CDR-SB-score over tid. Dette vurderes at være en misklassifikation af den underliggende irreversible sygdomsudvikling, og et udtryk for måleusikkerhed og variation i patienternes umiddelbare tilstand. Ansøger justerer datagrundlaget ved at overskrive observerede forbedringer med den seneste mere fremskredne helbredstilstand. Samme overskrivning blev anvendt ved mellemliggende manglende observationer.

Medicinrådets vurdering af datagrundlag

Medicinrådet anvender ansøgers datagrundlag for patientbevægelser. Det bemærkes dog, at APO4-homozygote patienter forventes at progrediere hurtigere end heterozygote og ikke-bærere. Da der er forskel på andelen af APOE4-homozygote patienter i NACC og TB2 (hhv. 13,5 % og 0 %) forventes progressionshastigheden i grundlaget for den naturhistoriske sygdomsudvikling alt andet lige at være hurtigere end i TB2-studiet. Samtidig var den gennemsnitlige CDR-SB-score 5,5 i NACC-kohorten sammenlignet med

3,96 i studiepopulationen, hvilket indikerer en forskel i sygdomssværhedsgrad ved baseline. Omvendt kan forskellen i uddannelseslængde betyde, at varigheden af MCI-stadiet i NACC var lidt længere end forventet i TB2, da flere års uddannelse forventes at være forbundet med en højere kognitiv reserve. Disse forskelle reducerer sammenligneligheden mellem de to kohorter.

NACC er en amerikansk kohorte baseret på patienter fra 2005-2023, og der er ikke præsenteret data for sammenligneligheden med danske patienter. Forskelle i patientkarakteristika, komorbiditet og selektion kan påvirke sygdomsprogressionen, og overførbarheden af de estimerede transitionssandsynligheder til danske patienter er derfor usikker.

4.2 Fremskrivning af behandlingsvarighed

Ansøger modellerer behandlingsvarigheden for donanemab ved hjælp af stopregler for uønskede hændelser, amyloid-clearance, sygdomsprogression og maksimal behandlingsvarighed. I ansøgers hovedanalyse amyloid-PET-scannes patienterne efter 6 eller 12 måneders behandling. Patienter med bekræftet amyloid-clearance, defineret som et amyloidniveau under 24,1 centiloid, ved md. 12 ophører med behandlingen på måletidspunktet (69,7%). I analysen anvendes en samlet andel på 8,86 % for behandlingsophør på grund af uønskede hændelser eller svær ARIA. Andelen anvendes én gang efter de førte 6 mdr. Patienter, som ikke er stoppet behandling grundet uønskede hændelse eller opnår amyloid-clearance, fortsætter behandlingen frem til progression eller senest frem til den maksimale behandlingsvarighed på 18 måneder.

I TB2-studiet kunne patienter ophøre med aktiv behandling efter bekræftet amyloid-clearance ved både uge 24 og uge 52.

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed
Medicinrådet bemærker, at den maksimale behandlingsvarighed på 18 måneder er i overensstemmelse med produktresuméet for donanemab [17]. Data fra TB-2-studiet viser en sammenhæng mellem lavere amyloidniveau efter behandling og mindre klinisk forværring. Det er imidlertid usikkert, i hvilken grad opnåelse af amyloid-clearance kan anvendes til at forudsige størrelsen og varigheden af den kliniske effekt efter behandlingsophør (se afsnit 3.3.3). Selvom reduktion af amyloid indikerer en langsommere klinisk progression [40], er det ikke dokumenteret, at opnåelse af en bestemt grad af amyloid-clearance er direkte relateret til en bestemt størrelse eller varighed af den kliniske effekt. Medicinrådet vurderer derfor, at der er væsentlig usikkerhed om størrelsen og varigheden af en eventuel fortsat behandlingseffekt efter behandlingsophør.

Medicinrådet vurderer, at hovedanalysen, hvor behandlingsstop alene vurderes efter 12 måneder, ikke fuldt ud afspejler studiets kriterier for behandlingsstop. Medicinrådet anvender derfor data for vurdering af behandlingsstop efter både 6 og 12 måneder i hovedanalysen. Medicinrådet lægger TB2-stopreglen til grund for den sundhedsøkonomiske model, da den modellerede behandlingseffekt er baseret på TB2-studiet, hvor behandlingsophør fulgte studiets stopregler. I Medicinrådets analyse,

antages at 18,8 % af patienterne opnået amyloid-clearance efter 6 måneder og 27,4 % efter 12 måneder. Betydningen af at anvende stopreglen fra produktresuméet undersøges i en følsomhedsanalyse.

Medicinrådet bemærker, at modellen anvender en samlet andel på 8,86 % for behandlingsophør på grund af uønskede hændelser eller svær ARIA. Andelen anvendes én gang efter modellens første cyklus og er ikke modelleret som en løbende risiko under hele behandlingsperioden. Risikoen anvendes således ikke særskilt for patienter, der fortsætter behandlingen i henholdsvis 12 eller 18 måneder. Tilgangen afspejler ikke, at patienter, der behandles i 18 måneder, eksponeres for behandlingen i længere tid end patienter, der ophører efter 12 måneder på grund af amyloid-clearance. Den anvendte forenkling kan derfor påvirke både de samlede behandlingsomkostninger og den kumulative risiko for behandlingsrelaterede bivirkninger.

4.3 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

Ansøgers modellering af den naturhistoriske sygdomsprogression er baseret på en retrospektiv analyse af National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) Uniform Data Set. Analysen omfatter 3.334 personer med klinikervurderet MCI eller demens, overvejende Alzheimers sygdom som ætiologi og ante- eller post-mortem bekræftelse af amyloidpatologi. Data anvendes til at estimere årlige transitionssandsynligheder mellem helbredsstadier defineret ved CDR-SB, se afsnit 4.1.1.

Inden estimeringen har ansøger renset forløbsdata med observerede forbedringer og manglende årlige besøg. Ved estimeringen blev sygdomsprogression antaget at være irreversibel, så patienter ikke kunne overgå til et mindre alvorligt sygdomsstadie. Registreringer, der viste en sådan overgang, blev derfor erstattet med patientens senest observerede stadie. Ved et interval på over 18 og højst 24 måneder mellem to besøg blev et manglende årligt besøg imputeret. Ved uændret sygdomsstadie blev det tidligere stadie videreført, mens det manglende stadie ved progression blev bestemt ud fra gennemsnittet af CDR-SB-scoren før og efter intervallet.

Transitionssandsynlighederne beregnes vha. en multinomial regressionsmodel, som estimerer den årlige sandsynlighed for at forblive eller progrediere fra hvert helbredsstadie (MCI, let AD, moderat AD, svær AD). Modellen inkluderer kovariater for tid mellem opfølgningsbesøg, alder og køn. De anvendte transitionssandsynligheder er beregnet ved de gennemsnitlige karakteristika i TB2-studiet, dvs. 73 år og 55 % kvinder.

De estimerede årlige transitionssandsynligheder transformeres til modellens halvårlige cykluslængde under antagelse af konstant risiko. Sandsynligheden for at forblive i samme stadie blev beregnet residualt, således at transitionssandsynlighederne fra hvert sygdomsstadie summerer til 100%.

De estimerede transitionssandsynligheder mellem stadierne er konstante. Varigheden af sygdomsforløb eller tidligere stadier har således ikke betydning for risikoen for progression. De estimerede transitionssandsynligheder fremgår af Tabel 16.

Tabel 16. Transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske model i BSC-armen: beregnede 6-måneders transitionssandsynligheder pba. NACC

Fra \ Til		Hjemmeboende				Plejehjem			
		MCI	Let	Moderat	Svær	MCI	Let	Moderat	Svær
Hjemme-boende	MCI	84,8 %	14.3 %	0.7%	0.1%	–	–	–	–
	Let	–	81,9 %	16,6 %	1,5%	–	–	–	–
	Moderat	–	–	73,6 %	18,4%	–	–	6,4%	1,6%
	Svær	–	–	–	90,0%	–	–	–	10,0%
Plejehjem	Moderat	–	–	–	–	–	–	80,0%	20,0%
	Svær	–	–	–	–	–	–	–	100,0%

Ovenstående tabel viser ikke transitionssandsynligheden for at bevæge sig til dødsstadiet, da denne afhænger af både alder og sygdomsstadie og derfor ikke er konstant, se afsnit 4.5.

4.3.1 Transition til plejehjem

Patienter med moderat AD og svær AD kan i hver cyklus flytte på plejehjem. Sandsynligheden for dette er baseret på Knapp et al. [41], se Tabel 17.

I Danmark vil patienter med MCI og i let AD-stadiet almindeligvis ikke flytte på plejehjem på grund af Alzheimers sygdom. I ansøgers model ekskluderes en transition fra hjem til plejehjem for patienter med let AD efter anmodning fra Medicinrådet.

Tabel 17. Transitionssandsynlighed for flytning fra hjem til plejehjem pr. 6 måneders cyklus

Stadier	Transitionssandsynlighed for flytning til plejehjem
MCI	0.0%
Let AD	0.0%
Moderat AD	8.0%
Svær AD	10.0%

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder
Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med anvendelsen af transitionssandsynligheder estimeret på baggrund af NACC-data. Det er uklart, i hvilken grad populationen afspejler den danske population.

Medicinrådet vurderer desuden, at antagelsen om konstante transitionssandsynligheder medfører strukturel usikkerhed. Risikoen for progression antages i modellen at være uafhængig af, hvor længe patienten har opholdt sig i det aktuelle sygdomsstadie. Det er uklart, om denne antagelse afspejler den kliniske sygdomsudvikling ved Alzheimers sygdom, hvor progressionsrisikoen kan ændre sig over tid.

Medicinrådet vurderer, at risikoen for at progrediere mere end ét stadie kan være overestimeret som følge af ansøgers konvertering af estimeret årlig risiko til halvårlig risiko. Ansøger har i første omgang estimeret årlige transitionssandsynligheder, som derefter er konverteret til halvårlige transitionssandsynligheder under antagelse om en konstant hazard med hensyn til tid. Det er muligt, at patienter set over et år progredierer fra let til svær AD og man derfor ikke observerer moderat AD, men det er mindre sandsynligt, at det vil finde sted indenfor et halvt år.
I en følsomhedsanalyse, anvender Medicinrådet Potashman et al. studiet [42] som er baseret på longitudinelle patientdata fra 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.

Risikoen for overgang til plejehjem er baseret på Knapp et al. (2016), som er et britisk studie, hvor risikoen for plejehjemsindflytning blev undersøgt over en periode på 6 måneder. Studiet er baseret på patienter fra South London, og der kan være forskelle mellem britiske og danske forhold med hensyn til flytning på plejehjem.
Et norsk registerstudie [43] af 2.938 hjemmeboende personer med demens fulgte patienterne fra demensdiagnose til plejehjemsindflytning eller død med en maksimal opfølgningstid på 10,6 år. I studiet flyttede 34 % på plejehjem i løbet af opfølgningen, og mediantiden fra diagnose til plejehjemsindflytning blandt personer, der flyttede på plejehjem, var 2,28 år. Sandsynligheden for at bo på plejehjem var højest ca. 4 år efter diagnosen, hvor den udgjorde 19 %. Studiet rapporterer dog ikke overgangssandsynligheder opdelt efter sygdomsstadier for Alzheimers sygdom. På grund af usikkerheden om overgang til plejehjem undersøger Medicinrådet i en følsomhedsanalyse betydningen af at anvende overgangssandsynligheder på 15 % for moderat AD og 19 % for svær AD.

4.4 Modellering af effekt af donanemab

Effekten af donanemab modelleres som en reduktion i de naturhistoriske transitionssandsynligheder for progression. I modellen anvendes en konstant hazard ratio på 0,62 (95 % CI: 0,49; 0,78), som multipliceres med transitionssandsynlighederne til mere fremskredne sygdomsstadier.

Hazard ratioen er estimeret post hoc i EU eligible-populationen. Analysen er baseret på tid til klinisk meningsfuld forværring (meaningful worsening of pathology/condition, MWPC), defineret som en forværring på mindst 1 point på CDR-SB ved to på hinanden følgende besøg for patienter med MCI på grund af Alzheimers sygdom og mindst 2 point ved to på hinanden følgende besøg for patienter med let Alzheimers sygdom.

Ansøger har undersøgt proportional-hazards-antagelsen i den samlede studiepopulation, men har ikke dokumenteret en særskilt proportionalitetstest for EU eligible-populationen, som ligger til grund for modellens effektinput. Den samme hazard ratio anvendes for patienter i MCI, let og moderat AD samt på tværs af alle transitioner til mere fremskredne sygdomsstadier. Effekten kan dermed fortsætte efter progression til moderat AD i overensstemmelse med modellens antagelser om effektvarighed efter behandlingsophør. De estimerede transitionssandsynligheder mellem stadierne for donanemab fremgår af Tabel 18.

Tabel 18. Transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske model for donanemab: beregnede 6-måneders transitionssandsynligheder pba. NACC samt anvendelse af HR på 0,62

Fra	Til	Hjemmeboende				Plejehjem			
		MCI	Let	Moderat	Svær	MCI	Let	Moderat	Svær
Hjemme-boende	MCI	90,3 %	9,2%	0.44 %	0.06%	–	–	–	–
	Let	–	88,4 %	10,7 %	0,9%	–	–	–	–
	Moderat	–	–	80,1 %	11,9%	–	–	6,97%	1,03%
	Svær	–	–	–	90,0%	–	–	–	10,0%
Plejehjem	Moderat	–	–	–	–	–	–	87,1%	12,9%
	Svær	–	–	–	–	–	–	–	100,0%

Ansøger har derudover indsendt et alternativt estimat for HR baseret på risikoen for at progrediere et fuldt stadie på CDR-SB-skalaen, hvilket stemmer overens med den sundhedsøkonomiske models stadieinddeling. Med denne metode estimeres en HR på 0,71 (95% CI: 0,58; 0,87). Ansøger påpeger, at estimatet vil være påvirket af patienternes fordeling inden for hvert sygdomsstadie, og at estimatet derfor er mindre hensigtsmæssigt at anvende i den sundhedsøkonomiske model.

Effektvarighed
Ansøger antager, at effekten af donanemab er vedvarende til og med 6. år for alle patienter. I den efterfølgende periode antages effekten at aftage gradvist over yderligere 11 år, så donanemab i modellen har en effekt i op til 17 år.

Effekten i de første 1,5 år følger den estimerede effekt på baggrund af TB2-studiets randomiserede periode. Herefter baseres den vedvarende effekt i yderligere 4,5 år på en tærskel for reakkumulation af amyloid op til 24,1 CL med 2,4 CL pr. år med udgangspunkt i det gennemsnitlige niveau af amyloid i donanemab-armen på 12,7 CL ved afsluttet behandling. I de efterfølgende 11 år antages effekten at aftage gradvist i takt med videre akkumulation af amyloid op til 50 CL.

Effekten antages at have samme varighed, uagtet om behandlingen afsluttes efter 12 måneder på grund af bekræftet amyloid clearing, eller fortsætter indtil den maksimale behandlingsvarighed på 18 måneder nås uanset amyloid-status.

Patienter, som stopper behandling som følge af uønskede hændelser eller progression til moderat AD tilskrives fuld effekt i 0,5 år efter behandlingsophør/progression og derefter gradvist aftagende effekt over 2,5 år.

Ansøger antager, at behandlingspauser ikke påvirker behandlingens effekt, men indregnes som reducerede lægemiddeludgifter vha. en relativ dosisreduktion, se afsnit 5.1.

Medicinrådets vurdering af modellering af effekt
Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om opretholdt behandlingseffekt frem til 18 måneder hos patienter, der stopper behandling efter opnået amyloid-clearance. For patienter, der stopper behandling som følge af uønskede hændelser, antager Medicinrådet derimod, at den fulde behandlingseffekt opretholdes i 0,5 år, hvorefter der ikke tilskrives yderligere behandlingseffekt.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers modellering af effekten er forbundet med væsentlig usikkerhed. Idet den relative effekt ikke forventes at være uafhængig af stadie, har Medicinrådet anmodet om stadiespecifikke hazard ratioer for progression baseret på CDR-SB. Anmodningen var begrundet i, at Atri et al.[44] rapporterer stadiespecifikke estimater for progression mellem sygdomsstadier baseret på CDR-G. Ansøger har ikke fremlagt de efterspurgte stadiespecifikke HR-estimater med henvisning til, at en interaktionsanalyse mellem behandling og sygdomssværhedsgrad ikke viste statistisk signifikant evidens for, at behandlingseffekten varierer mellem sygdomsstadier (p = 0,84). Det alternative estimat baseret på progression til et fuldt CDR-SB-stadie, HR 0,71, er derfor strukturelt tættere knyttet til modellens transitioner, men afhænger samtidig af patienternes placering i forhold til stadiegrænserne ved baseline hvor fordelingen inden for stadierne ikke kendes. Medicinrådet anvender derfor en HR på 0,62 i hovedanalysen. Derudover gennemføres to følsomhedsanalyser for at belyse betydningen af alternative antagelser om sammenhængen mellem den kliniske effekt og stadieprogressionen i modellen. I den ene analyse anvendes en HR på 0,71, mens der i den anden anvendes stadiespecifikke HR baseret på Atri et al.[44] (HR på 0,67 for MCI-stadiet og 0,50 for let AD-stadiet).

Medicinrådet vurderer, at der er væsentlig usikkerhed om behandlingseffektens varighed efter 18 måneder. Forlængelsesstudiet kan ikke med tilstrækkelig sikkerhed underbygge, at sygdomsprogressionen fortsat er langsommere efter 18 måneder hos patienter, der har modtaget donanemab, blandt andet fordi en del af patienterne fortsatte behandling efter 18 måneder, og fordi sammenligningen efter 18 måneder er baseret på en ekstern ADNI-kontrol. I Medicinrådets hovedanalyse antages derfor ingen vedvarende behandlingseffekt efter 18 måneder. (se afsnit 3.3.3). Det vurderes dog biologisk plausibelt, at en eventuel resteffekt kan persistere i en periode efter behandlingsophør og gradvist aftage. For at belyse hvor følsomme resultaterne er overfor effektvarighed udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor en vedvarende behandlingseffekt efter 18 måneder gradvist aftager over de efterfølgende 5 år[45]. I følsomhedsanalysen antages ingen vedvarende behandlingseffekt efter behandlingsophør som følge af uønskede hændelser. Medicinrådet bemærker dog, at denne analyse kan overvurdere den langsigtede effekt, idet den fulde behandlingseffekt antages at være bevaret for en gradvist faldende andel af patienterne i perioden, hvor behandlingseffekten aftrappes.

4.5 Modellering af dødelighed

Dødeligheden modelleres med udgangspunkt i dansk køns- og aldersspecifik baggrundsdødelighed. Da den generelle befolkningsdødelighed allerede omfatter personer med Alzheimers sygdom, korrigerer ansøger først mortalitetsraterne for den estimerede forekomst af Alzheimers sygdom og en samlet relativ dødelighed for personer med Alzheimers sygdom. Formålet er at estimere en baggrundsdødelighed uden Alzheimers sygdom og dermed undgå, at den sygdomsspecifikke overdødelighed medregnes to gange. Herefter multipliceres den korrigerede baggrundsdødelighed med den stadiespecifikke hazard ratio for dødelighed (1,79 for let AD, 1,75 for moderat AD og 3,41 for svær AD).

Der antages således ingen yderligere overdødelighed i MCI-stadiet sammenlignet med den korrigerede baggrundsbefolkning. Dødeligheden antages at være den samme for hjemmeboende patienter og patienter på plejehjem inden for samme sygdomsstadie.

Ansøger indregner derudover en behandlingsspecifik risiko for død i donanemab-armen på 0,63 % i modellens første cyklus baseret på observeret dødelighed som følge af behandlingen i TB6-studiet.

Medicinrådets vurdering af modellering af dødelighed
Det bemærkes, at modellen estimerer en overlevelsesgevinst, selvom en sådan effekt ikke er dokumenteret i studiet. Den modellerede overlevelsesgevinst opstår indirekte som følge af længere tid i de mildere sygdomsstadier, der antages at være forbundet med lavere dødelighed.

Medicinrådet bemærker, at den danske baggrundsbefolkning allerede omfatter personer med Alzheimers sygdom, og at overdødelighed hos personer med Alzheimers sygdom afspejler en kompleks sammenhæng mellem sygdomsgrad, komorbiditet og øvrige patientkarakteristika. Ansøgers korrektion af baggrundsdødeligheden indebærer en række antagelser, som kan være vanskelige at validere empirisk. For det første er

prævalensen af Alzheimers sygdom, der anvendes til korrektionen, baseret på Dementia UK 2014 rapport [46], og det er uklart, i hvilken grad disse er overførbare til en dansk population. For det andet er det usikkert, om den rapporterede overdødelighed kan tilskrives Alzheimers sygdom i sig selv, eller om den helt eller delvist afspejler bagvedliggende komorbiditet og andre patientkarakteristika. Det betyder, at der er risiko for både over- og underkorrektion af baggrundsdødeligheden.

I Medicinrådets hovedanalyse modelleres dødelighed som stadiespecifikke transitionssandsynligheder uden korrektion for overdødelighed. For hvert sygdomsstadie anvendes således en HR for Alzheimers-specifik dødelighed sammenlignet med en kognitivt normal population. Medicinrådet vurderer at ansøgers anvendte HR for dødelighed er for lav ift. litteratur [47,48]. Derudover er den estimerede hazard ratio for dødelighed lavere for patienter med moderat AD end for patienter med let AD, som ikke umiddelbart forekommer klinisk plausibelt, da dødeligheden generelt forventes at stige med sygdommens sværhedsgrad. Derfor anvender Medicinrådet HR fra et amerikansk registerstudie af Crowell et al. [47] som rapporterer stadiespecifik HR for dødelighed. Studiet er baseret på 12.412 patienter fra NACC-kohorten med en gennemsnitsalder på 70,8 år, hvor der er 15 års opfølgningsdata. 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. Estimaterne i Crowell et al. indebærer, at MCI-stadiet er forbundet med lavere dødelighed end en normalbefolkning, mens der er en stigende overdødelighed i de efterfølgende stadier. 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.

Tabel 19. Medicinrådets analyse: Stadiespecifik HR for dødelighed*

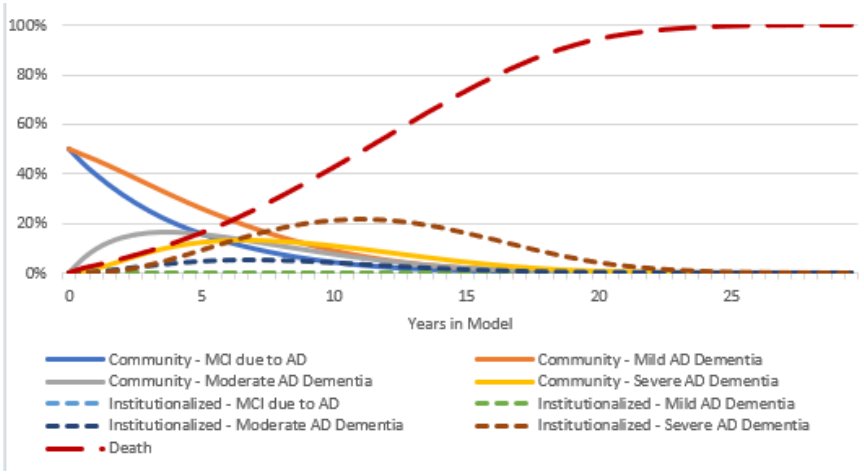
AD dementia health state	Mean Hazard Ratio	95% Confidence Interval
MCI	1	N/A
Let AD	2,43	1,81; 3,26
Moderat AD	3,77	2,66; 5,34
Svær AD	8,53	5,45; 13,3

*Estimaterne er baseret på Model 2 i Crowell et al. (Supplementary Table 7).

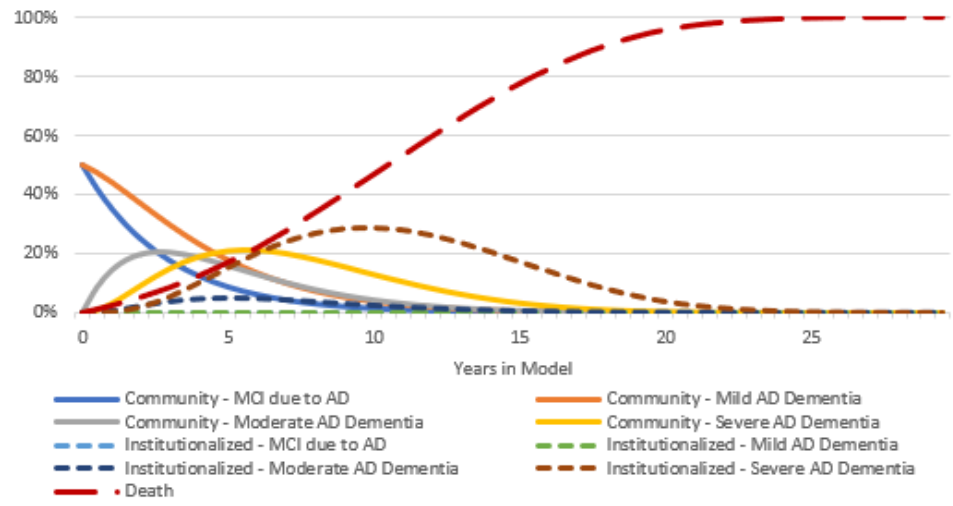
I en følsomhedsanalyse, anvender Medicinrådet ansøgers tilgang vedr. korrektion af baggrundsdødeligheden, dog med anvendelse af HR fra Crowell et al. [47]. I følsomhedsanalysen ændres gennemsnitlig HR for dødelighed til 2,7 som er baseret på et nyere dansk registerstudie [48].

4.6 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

De modellerede patientbevægelser over tid (Markov-traces) i ansøgers analyse for donanemab og BSC er vist i henholdsvis Figur 12 og Figur 13.



Figur 12. Trace for donanemab-armen i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse



Figur 13. Trace for BSC-armen i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

Varigheden af sygdomsstadierne i ansøgers analyse fremgår af Tabel 20. Samlet set, uanset om patienterne er hjemmeboende eller på plejehjem, medfører donanemab længere tid i MCI, let og moderat AD samt kortere tid i svær AD sammenlignet med BSC. Det afspejler, at det er klinisk plausibelt, at der er en mindre overlevelsesgevinst og, at patienter i donanemab-armen i højere grad dør, inden de når at progrediere til svær AD, sammenlignet med SoC-armen.

Tabel 20. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Donanemab	BSC	Forskel
Totale leveår	11,12	10,62	0,5
Hjemmeboende	8,06	6,98	1,08
MCI som følge af Alzheimers sygdom	2,06	1,43	0,64
Let Alzheimers sygdom	3,02	2,25	0,77
Moderat Alzheimers sygdom	1,5	1,41	0,0
Svær Alzheimers sygdom	1,47	1,89	-0,42
Plejehjem	3,06	3,64	-0,57
MCI som følge af Alzheimers sygdom	0,00	0,00	0,00
Let Alzheimers sygdom	0,00	0,00	0,00
Moderat Alzheimers sygdom	0,52	0,39	0,13
Svær Alzheimers sygdom	2,54	3,25	-0,7

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

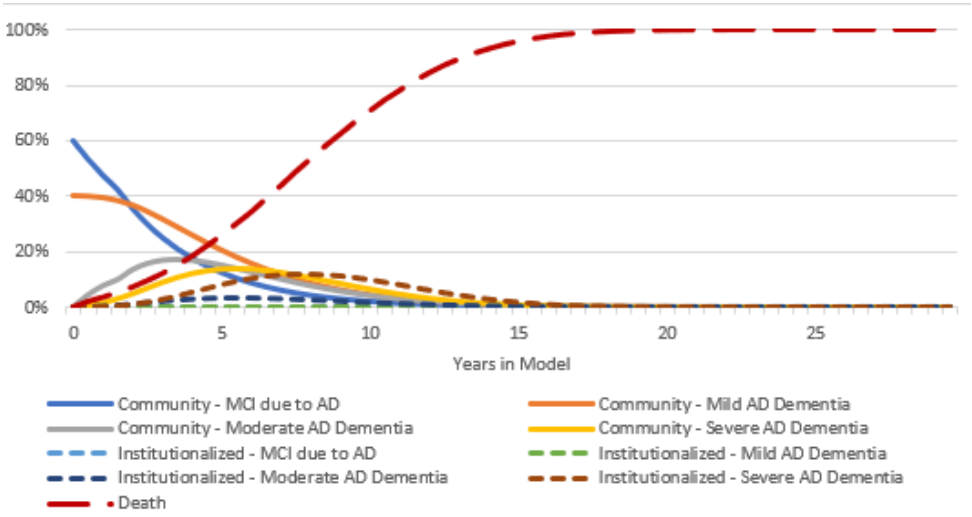
Medicinrådet vurderer, at sygdomsforløbet ikke afspejler den forventede tid i de enkelte sygdomsstadier. Særligt vurderes tiden i MCI-stadiet at være undervurderet, mens tiden i svær AD kan være overvurderet. Patienter med svær AD er ofte på plejehjem, og den gennemsnitlige tid på plejehjem er ca. 2 år.

Varigheden af stadierne i Medicinrådets analyse fremgår af Tabel 21. Sammenlignet med ansøgers analyse er især varigheden af svær AD-stadiet i både donanemab-armen og BSC-armen kortere. Det skyldes både forskel i antagelser vedrørende dødelighed og antagelsen om varighed af effekt efter behandlingsophør.

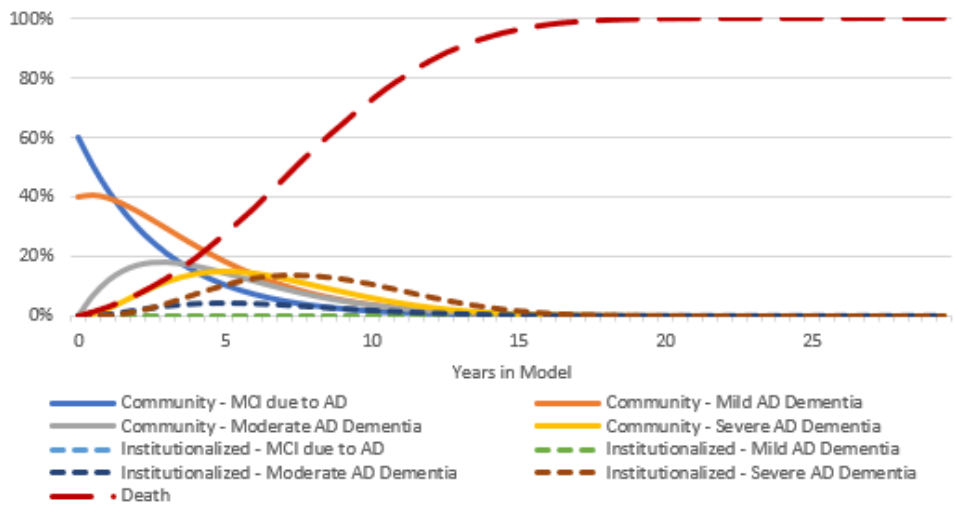
Tabel 21. Medicinrådets analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	Donanemab	BSC	Forskel
Totale leveår	7,81	7,63	0,18
Hjemmeboende			
MCI som følge af Alzheimers sygdom	1,95	1,71	0,24
Let Alzheimers sygdom	2,29	2,15	0,14
Moderat Alzheimers sygdom	1,20	1,24	-0,04
Svær Alzheimers sygdom	1,08	1,14	-0,06
Plejehjem			
MCI som følge af Alzheimers sygdom	0	0	-
Let Alzheimers sygdom	0	0	-
Moderat Alzheimers sygdom	0,29	0,30	-0,01
Svær Alzheimers sygdom	1,00	1,09	-0,09

De modellerede patientbevægelser over tid (Markov-traces) i Medicinrådets analyse for donanemab og BSC er vist i henholdsvis Figur 14 og Figur 15.



Figur 14. Trace for donanemab-armen i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse



Figur 15. Trace for BSC-armen i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse

I Medicinrådets analyse er den gennemsnitlige ikke-diskonterede behandlingsvarighed 0,91 år (ca. 11 måneder) for donanemab og 7,62 år for BSC.

5. Omkostninger

5.1 Lægemiddelomkostninger

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

Dosering og doseringsfrekvens for donanemab er beskrevet i afsnit 3.2.2 og fremgår sammen med de øvrige lægemidler i modellen af Tabel 22.

Der antages ikke lægemiddelspild, da de anvendte doser kan sammensættes af hele hætteglas à 350 mg. Der anvendes ét hætteglas ved første administration, to hætteglas ved anden administration, tre hætteglas ved tredje administration og fire hætteglas ved de efterfølgende administrationer, se Tabel 22.

Tabel 22. Lægemidler i modellen

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Deling af hætteglas
Donanemab	Dosis 1: 350 mg. Dosis 2: 700 mg. Dosis 3: 1.050 mg. Fra dosis 4: 1.400 mg.	97,28%	Hver fjerde uge	Nej
BSC	Donepezil: 10 mg Memantin: 20 mg	100%	En gang dagligt	Nej

Ansøger anvender en relativ dosisintensitet på 97,28 % til beregning af lægemiddelforbrug, som alene dækker pauseringer som følge af ARIA-hændelser, og varigheden af pauseringer er givet ved ARIA-E-hændelser i TB2-studiet specifikt.

Der inkluderes desuden omkostninger til symptomatisk behandling med donepezil og memantin som del af bedste understøttende behandling (BSC) i begge behandlingsarme. Andelen af patienter, der modtager de enkelte behandlinger, varierer efter sygdomsstadie. Donepezil anvendes i modellen som repræsentant for acetylkolinesterasehæmmere.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger. Da der er usikkerhed om, hvorvidt den observerede behandlingsafbrydelse er repræsentativ for dansk klinisk praksis, undersøger Medicinrådet betydningen heraf i følsomhedsanalyser, hvor RDI varieres til henholdsvis 90 % og 100 %.

5.2 Hospitalsomkostninger

5.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger antager, at donanemab administreres som intravenøs infusion hver fjerde uge. Hver administration består af 30 minutters infusion efterfulgt af 30 minutters observation. Ansøger værdisætter administrationen med DRG-taksten 01MA98, MDC01 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, svarende til 2.061 DKK pr. administration. Der inkluderes ikke administrationsomkostninger for BSC.

De samlede administrationsomkostninger afhænger af antallet af administrationer, som patienten modtager.

Tabel 23. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Diagnose- og procedurekoder	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
i.v. administration af donanemab	(DF000) Demens ved Alzheimers sygdom med tidlig debut	01MA98	2.061 kr.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration. Medicinrådet vurderer, at RDI ligeledes har betydning for administrationsomkostningerne og justerer derfor administrationsomkostningerne i henhold til RDI.

5.2.2 Sygdomshåndtering

Ansøger inkluderer omkostninger til sundhedsudgifter forbundet med AD opdelt efter sygdomsstadie og om patienterne er på plejehjem. Omkostningerne dækker over: direkte sundhedsudgifter i forbindelse med ambulante lægekonsultationer, indlæggelser og medicinomkostninger; Omkostninger til hjemmepleje og øvrige aktiviteter relateret til AD; Omkostninger forbundet med plejehjem, botilbud eller andre institutionaliserede boligformer. Omkostninger til sygdomshåndtering indeholder således afledte omkostninger forbundet med AD i sundhedsvæsnet og den kommunale pleje.

Omkostningsestimaterne er baseret på Jönsson et al. 2022, der på baggrund af en metaanalyse estimerer de gennemsnitlige omkostninger forbundet pleje for patienter med AD i stadierne let, moderat og svær AD på tværs af de nordiske lande. Omkostningerne forbundet med MCI er opgjort som 56 % af omkostningerne forbundet med let AD baseret på Sköldunger et al. 2013. Omkostningerne er konverteret fra euro til danske kroner og fremskrevet fra 2021 til 2025-priser vha. forbrugerprisindekset fraregnet energi.

Ansøgers omkostninger til sygdomshåndtering fremgår af Tabel 24. For hjemmeboende patienter er stadiet let AD forbundet med de højeste årlige omkostninger, hvilket kan henføres til, at især omkostninger til hjemmepleje, botilbud eller andet institutionelt

ophold antages at være højere for patienter med let AD end for patienter i de øvrige stadier.

Tabel 24. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering. Årlige omkostninger til sygdomshåndtering

Helbredsstadie	Hjemmeboende	Institutionaliseret
MCI som følge af AD	70.685	357.114
Let AD-demens	126.224	637.704
Moderat AD-demens	117.633	523.823
Svær AD-demens	110.866	524.825

Medicinrådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering
Medicinrådet vurderer, at omkostningerne til sygdomshåndtering er behæftet med usikkerhed. Estimaterne er baseret på gennemsnitlige omkostninger på tværs af de nordiske lande, og forskelle i organisering og ressourceanvendelse inden for sundhedsydelser, kommunal pleje og botilbud kan begrænse overførbarheden til dansk praksis.

Derudover er omkostningerne ved MCI ikke opgjort direkte, men antages at udgøre 56 % af omkostningerne ved let AD-demens. Antagelsen anvendes på tværs af alle omkostningskomponenter og er usikker. Omkostningerne stiger desuden ikke entydigt med sygdommens sværhedsgrad. For både hjemmeboende og patienter på plejehjem er omkostningerne ved let AD-demens højere end ved moderat og svær AD-demens. Ansøger forklarer det med variation og skævhed i de observationelle data. Dette forekommer umiddelbart kontraintuitivt og er ikke i overensstemmelse med den generelle kliniske forventning om stigende ressourceforbrug ved tiltagende sygdomsbyrde.

Medicinrådet anvender i stedet et svensk registerbaseret kohortestudie af Aye et al. fra 2025 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.

Omkostningerne fra studiet, opgjort i svenske kroner i 2021, er købekraftskorrigeret vha. af en PPP-faktor for sundhedsudgifter og fremskrevet til danske 2025-priser ved anvendelse af forbrugerprisindekset fra Danmarks Statistik.
Det bemærkes, at hjemmebehandlings- og plejepakkerne baseret på svensk data, som kan adskille sig fra de faktiske omkostninger i Danmark.

Omkostninger baseret på Jönsson et al. 2022 anvendes i en følsomhedsanalyse.

Tabel 25. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering. Årlige omkostninger til sygdomshåndtering

Helbredsstadie	Hjemmeboende	Plejehjem
MCI som følge af AD	36.029	0
Let AD	74.811	792.394
Moderat AD	130.721	790.280
Svær AD	277.369	794.257

5.2.3 Diagnostiske tests og behandlingsmonitorering

Ansøger inkluderer omkostninger til diagnostiske test, der udføres for at afklare, hvilke patienter, der kan tilbydes behandlingen samt efter 12 måneders behandling for at bestemme amyloid-status, se Tabel 26. Omkostningerne til MR-scanning og ApoE ε4-test er engangsomkostninger, som tilskrives donanemabarmen ved modellens start. Omkostningerne til amyloid-PET-scanning tilskrives patienter, som fortsat er i behandling efter 12 måneder.

Tabel 26. Diagnostiske test

Aktivitet	Frekvens	DRG-kode	Enhedsomkostning
MR-scanning	1,13 pr. patient	30PR02	2.638
ApoE4-test	1,18 pr. patient	31PR03	3.112
Amyloid PET-skanning	1 skanning efter 12 måneder	36PR06	4.681
Monitorering konsultation	Én gang ved let AD	01MA98	2.061

Ansøger tilskriver ikke yderligere monitoreringsomkostninger til patienter med MCI uanset om de behandles med donanemab. For patienter med let AD tilskrives alle i behandling med donanemab en årlig monitoreringskonsultation. 15 % af patienterne med den eksisterende behandling tilskrives en årlig monitoreringskonsultation. Til at estimere omkostningen anvender ansøger en DRG-takst på 2.061 kr. (DRG 01MA98, "MDC01 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år"). Antagelserne om monitoreringskonsultationer er baseret på input fra en dansk klinisk ekspert. Ansøger antager, at patienter med MCI følges i speciallægeregi uafhængigt af, om de modtager donanemab, og at behandlingen derfor ikke medfører en forskel i monitoreringsomkostningerne for denne patientgruppe.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til diagnostiske test og behandlingsmonitorering

Medicinrådet vurderer, at ressourceforbruget bør afspejle monitoreringskravene i det godkendte produktresumé for donanemab. Derfor anvender Medicinrådet en MR-scanningsfrekvens svarende til produktresuméet, som foreskriver MR-scanning inden behandlingsstart samt før dosis 2, 3, 4, 7 og 12 til monitorering for ARIA.
Ifølge produktresuméet for donanemab skal ApoE ε4-status bestemmes før behandlingsstart for at informere vurderingen af patientens risiko for ARIA.

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 inkluderet omkostninger til denne udredning som findes i Medicinrådets vurdering af lecanamab [39]. Det vil i praksis være en forudsætning for anvendelse af behandlingen, at disse diagnostiske tests foretages.

For diagnostiske tests, der foretages før behandlingsstart, anvender Medicinrådet samme tilgang som i vurderingen af lecanemab, hvor omkostninger til udredning af den relevante patientpopulation inkluderes. For diagnostiske test og monitorering efter behandlingsstart anvender Medicinrådet ressourceforbruget i overensstemmelse med det godkendte produktresumé for donanemab.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers anvendte DRG-takst ikke afspejler de faktiske omkostninger forbundet med en amyloid-PET-skanning. Medicinrådet anvender derfor DRG ”36PR06- Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. C" og tilskriver amyloid-PET-skanning en omkostning på 8.021 DKK i hovedanalysen.

5.2.4 Uønskede hændelser

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 27.

Tabel 27. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Frekvens	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
ARIA-E og ARIA-H	2 MR-skanninger og 1 neurologiske konsultation	30PR02 "MR-skanning, kompliceret" og 01MA98 "MDC01 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år"	2*2.638 DKK + 2.061 DKK
Infusion relateret reaktion	Op til 7 dage efter hver infusion	Behandling med levocetirizine "PharmaCoDane"	5,74 DKK

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Det bemærkes, at produktresumeet foreskriver én opfølgningsskanning, mens ansøger inkluderer to MR-skanninger i analysen. Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med uønskede hændelser.

I praksis vil der skulle foretages flere MR-scanninger – end angivet i produktresuméet, da patienter med symptomer på ARIA, såsom hovedpine, vil skulle scannes. Medicinrådet har forespurgt ansøger om oplysninger om antallet af scanninger som følge af symptomer på bivirkninger, men uden fund af ARIA. Ansøger oplyser, at sådanne data ikke er tilgængelige. Det er derfor ikke muligt at indregne de ekstra MR-scanninger, som vil blive udført i praksis som følge af symptomer på bivirkninger. Medicinrådet vurderer, at omkostningerne til MR-scanninger i forbindelse med udredning af symptomer på bivirkninger er undervurderet i analysen. Da omkostninger til ekstra MR-scanninger vurderes at have minimal betydning for de inkrementelle omkostninger, indregnes de ikke yderligere i analysen.

5.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af Tabel 28. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets metodevejledning. Ansøger angiver, at omkring 50 % af patienterne vil have en pårørende med ved besøg på hospitalet.

Tabel 28. Ansøgers antagelser vedr. patienten og pårørendes tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Pårørendes tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid
Intravenøs administration af donanemab	Per administration	1,5 timer	50 % bruger 1,5 time	90 minutter
MR-scanning	Baseret på SmPC	40 minutter	50 % bruger 1,5 time	90 minutter
Monitorering besøg	Ved måned 12	30 minutter	50 % bruger 1,5 time	90 minutter

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet ændrer tidsforbruget for MR-scanning til én timer for at tage højde for de neurologiske konsultationer, der gennemføres i forbindelse med MR-scanningerne.

Derudover vurderes det at alle patienter vil have en pårørende med til konsultationer i forbindelse med kognitive test, om end dette ikke medtages i analysen, da ansøger ikke har medtaget dette. Dette er af mindre betydning for de inkrementelle omkostninger.

6. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 29.

Tabel 29. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Andel af patienter i MCI og let AD	50/50	60/40	Afsnit 2.2
Tidspunkt for vurdering af behandlingsstop	Ved 12 måneder	Ved 6 og 12 måneder samt anvendelse af TB2 resultater for stopregler	Afsnit 4.2
Grænsen for amyloid-clearence anvendt til stopregler	Baseret på stopreglerne i produktresuméet	Baseret på stopreglerne fra TB2 studiet	Afsnit 4.2
Modellering af dødelighed	Med korrektion for AD mortalitet	Uden korrektion for AD mortalitet	Afsnit 4.5
Stadiespecifikke HR'er for dødelighed	Ansøgers estimater fra NACC	Baseret på Crowell et al.	Afsnit 4.5
Gennemsnit HR for dødelighed i følsomhedsanalysen	Ansøgers estimater fra NACC	Baseret på Fuglsang et al. (2025)	Afsnit 4.5
Vedvarende effekt efter behandlingsophør pga. amyloid-clearance	Vedvarende effekt	Ingen vedvarende effekt	Afsnit 4.4
Vedvarende effekt efter behandlingsophør pga. uønskede hændelser	Vedvarende effekt	Ingen vedvarende effekt	Afsnit 4.4
Nytteværdier	Baseret på Landeiro et al. (2020)	Baseret på estimater fra Medicinrådets vurdering af lecanemab	Afsnit 3.5.2
Administrationsomkostninger	Ikke justeret for RDI	Justeret for RDI	Afsnit 5.2.1

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Omkostninger vedr. sygdomshåndtering	Baseret på Jönsson et al. (2022)	Baseret på Aye et al. (2025)	5.2.2
Frekvenser for diagnostiske test	I alt 5,13 MR-scanninger	1,13 MR-scanninger inden behandling og bagefter baseret på SmPC (i alt 6,13 MR-skanninger)	Afsnit 5.2.3
DRG takst for PET-skanning	4.681 DKK	8.021 DKK	Afsnit 5.2.3
Patienttid til MR-scanning	40 min.	1 time	Afsnit 5.3

7. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

7.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse, der udgør det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb. I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,18 QALY (0,13 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) [redacted] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 250.000 DKK, mens ICER er ca. 1.427.000 DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for donanemab samt omkostninger til administration og behandlingsmonitorering. Meromkostningerne modsvares delvist af lavere omkostninger til sygdomshåndtering som følge af forsinket sygdomsprogression. QALY-gevinsten skyldes primært, at donanemab forsinker sygdomsprogressionen, så patienterne tilbringer længere tid i MCI- og let AD-stadier med højere livskvalitet og senere progredierer til moderate og svære AD-stadier, hvor livskvalitet er lavere.

Tabel 30. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater.

	Donanemab	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	25.557	0	25.557
Håndtering af uønskede hændelser	5.893	0	5.893

	Donanemab	BSC	Forskel
Behandlingsmonitorering	31.814	0	31.814
Sygdomshåndtering	1.387.428	1.464.493	-77.065
Patienttid	13.385	0	13.385
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i MCI	1,81	1,59	0,22
Leveår i let AD	2,05	1,94	0,12
Leveår i moderat AD	1,25	1,31	-0,07
Leveår i svær AD	1,64	1,78	-0,14
Totale leveår	**6,75**	**6,62**	**0,13**
QALY i MCI	1,62	1,42	0,20
QALY i let AD	1,74	1,64	0,10
QALY i moderat AD	0,92	0,97	-0,05
QALY i svær AD	0,82	0,89	-0,07
Totale QALYs	**5,10**	**4,92**	**0,18**

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 1.864.474** **Beregnet med SAIP:** [redacted]
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 1.426.761** **Beregnet med SAIP:** [redacted]

7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Det er usikkert, om behandlingseffekten vedvarer efter 18 måneder. I en følsomhedsanalyse antages en vedvarende behandlingseffekt efter 18 måneder, som gradvist aftager over 5 år. Denne antagelse reducerer ICER med ca. [redacted] DKK. Der er desuden væsentlig usikkerhed vedr. størrelse af behandlingseffekt, hvor et alternativt hazard ratio-estimat på 0,71, som er baseret på risikoen for at progrediere et fuldt stadie på CDR-SB-skalaen frem for tid til klinisk meningsfuld forværring som i hovedanalysen (HR på 0,62), ændrer ICER til ca. [redacted] DKK.

Omkostninger til sygdomshåndtering, herunder pleje i eget hjem samt omkostninger ved plejehjem, har væsentlig betydning for analysens resultat. På grund af mangel på relevante danske data er omkostningerne i både hovedanalysen og følsomhedsanalysen baseret på estimater fra ekstern litteratur. Der er derfor usikkerhed forbundet med estimaternes overførbarhed til dansk klinisk praksis. Ved anvendelse af Jönsson et al. (2022) til at estimere omkostningerne til sygdomshåndtering stiger ICER'en med ca. [redacted] DKK/QALY. Resultatet er desuden følsomt over for, hvilken grænse for amyloid-clearence, der anvendes som kriterie for behandlingsstop. Anvendes grænsen, som er angivet i produktresuméet frem for grænsen, som er anvendt i TB2-studiet, reducerer ICER med ca. 20 % sammenlignet med hovedanalysen.

Resultatet er derimod mindre følsomt over for antagelser om overgang til plejehjem, transitionssandsynligheder og RDI, som ændrer ICER med ca. 3-9 %.

Antagelser om nytteværdier, initiale fordelinger for MCI og let AD og overdødelighed har kun begrænset betydning for resultatet.

Tabel 31. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

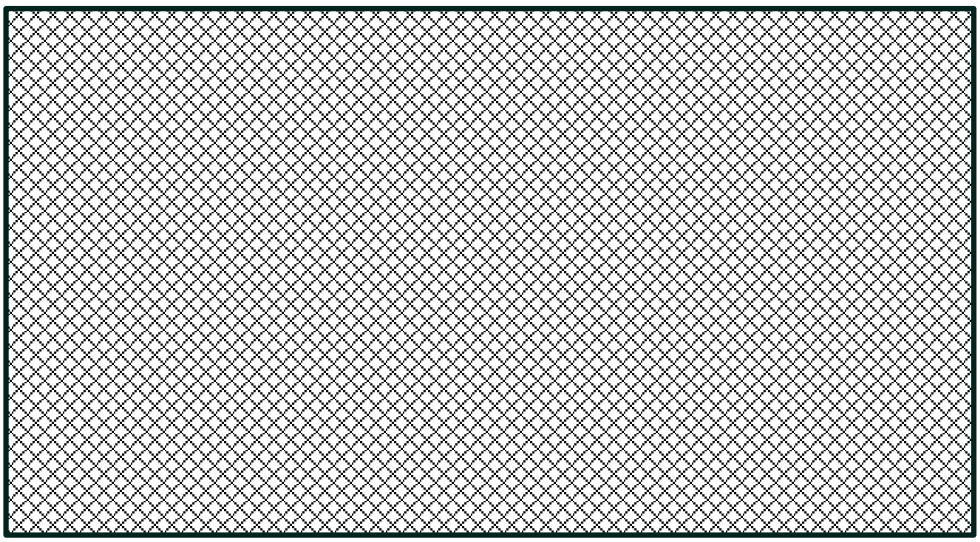
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,18	[redacted]	[redacted]
HR for effekt af donanemab Afsnit 4.4	HR på 0,71 frem for HR på 0,62	Det anvendte hazard ratio-estimat (0,62) beskriver ikke direkte risikoen for progression mellem modellens helbredsstadier	0,13	[redacted]	[redacted]
HR for effekt af donanemab Afsnit 4.4	HR for MCI=0,67 og HR for let AD=0,50	Det anvendte hazard ratio-estimat (0,62) beskriver ikke direkte risikoen for progression mellem modellens helbredsstadier	0,19	[redacted]	[redacted]

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Effektvarighed Afsnit 4.4	Effektvarighed implementeres i en periode dog ikke ved uønskede hændelser	Der er usikkerhed om der er effekt efter behandlingsophør.	0,38	[redacted]	[redacted]
Stopregler for donanemab Afsnit 4.2	Baseret på kriterier fra TB-2-studiet	Modellerede behandlingseffekt er baseret på TB2-studiet	0,18	[redacted]	[redacted]
Estimater for transitionssandsynligheder Afsnit 4.3	Baseret på NACC	Baseret på Potashman et al. (2021)	0,18	[redacted]	[redacted]
Dødelighed Afsnit 4.5	Justeres for overdødelighed	Overdødelighed pga. AD fjernes fra baggrundsdødelighed	0,18	[redacted]	[redacted]
Transition til plejhjem Afsnit 4.3.1	15% for moderat AD og 19 % for svær AD	Der er usikkerhed om overførbarhed af estimater fra Knapp et al. til DK setting	0,18	[redacted]	[redacted]
Nytteværdier Afsnit 3.5.2.3	Estimater fra Landeiro et al. anvendes	Der er usikkerhed om overførbarhed af estimater fra lecanemab vurdering.	0,17	[redacted]	[redacted]
RDI 5.1	1) RDI på 90% og 2) RDI på 100% anvendes	Der er usikkerhed om observerede behandlingsafbrydelse er repræsentativ for DK setting	0,18 0,18	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Omkostninger vedr. sygdomshåndtering Afsnit 5.2.2	Estimater fra Jönsson et al. 2022 anvendes	Der er usikkerhed om overførbarhed af omkostningsestimater fra Aye et al. til DK setting	0,18	[redacted]	[redacted]

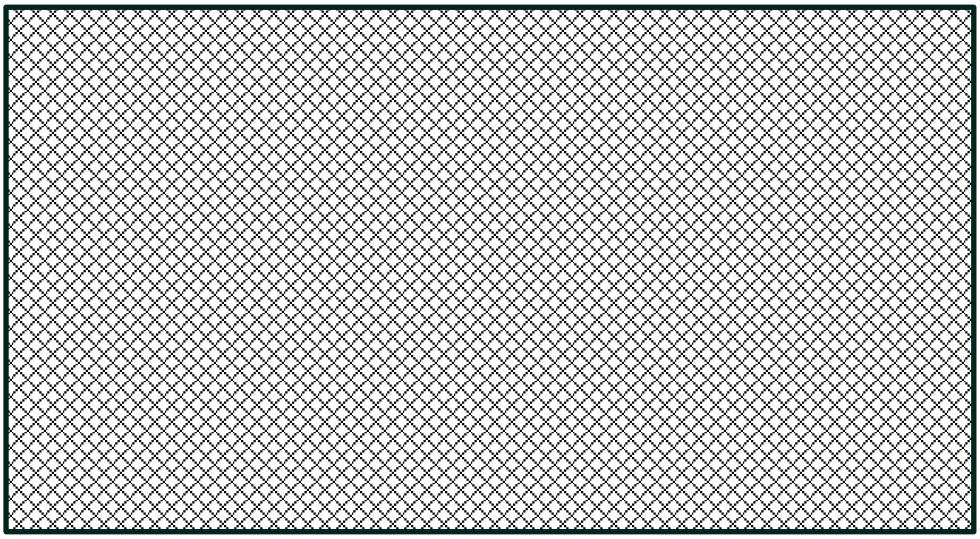
Probabilistisk følsomhedsanalyse

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 16.



Figur 16. Cost-effectiveness plane

Figur 17 præsenterer sandsynligheden for at donanemab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i i PSA'en.



Figur 17. Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC)

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer ikke strukturelle usikkerheder som effekt samt effektvarighed af donanemab. Da disse antagelser kan have betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.

8. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 32. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Studieforskelle mellem NACC og TRAILBLAZER-ALZ 2 til beregning af transitionssandsynligheder, samt konvertering til halvårlige transitionssandsynligheder	Da andelen af APOE4-homozygote patienter er højere i NACC-kohorten end i TB2-studiet (hhv. 13,5 % og 0 %), forventes sygdomsprogressionen, alt andet lige, at være hurtigere i NACC-kohorten. Derudover var den gennemsnitlige CDR-SB-score 5,5 i NACC-kohorten sammenlignet med 3,96 i studiepopulationen, hvilket indikerer en forskel i	De anvendte transitionssandsynligheder overvurderer sandsynligvis sygdomsprogressionen. Dette kan medføre, at patienterne modelleres til at tilbringe for kort tid i de mindre alvorlige sygdomsstadier og dermed skabe usikkerhed om størrelsen af den estimerede behandlingseffekt og de afledte QALY-gevinster. Da der ikke foreligger relevante

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	sygdomssværhedsgrad ved baseline. Transitionssandsynlighederne baseret på NACC-data kan derfor medføre, at sygdomsprogressionen modelleres hurtigere end i TB2-populationen. Hertil kommer, at risikoen for progression over mere end ét sygdomsstadie kan være overestimeret som følge af ansøgers konvertering af den estimerede årlige risiko til en halvårlig risiko.	alternative estimater udover NACC-data, har Medicinrådet ikke haft mulighed for at undersøge robustheden af disse antagelser i følsomhedsanalyser.
Effekt af behandling med donanemab	Det anvendte hazard ratio-estimat beskriver ikke direkte risikoen for progression mellem modellens helbredsstadier	Usikkerheden er testet med to følsomhedsanalyser. Følsomhedsanalysen, hvor der anvendes stadiespecifikke HR har vidst en ICER på ca. [redacted] DKK/QALY. I en følsomhedsanalyse med et alternativt HR-estimat på 0,71, steg ICER med 49 %.
Effektvarighed	Langsigtet effektvarighed er ikke dokumenteret og bygger på ekstrapolation ud over den observerede studieperiode.	Følsomhedsanalysen, hvor der antages aftagende effekt op til 5 år, viser en ICER på ca. [redacted] DKK/QALY.
Omkostninger til sygdomshåndtering	Der mangler relevante danske data for omkostninger til sygdomshåndtering, herunder pleje i eget hjem og plejehjem.	I en følsomhedsanalyse anvendes alternative omkostningsestimater fra et litteraturreview af studier fra flere skandinaviske lande, hvilket øger ICER med ca. [redacted] DKK/QALY.

9. Budgetkonsekvenser

9.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Medicinrådet vurderer, at der vil være ca. 650 patienter årligt som vil kunne starte i behandling med donanemab, hvis det bliver anbefalet. 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. Medicinrådet antager et patientoptag på 100 % hvert år, hvis donanemab anbefales.

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af donanemab vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 33.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 155 mio. DKK i år 5.

Tabel 33 Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	77	133	206	300	410
Total ved anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	0	0	0	0	0
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	43	105	191	298	419
Total ved ikke-anbefaling	43	105	191	298	419
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

10. 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. 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.

4. 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.

5. 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

6. Mild cognitive impairment (MCI) | Nationalt Videnscenter for Demens [internet]. 2025 [citeret 1. juli 2025]. Tilgængelig fra: https://videnscenterfordemens.dk/da/mild-cognitive-impairment-mci

7. 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.

8. 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.

9. Diagnosekriterier for demens | Nationalt Videnscenter for Demens [internet]. 2021 [citeret 1. juli 2025]. Tilgængelig fra: https://videnscenterfordemens.dk/da/diagnosekriterier-demens

10. 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

11. 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.

12. 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.

13. ÆLU, Alm.del - 2024-25 - Bilag 52: Publikationen Faglige anbefalinger til organisering af udredning af demens som er offentliggjort af Sundhedsstyrelsen den 26/8-2025, fra indenrigs- og sundhedsministeren [internet]. [citeret 24. september 2026]. Tilgængelig fra: https://www.ft.dk/samling/20241/almdel/%C3%86LU/bilag/52/3058425/index.htm

14. 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

15. 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

16. Falstie-Jensen AM. Dansk Klinisk Kvalitetsdatabase for Demens (DanDem). National årsrapport 2025. 2025;

17. European Medicines Agency (EMA). Kisunla: EPAR - Product information [internet]. 2026 feb [citeret 4. august 2026]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/kisunla-epar-product-information_da.pdf

18. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2006(1):CD005593.

19. Huszár Z, Engh MA, Pavlekovics M, Sato T, Steenkamp Y, Hanseeuw B, et al. Risk of conversion to mild cognitive impairment or dementia among subjects with amyloid and tau pathology: a systematic review and meta-analysis. Alz Res Therapy. 2024;16(1):81.

20. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(6):512–27.

21. Zimmer JA, Sims JR, Evans CD, Nery ESM, Wang H, Wessels AM, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease: results from the TRAILBLAZER-ALZ 2 long-term extension. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease. 2026;13(2):100446.

22. Jessen F, Grazia Dell'Agnello, Jennifer A. Zimmer, Christophe Sapin, Sascha Dichter, Erin Doty, et al. Efficacy and safety of donanemab in the European eligible population: TRAILBLAZER-ALZ 2 post-hoc analyses. Efficacy and safety of donanemab in the European eligible population: TRAILBLAZER-ALZ 2 post-hoc analyses [internet]. 2026 [citeret 4. november 2026];Volume 13(Issue 8). Tilgængelig fra: https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S2274580726001305?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2274580726001305%3Fshowall%3Dtrue&referrer=

23. Wang H, Serap Monkul Nery E, Ardayfio P, Khanna R, Otero Svaldi D, Gueorguieva I, et al. Modified titration of donanemab reduces ARIA risk and maintains amyloid reduction. Alzheimer's & Dementia. 2025;21(4):e70062.

24. Kisunla, EPAR [internet]. [citeret 11. august 2026]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kisunla-epar-public-assessment-report_en.pdf

25. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(6):512–27.

26. Amyloid-scanning | Nationalt Videnscenter for Demens [internet]. 2025 [citeret 2. oktober 2026]. Tilgængelig fra: https://videnscenterfordemens.dk/da/amyloid-scanning

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. Wessels AM, Siemers ER, Yu P, Andersen SW, Holdridge KC, Sims JR, et al. A COMBINED MEASURE OF COGNITION AND FUNCTION FOR CLINICAL TRIALS: THE INTEGRATED ALZHEIMER'S DISEASE RATING SCALE (IADRS). J Prev Alz Dis. 2015;1–15.

31. Wessels AM, Rentz DM, Case M, Lauzon S, Sims JR. Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale: Clinically meaningful change estimates. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. 2022;8(1):e12312.

32. 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. Alz Res Therapy. 2020;12(1):154.

33. Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. Qual Life Res. 2011;20(4):601–8.

34. Hannouf MB, Sehgal C, Cao JQ, Mocanu JD, Winquist E, Zaric GS. Cost-Effectiveness of Adding Cetuximab to Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. PLOS ONE. 2012;7(6):e38557.

35. Rombach I, Iftikhar M, Jhuti GS, Gustavsson A, Lecomte P, Belger M, et al. Obtaining EQ-5D-5L utilities from the disease specific quality of life Alzheimer's disease scale: development and results from a mapping study. Qual Life Res. 2021;30(3):867–79.

36. Klein EG, Schroeder K, Wessels AM, Phipps A, Japha M, Schilling T, et al. How donanemab data address the coverage with evidence development questions. Alzheimer's & Dementia. 2024;20(4):3127–40.

37. Matza LS, Howell TA, Belger M, Ritchie C, Delio PR, Johnston JA, et al. PCR294 Assessment of Health State Utilities Associated With Being a Caregiver for a Person With Alzheimer's Disease With Mild Cognitive Impairment or Dementia. Value in Health. 2024;27(12):S565.

38. Belger M, Dell'Agnello G, Enstone A, Wyn R, Tockhorn-Heidenreich A. PCR24 The Impact of Informal Caregiving in Alzheimer's Disease Dementia: A Health Utility Study in the UK. Value in Health. 2022;25(7):S545.

39. Medicinrådets vurdering af lecanemab til Alzheimers sygdom-vers. 1.0-X [internet]. [citeret 1. oktober 2026]. Tilgængelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/0shgq3pf/medicinradets-vurdering-af-lecanemab-til-alzheimers-sygdom-vers-1-0-x.pdf

40. Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, Andersen SW, Pontecorvo MJ, Willis BA, et al. Association of Amyloid Reduction After Donanemab Treatment With Tau Pathology and Clinical Outcomes. JAMA Neurol. 2022;79(10):1015–24.

41. 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.

42. 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.

43. Mjørud M, Selbæk G, Bjertness E, Edwin TH, Engedal K, Knapskog A-B, et al. Time from dementia diagnosis to nursing-home admission and death among persons with dementia: A multistate survival analysis. PLOS ONE. 2020;15(12):e0243513.

44. Atri A, Apostolova LG, Iwata A, Wessels AM, Atkins A, Lu M, et al. Clinical Meaningfulness of Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: Data From the Randomized Phase 3 TRAILBLAZER-ALZ 2 Trial. Neur Clin Pract. 2026;16(3):e200621.

45. Trigg LA, Melendez-Torres GJ, Abdelsabour A, Lee D. Treatment Effect Waning Assumptions: A Review of National Institute of Health and Care Excellence Technology Appraisals. Value in Health. 2024;27(8):1003–11.

46. dementia_uk_update.pdf [internet]. [citeret 24. september 2026]. Tilgængelig fra: https://www.alzheimers.org.uk/sites/default/files/migrate/downloads/dementia_uk_update.pdf

47. 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.

48. Vestergaard SV, Rasmussen TB, Stallknecht S, Olsen J, Skipper N, Sørensen HT, et al. Occurrence, mortality and cost of brain disorders in Denmark: a population-based cohort study. BMJ Open. 2020;10(11):e037564.

11. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende Alzheimers sygdom	
Forperson	Indstillet af
Karsten Vestergård *Ledende overlæge*	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Neurologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Jakob Blicher *Professor, overlæge*	Region Nordjylland
Hanne Gottrup (næstforperson) *Overlæge*	Region Midtjylland
My Malmberg *Speciallæge*	Region Syddanmark
Jacob Hejmdal Gren *Overlæge*	Region Sjælland
Lise Salem *Ledende overlæge*	Region Hovedstaden
Kjeld Andersen *Professor, overlæge*	Dansk Psykiatrisk Selskab
Stig Ejdrup Andersen *Cheflæge*	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Steen Gregers Hasselbalch *Professor*	Inviteret af forpersonen
Anett Borg Kristensen *Ledende overlæge*	Dansk Selskab for Geriatri
Maria Christensen *Lægemiddelakademiker*	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Vølund *Patient/patientrepræsentant*	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	**Udpeget af**
Lene Hvidkjær *Patient/patientrepræsentant*	Danske Patienter

12. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. november 2026	Godkendt af Medicinrådet.

Bilag

12.1 Oversigt over analysemetoder for de enkelte effektmål

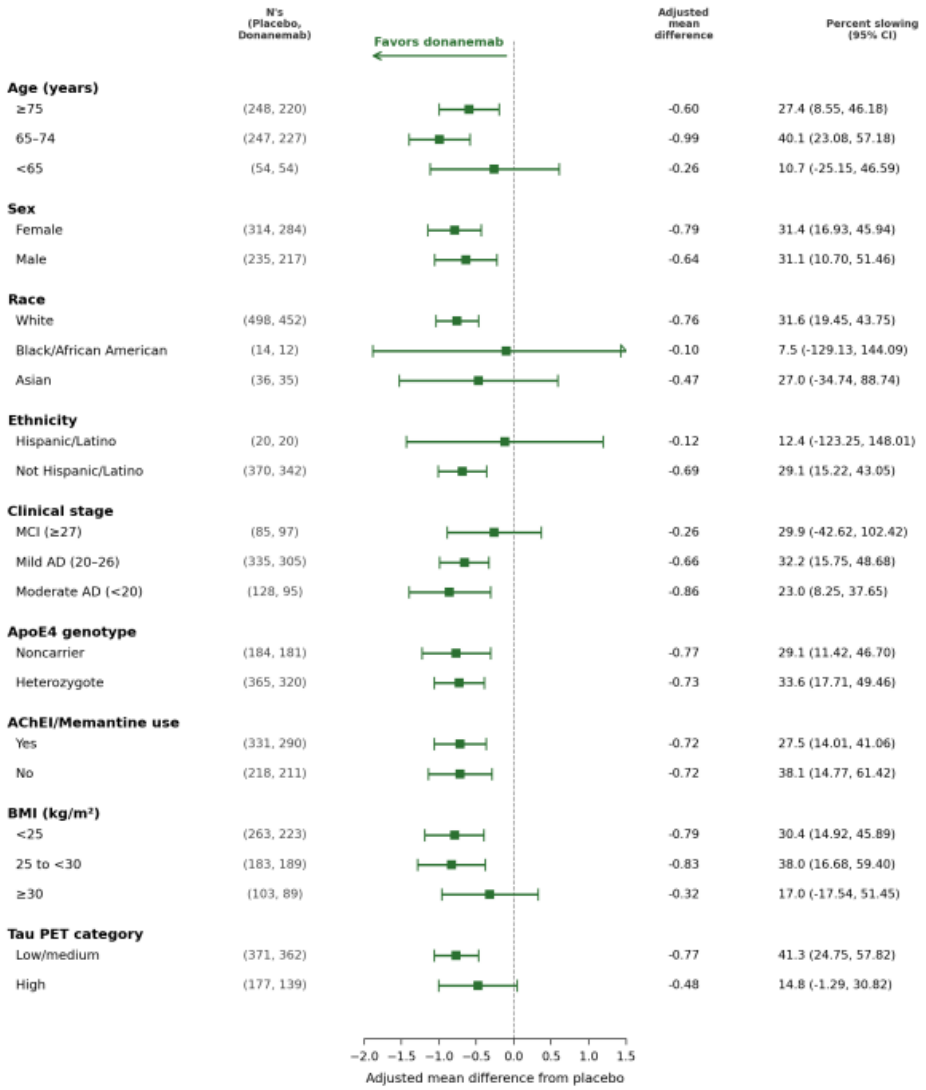
Tabel 34. Overview of statistical approaches in TRAILBLAZER-ALZ2

Statistical test	Endpoints analysed	Notes
NCS2	All clinical outcomes (except CDR-SB)	• Dependent variable: baseline score and each scheduled post-baseline score • Fixed effects: NCS basis expansion terms (2 terms), NCS basis expansion term x treatment interaction (2 terms), baseline age, concomitant AChE inhibitors and/or memantine use at baseline (yes/no), randomized stratifying factors (pooled site and baseline tau category [baseline tau category in overall population only])
MMRM	CDR-SB	• Dependent variable: change from baseline • Fixed effects: age, baseline value, visit as a categorical variable, treatment, baseline x visit interactions, treatment x visit interactions, concomitant AChE inhibitors/memantine use at baseline (CDR-SB only), randomization stratifying factors (pooled site and baseline tau category [overall population only])
Time-PMRM	iADRS and CDR-SB (slowing in time to disease progression)	• Used to estimate slowing of time to disease progression due to donanemab vs placebo group • Dependent variables: baseline and post-baseline endpoint measurements at scheduled visits • Fixed effects: baseline age, concomitant AChE inhibitors/memantine use at baseline (yes/no), pooled investigator, baseline tau category (overall population only)
Cox proportional hazards models	CDR-G, iADRS (MWPC), CDR-SB (MWPC)	• Analysis modelled as time to first occurrence of the event: • Any increase in CDR-G from baseline. • ≥1 point increase in CDR-SB from baseline for MCI or ≥2 point increase from baseline for mild AD • ≥5 point decrease in iADRS from baseline for MCI or ≥9 point decrease from baseline for mild AD • Adjusted for baseline age, score, concomitant AChE inhibitor/memantine at baseline (yes/no)
GLMM	CDR-SB (non-progression)	• Non-progression (CDR-SB change from baseline ≤0) calculated as a binary outcome at each scheduled visit • Dependent variable: non-progressing status (yes/no)

Statistical test	Endpoints analysed	Notes
		• Fixed effects: baseline score, baseline score-by-visit interaction, treatment, visit, treatment-by-visit interaction, concomitant AChEI and/or memantine use at baseline (yes/no), age at baseline, baseline tau category (overall population only)

12.2 Subgruppeanalyser af effekt målt ved CDR-SB.

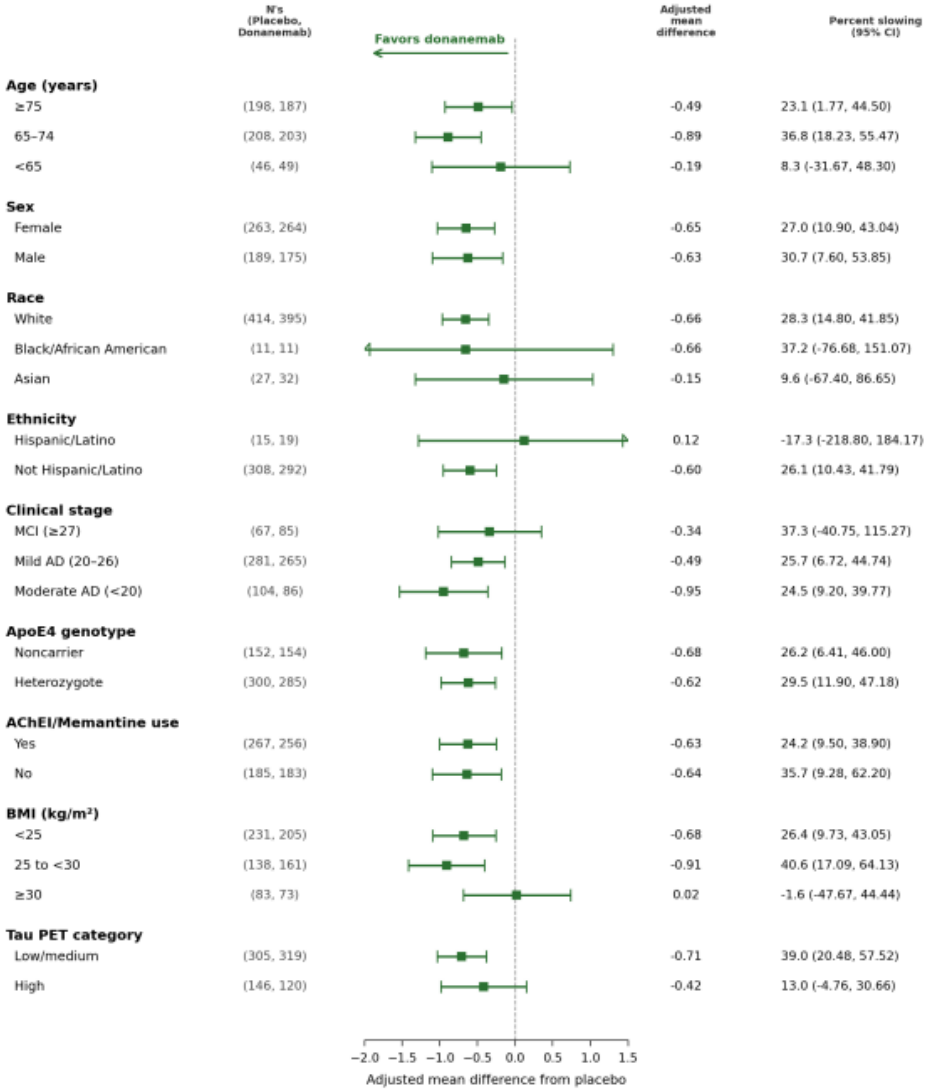
Figur 18. Forest plot over subgrupper baseret på baselinekarakteristika – LS-gennemsnitlig ændring i CDR-SB ved uge 76 i EU SmPC-populationen.



Abbreviations: AChEI, acetylcholinesterase inhibitors; AD, Alzheimer's Disease; APOE, apolipoprotein E; BMI, body mass index; CDR-SB, Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes; CI, confidence interval; MCI, mild cognitive impairment; N, number of participants; NCS2, Natural Cubic Spline with 2 degrees of freedom; PET, positron emission tomography.

Source: TRAILBLAZER-ALZ 2 (Study I5T-MC-AACI), data on file.

Figur 19. Forest plot over subgrupper baseret på baselinekarakteristika – LS-gennemsnitlig ændring i CDR-SB ved uge 76 i EU eligible-populationen.



Abbreviations: AChEI, acetylcholinesterase inhibitors; AD, Alzheimer's Disease; APOE, apolipoprotein E; BMI, body mass index; CDR-SB, Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes; CI, confidence interval; MCI, mild cognitive impairment; N, number of participants; PET, positron emission tomography.

Medicinrådet

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk