TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Leqembi (lekanemab)

Utvärderad indikation

Behandling av vuxna patienter med en klinisk diagnos av lindrig kognitiv störning och lindrig demens på grund av Alzheimers sjukdom (tidig Alzheimers sjukdom) som är icke-bärare eller heterozygota bärare av apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) med bekräftad amyloidpatologi.

Dnr 501/2023

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Företag	Eisai AB
Produkt	Leqembi (lekanemab), koncentrat till infusionsvätska, lösning 100 mg/ml, N06DX04
Utvärderad patient-grupp	Vuxna patienter med en klinisk diagnos av lindrig kognitiv störning eller lindrig demens på grund av Alzheimers sjukdom (tidig Alzheimers sjukdom) som är icke-bärare eller heterozygota bärare av apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4). Enligt Hjärnfonden finns omkring 100 000 patienter med Alzheimers sjukdom i Sverige [1]. Företaget uppger att upp till drygt [--------] patienter kan vara aktuella för behandling med Leqembi år 2029.
Företagets prognostiserade försäljning	[----------], år 2028. TLV bedömer att prognosen är förenad med hög osäkerhet.
Datum för beslut om expediering av underlag	2025-12-15

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Åsa Kallas (medicinsk utredare), Daniela Wikström (hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

Kliniska experter: Hugo Lövheim professor/överläkare, Geriatriskt Centrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå / Umeå Universitet, Pernilla Videke Sandgren, överläkare, Minnesmottagningen, Skånes Universitetssjukhus, Malmö. Experterna har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR

Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, liksom företaget, att inget tillägg till standardbehandling utgör relevant jämförelsealternativ till Leqembi i tillägg till standardbehandling. Standardbehandling utgörs av acetylkolinesterashämmare och memantin. Dessa läkemedel har ingen sjukdomsmodifierande effekt men kan förbättra patientens kognitiva förmåga. TLV:s bedömning avseende relevant jämförelsealternativ görs mot bakgrund av att det saknas andra behandlingar som påverkar någon av de underliggande orsakerna till Alzheimers sjukdom.
Relativ effekt och säkerhet	TLV konstaterar liksom EMA att lekanemab i tillägg till standardbehandling har stor effekt på minskning av nivåerna av amyloida plack i hjärnan jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Däremot konstaterar TLV med stöd av anlitade kliniska experter att patientnyttan av den relativa effekten avseende minskad kognitiv försämring är förenad med osäkerhet. EMA konstaterar även att studierna inte påvisade någon tydlig korrelation mellan minskade amyloid betanivåer och kognitiv förbättring. Efter 18 månader jämförs behandling med lekanemab med naturalförloppsdata vilket medför osäkerhet avseende den kliniska effekten över tid. TLV bedömer med stöd av anlitade kliniska experter att den studerade patientpopulationen relativt väl kan anses representativ för svenska patienter som kan komma att bli aktuella för behandling med lekanemab. Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten är medelhög avseende den relativa kliniska effekten upp till 18 månader då resultaten är baserade på en enda randomiserad studie. Vidare bedömer TLV att effekten av lekanemab efter 18 månader är förenad med hög osäkerhet eftersom resultaten baseras på en jämförelse av data från förlängningsstudien med naturalförloppsdata.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Den hälsoekonomiska analysen baseras på en kostnadsnyttoanalys som jämför behandling med Leqembi i tillägg till standardbehandling mot inget tillägg till standardbehandling. TLV anser att den hälsoekonomiska modellstrukturen speglar sjukdomsförloppet. TLV anser däremot att det finns osäkerheter kopplat till indelningen av modellens hälsotillstånd som baseras på CDR-SB-skalan samt att den modellerade startåldern är lägre än i svensk klinisk praxis.
Modellering av klinisk effekt	I den hälsoekonomiska analysen inkluderas patienters rapporterade CDR-SB-poäng från den kliniska studien, vilket visar på sjukdomens progression. Företaget modellerar även en överlevnadsvinst samt behandlingsavbrott. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från den kliniska studien för att hämta progressionen under de första 18 månaderna i den hälsoekonomiska modellen. Vidare bedömer TLV att valet av naturalförloppsdata är behäftat med hög osäkerhet och att det inte finns någon källa som kan anses vara helt representativ för den aktuella patientgruppen. TLV väljer därför att redovisa två scenarioanalyser där källan för naturalförloppsdata varieras. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från hasardkvoten uppmätt vid månad 18 för att estimera behandlingens minskade progression av sjukdomen. Vidare anser TLV att det är rimligt att baseras avbrottsfrekvensen på 18 månaders data. TLV bedömer att det är rimligt att inkludera en stoppregel för patienter som hamnar i hälsotillstånden måttlig och svår AD i enlighet med produktresumén. TLV bedömer dock att det inte är rimligt att anta att patienter som flyttas till särskilt boende avbryter behandling. TLV bedömer att företagets antaganden kring behandlingseffekt efter avslutad behandling är behäftad med mycket hög osäkerhet. TLV bedömer att det inte är rimligt att patienter som har avbrutit behandling och befinner sig i hälsostadierna MCI och Mild AD [----------]. Vidare bedömer TLV att det inte är rimligt att patienter i hälsostadierna Måttlig och Svår AD som har avbrutit behandling har kvar [--] procent av den långsammare progressionen under hela modellens tidshorisont. TLV antar i sina scenarioanalyser att patienter som avbryter behandling med Leqembi får samma progressionstakt som patienter i jämförelsearmen. TLV anser att detta är ett konservativt antagande. Patienter har dock fortfarande en behandlingsvinst, då de befinner sig längre i ett bättre hälsostadie än patienterna i jämförelsearmen. TLV bedömer att patienter som befinner sig i hälsostadiet MCI har samma mortalitetsrisk som normalbefolkningen och inte en lägre mortalitetsrisk.

Hälsorelaterad livskvalitet	Företaget modellerar livskvalitetsvikter som har samlats in i den kliniska studien Clarity AD för patienter i hälsotillstånden MCI och Mild AD. För resterande hälsotillstånd använder företaget en publicerad studie. Företaget tillämpar behandlingsspecifika livskvalitetsvikter och inkluderar även anhörigas livskvalitet. TLV bedömer att det är rimligt att patienter som befinner sig i en tidigare fas av sjukdomen har en högre livskvalitetsvikt än patienter som befinner sig i en senare fas av sjukdomen. TLV bedömer att företagets livskvalitetsvikter är behäftade med hög osäkerhet. Dels använder företaget tariffen av Sun et al istället för Dolan, vilket medför att patienter i hälsotillstånden MCI, Mild AD och Måttlig AD har en högre livskvalitet än normalbefolkningen, något som TLV inte anser är rimligt. Vidare inkluderar TLV inte behandlingsspecifika livskvalitetsvikter i sitt grundscenario då det inte borde finnas någon skillnad i patienters mående i samma hälsotillstånd beroende om de står på behandling eller inte. TLV efterfrågade ett nyttoviktsavdrag för allvarliga biverkningar men företaget har inte kommit in med detta då de anser att detta fångas i de behandlingsspecifika livskvalitetsvikterna. TLV anser dock att det är mycket osäkert huruvida detta stämmer då patienter som behandlas med Leqembi har en högre livskvalitet än patienter som inte behandlas. Vidare inkluderar företaget anhörigas livskvalitet i sitt grundscenario. TLV anser att det är rimligt att anta att anhöriga påverkas av sjukdomen men i enlighet med rådande praxis exkluderar TLV anhörigas livskvalitet och tar endast med det i känslighetsanalyser.
Viktigaste kostnaderna	TLV bedömer att läkemedelskostnaderna för behandling med Leqembi samt administreringskostnaderna är de parametrar som har störst påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska analysen. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från en läkemedelskostnad som är baserad på viktfördelning från den kliniska studien, dock justeras följsamheten till behandling till 100 procent. TLV bedömer vidare att administreringskostnaden ska baseras på KVÅ-koden DT016 för neurologi till skillnad från företagets egna KPP-analys. TLV bedömer även att det är rimligt att inkludera direkta icke-sjukvårdsrelaterade kostnader då sjukdomen i sig påverkar om patienten kan bo hemma eller inte och behandlingen skjuter på tiden till patienten hamnar på särskilt boende.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	TLV bedömer att den hälsoekonomiska analysen är behäftad med stora osäkerheter. Osäkerheterna är framför allt kopplade till företagets antaganden om val av naturalförloppsdata, den modellerade kvarvarande behandlingseffekten, livskvalitetsvikter och kostnader för administrering av läkemedlet.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 3,7 – 4,3 miljoner kronor. Livskvalitetsvinsten varierar mellan [---] – [---].

Innehåll

1 Bakgrund 1

2 Alzheimers sjukdom 1

3 Läkemedlet 4

3.1 Indikation 4
3.2 Verkningsmekanism 4
3.3 Dosering/administrering 4

4 Aktuella behandlingsrekommendationer 6

5 Jämförelsealternativ 7

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet 7

6.1 Kliniska studier 7

7 Hälsoekonomi 21

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys 21
7.2 Effektmått 22
7.3 Kostnader 31

8 Resultat av hälsoekonomisk analys 36

8.1 Företagets grundscenario 36
8.2 TLV:s analyser 38
8.3 Samlad bedömning av resultaten 44

9 Referenser 46

Bilagor 49

Bilaga 1 - Baslinjedata från Clarity AD för den godkända patientpopulationen (icke-bärare eller heterozygota bärare av ApoE ε4) [19]Fel! Bokmärket är inte definierat.
Bilaga 2 - Rapporterade biverkningar [14] 50
Bilaga 3 – Frekvens av biverkningar och hantering i den hälsoekonomiska analysen 51
Bilaga 3 - Fördelning av patienter i respektive hälsotillstånd över tid baserat på Potashman studien och Wimo studien 52
Bilaga 4 – Tid i respektive hälsotillstånd i TLV:s scenarioanalyser 54

1 Bakgrund

NT-rådet har 2023-02-01 beslutat om nationell samverkan för Leqembi. Det betyder att läkemedlet ingår i processen för nationellt ordnat införande. NT-rådet har beställt en hälsoekonomisk bedömning av Leqembi från TLV. I väntan på den hälsoekonomiska värderingen rekommenderar NT-rådet regionerna att avvakta med att använda Leqembi.

2 Alzheimers sjukdom

Innehållet i nedanstående avsnitt är, där inget annat anges, hämtat från Läkemedelsboken [2], Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom [3] samt Demenscentrum [4].

Alzheimers sjukdom (AD) är den vanligaste kognitiva sjukdomen och utgör cirka sextio procent av alla demenssjukdomar. Alzheimers sjukdom är egentligen inte en sjukdom utan en grupp av sjukdomar, men med liknande neuropatologiska förändringar. Uppkomstmekanismer, ålder vid insjuknande, och ärftliga faktorer kan därför variera. Grunden till sjukdomen anses vara förekomst av amyloida plack, orsakade av inlagring av proteinet amyloid beta, neurofibriller med fosforylering av tau-protein, och förlust av synapser och nervceller. Lokalisationen av förändringarna avgör vilka symtom som uppvisas. Engagemang av tinnings- och hjässlober är vanligast, med minnes- och språksvårigheter, samt även praktiska svårigheter som följd. Hos de äldre med vaskulära blandinslag (det vill säga en kärlpåverkan) ses även påverkad insikt, exekution (handlingsförmåga) och kontinens (förmåga att hålla urin och kontrollera tarmtömning). Forskningen visar att förändringar i hjärnan startar redan upp till 20 år innan första symtom inträder.

Bakomliggande orsaker
På 1990-talet identifierades aggregering av amyloid beta och fosforylerat tau-protein som centrala komponenter i utvecklingen av Alzheimers sjukdom. Amyloid beta (Aβ) är en peptid som bildas när ett större protein, amyloidprekursorprotein (APP), bryts ned. Hos friska individer rensas Aβ bort via blodet och ryggmärgsvätskan men hos individer där detta inte sker riskerar peptiden att aggregera i hjärnan i form av små lösliga protofibriller och större olösliga amyloida plack vilket i sin tur kan leda till utveckling av Alzheimers sjukdom. Aβ förekommer i olika isoformer, där Aβ40 består av 40 aminosyror och Aβ42 av 42 aminosyror. Aβ42 är den amyloidvariant som är mest benägen att bilda aggregat i hjärnan. Vid Alzheimers sjunker nivåerna av Aβ42 i ryggmärgsvätskan (och i viss mån i blodet) eftersom det deponeras i hjärnan. Aβ40 påverkas mindre, vilket gör att kvoten av Aβ42/40 sjunker vid amyloidpatologi. Utöver att orsaka en direkt skada på nervcellerna triggar aggregerat Aβ fosforylering av tau. Tau är ett protein som stabiliserar mikrotubuli[1] i nervceller, vilket är viktigt för transport av näringsämnen och signaler. När tau fosforyleras släpper det från mikrotubuli och bildar aggregat – så kallade neurofibrillära nystan inne i nervcellerna vilket leder till att cellerna dör. Hyperfosforylerat tau sprids mellan nervceller och korrelerar starkt med neurodegeneration och kliniska symtom. Tau kan fosforyleras på olika aminosyror. De vanligaste formerna av fosforylerat tau betecknas som p-tau181, p-tau217 och p-tau231.

Stadieindelning
Alzheimers sjukdom har ett utdraget förlopp som varierar i tid och som medför en stor livskvalitetspåverkan för både patienter och anhöriga [3]. Det kan handla om uppemot tio år, i vissa fall ännu längre. Förloppet brukar delas in i olika faser och i varje fas är vissa symtom och tillstånd mer framträdande. Diagnosticerad demenssjukdom brukar delas upp i fyra stadier:

- Mild kognitiv nedsättning (Mild cognitive impairment, MCI) innebär en lindrig kognitiv nedsättning med fastställda förändringar av biomarkörer som tyder på Alzheimers sjukdom.

[1] Mikrotubuli är en del av cellens cytoskelett, alltså den struktur som ger cellen form och stabilitet.

- Mild demenssjukdom betecknar ett tidigt skede när personen kan klara vardagen utan stora insatser från hälso- och sjukvården.
- Måttlig demenssjukdom betecknar det skede i demenssjukdomen när personen behöver tillsyn, stöd och hjälp för att klara av vardagliga sysslor.
- Svår demenssjukdom betecknar det skede när personen behöver ständig tillsyn och hjälp med det mesta.

I de tidiga stadierna av Alzheimers sjukdom är sjukdomsutvecklingen relativt linjär för att sedan accelerera över tid i de senare stadierna. Av denna anledning är det värdefullt att sätta in bromsande behandlingen tidigt för att på så sätt ge större långsiktiga fördelar för patienterna.

Begynnande demens/mild kognitiv nedsättning
I den första fasen av sjukdomen kommer symtomen kommer smygande, i regel under en lång tid. Vanligt är att minnet börjar svikta; den drabbade glömmer allt oftare var han eller hon lägger ifrån sig saker och vad han eller hon gjort under dagen. Det kan bli svårt att planera och organisera sin vardag. Stresståligheten blir mindre när även tankeförmågan försämras. Även depressionstillstånd är vanligt i början. Oro och ångest kan vara reaktioner på känslan av att man börjar förlora kontrollen över sitt liv. I början kan omgivningen uppfatta de ännu svaga symtomen som följder av ett naturligt åldrande. Den som insjuknar i yrkesverksam ålder känner ofta, före sina anhöriga, att något inte stämmer. Enkla arbetsuppgifter blir plötsligt svåra att utföra. Samma symtom hos olika personer kan upplevas olika handikappande beroende på livssituation.

Mild demens
I denna fas har minnesproblemen blivit tydliga funktionshinder. Inbokade möten och namn på nära anhöriga kan glömmas bort. Vissa samtal kan vara svåra att följa med i. Orden kommer heller inte lika automatiskt som tidigare, den sjuke kan få svårt att formulera sig. Även förmågan att orientera sig kan märkbart ha försämrats. Plötsligt kan det vara svårt att hitta hem från bussen eller från kvartersbutiken. För närstående har nu symtomen blivit tydliga. De kan höra samma fråga upprepas gång på gång. Den sjuke är ofta ännu medveten om sina problem och försöker hittar strategier för att hantera den. Oro och skamkänslor kan leda till att socialt umgänge och svåra situationer undviks. Irritation kan uppstå över att inte klara av tidigare enkla uppgifter.

Medelsvår demens
Symtomen vid medelsvår demens blir fler och starkare. Minnesproblemen tilltar. Språket påverkas så att det ofta blir svårt att kommunicera. Bristande tidsuppfattning och förmåga att koncentrera sig gör vardagen mer komplicerad. Många vänder upp och ned på dygnet och kan börja vandra på nätterna. Klä på sig, tvätta sig och andra sysslor kan vara omöjliga att göra på egen hand. Sjukdomsinsikten kan börja avta. Den sjuke blir inte sällan oföretagsam och inbunden. Andra kan börja vandra och få svårt att komma till ro. Även olika psykiatriska tillstånd blir i denna fas ofta vanligare, till exempel förvirring (konfusion), hallucinationer och vanföreställningar. I den medelsvåra fasen brukar regelbundna insatser från samhällets vård och omsorg bli nödvändiga. Många behöver flytta till ett gruppboende eller annan särskild boendeform.

Svår demens
I denna fas är stora delar av hjärnan skadad. Tidigare symtom förvärras ytterligare. Det är ofta svårt med orientering till plats, rum och tid. Talet försvinner ofta helt eller inskränker sig endast till enstaka ord som ofta upprepas gång på gång. Vid svår demens börjar även det rent fysiska påverkas. Det blir allt besvärligare att klä på sig, sköta hygien och att äta. Ofta försvinner gångförmågan helt i denna fas. Den sista tiden i livet är den sjuke oftast helt beroende av vård och omsorg. Många med demenssjukdom avlider till slut av lunginflammation, hjärtsvikt eller av någon annan sekundär sjukdom.

Beteendemässiga eller psykiska symtom

Nio av tio personer med demenssjukdom uppvisar någon gång under sjukdomsförloppet någon form av beteendemässiga eller psykiska symtom. Beteendemässiga och psykiska symtom vid demenssjukdom omfattar en rad olika symtom som har två saker gemensamt – de orsakar stort lidande för personen med demenssjukdom och är ofta särskilt svåra att möta för anhöriga och vårdpersonal. De beteendemässiga och psykiska symtomen kan handla om affektiva symtom såsom aggressivitet, misstänksamhet, depression, mani (ett tillstånd med kraftigt förhöjd, expansiv eller irritabel sinnesstämning) eller hypomani (mildare form av mani), ångest eller irritabilitet, men också psykotiska symtom, såsom hallucinationer och vanföreställningar. Det är också vanligt med både hyperaktivitet med agitation (tillstånd av motorisk och psykisk oro) och att personen gör samma sak om och om igen utan att man kan förstå syftet med handlingen eller apati med initiativlöshet och tillbakadragenhet.

Prevalens och incidens
Enligt Socialstyrelsen finns cirka 150 000 personer i Sverige som lever med en demenssjukdom och av dessa uppskattas omkring 60–70 procent ha Alzheimers sjukdom [1]. Årligen uppskattas cirka 20 000–25 000 personer insjukna i en demenssjukdom. Företaget anger att drygt 3 500 nya patienter kan komma att bli aktuella för behandling med Leqembi varje år inom fem år. TLV konstaterar med stöd av kliniska experter att detta kan vara en underskattning men att det är svårt att avgöra hur många patienter som kommer att uppfylla kriterierna för behandling med Leqembi och vara villiga att acceptera risken för biverkningar (se avsnitt 8.3). I Sverige finns ett nationellt kvalitetsregister SveDem (Svenska registret för kognitiva sjukdomar/demenssjukdomar) som syftar till att samla in uppgifter om personer med kognitiv sjukdom/demenssjukdom för att kunna förbättra och utveckla vården och omsorgen för patientgruppen [5](ref). SveDem etablerades år 2007 och inkluderar sedan 2021 även personer med mild kognitiv nedsättning. Inom kort publiceras en läkemedelsmodul i SveDem som kommer att möjliggöra långtidsuppföljning av olika behandlingar.

Mortalitet
Enligt SveDems årsrapport från 2024 var medianöverlevnaden för patienter med demens 3,6 (interkvartilavstånd 1,9 – 5,9) år [6]. I rapporten framgår det även att Alzheimers sjukdom är den demenssjukdom som är förenad med längst förväntad överlevnad. Data från perioden 2007–2023 visar att cirka 40 procent av patienterna lever sex år efter diagnos och drygt 10 procent tio år efter diagnos [7]. De vanligaste orsakerna till att patienter med demenssjukdom avlider är lunginflammation, hjärtsvikt eller annan sekundär sjukdom.

Diagnostik
En initial utvärdering av kognitiv funktion kan göras i primärvården. Vanliga kognitiva tester inkluderar MMSE (Mini Mental State Examination) och klocktest. MMSE ger en objektiv värdering av minnesfunktionerna hos den som genomgår testet och är en bra vägledning för att fastställa kognitiv sjukdom. Klocktest innebär att den som testas ritar en klocka där visarna ska ange den tid som den som leder testet frågar efter. I den basala demensutredningen ingår även datortomografiundersökning av hjärnan samt blodprovstagning. [8]

Fördjupad demensutredning utförs vanligen på särskilda specialist-/minnesmottagningar. Idag finns 58 sådana mottagningar över hela landet. Inom den fördjupade demensutredningen mäts biomarkörer såsom fosforylerat tau, amyloida protofibriller och amyloida plack genom analys av ryggmärgsvätska eller genom hjärnavbildning med positronemissionstomografi (PET). Tillgången till dessa typer av undersökningar är dock begränsad och TLV:s anlitade kliniska experter uppger att många patienter får sin Alzheimerdiagnos enbart baserat på den basala demensutredningen som beskrivs ovan.

Nyligen implementerades ett nytt blodprov för screening för Alzheimers sjukdom vid Sahlgrenska universitetssjukhuset [9]. Blodprovet mäter nivåer av proteinet tau som är fosforylerat på aminosyraposition 217 (p-tau217). P-tau217 är en viktig biomarkör för Alzheimers sjukdom då det speglar nivåerna av amyloida plack i hjärnan [10]. Om sådana blodprovsbaserade tester kan komplettera och i viss mån ersätta analys av ryggmärgsvätska och undersökningar av

hjärnan kan det öppna upp för att screena fler personer i ett tidigare stadium. Det pågår även ett antal initiativ som syftar till att utveckla och implementera digitala plattformar för att underlätta tidig och träffsäker screening för Alzheimers sjukdom, till exempel RADAR-AD [11] och Bio-Cog [12]. Denna typ av lösningar har potential att avlasta primärvården och selektera ut de patienter som bör gå vidare med undersökning av biomarkörer. De möjliggör även upprepade tester vilket är en förutsättning för att upptäcka och följa upp förändring över tid.

Genetisk riskfaktor: Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)
Apolipoprotein E (ApoE ε4) är ett protein som transporterar och är involverat i metabolismen av lipider i framför allt hjärnan och nervsystemet. ApoE finns i tre genvarianter: ApoE ε2, ApoE ε3 och ApoE ε4. Studier har visat att individer med två kopior av ApoE ε4 har en 14 gånger högre risk att utveckla Alzheimers sjukdom jämfört med icke-bärare (det vill säga individer som har någon av de andra formerna av ApoE). Hos dessa homozygota bärare av ApoE ε4 debuterar sjukdomen cirka tio år tidigare än hos icke-bärare av ApoE ε4. De har dessutom högre nivåer av amyloid-ackumulering och löper större risk att drabbas av inlagring av amyloida plack i blodkärlen i hjärnan och spontana avbildningsavvikelser (ARIA) (se *Biverkningar* nedan) även i frånvaro av anti-amyloid behandling. [13]

3 Läkemedlet

Leqembi innehåller den aktiva substansen lekanemab. Läkemedlet godkändes i april 2025 via den centrala proceduren. Innehållet i nedanstående avsnitt är hämtat ur produktresumén för Leqembi. [14]

3.1 Indikation

Behandling av vuxna patienter med en klinisk diagnos av lindrig kognitiv störning och mild demens på grund av Alzheimers sjukdom (tidig Alzheimers sjukdom) som är icke-bärare eller heterozygota bärare av Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) med bekräftad amyloidpatologi.

3.2 Verkningsmekanism

Lekanemab är en monoklonal IgG1-antikropp riktad mot aggregerade lösliga och olösliga former av amyloid beta och minskar amyloid beta-plack.

3.3 Dosering/administrering

Behandling med lekanemab ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av Alzheimers sjukdom och med snabb tillgång till magnetresonanstomografi (MR). Infusioner av lekanemab ska administreras av kvalificerad sjukvårdspersonal som utbildats för att övervaka, känna igen och hantera infusionsrelaterade reaktioner. Patienter som behandlas med lekanemab måste få ett patientkort och få information om riskerna med lekanemab. Behandling med lekanemab ska inte inledas hos patienter som får pågående behandling med antikoagulantia och inte heller hos patienter med blödningsrubbningar som inte är under tillräcklig kontroll.

Amyloid beta-patologi
Förekomst av amyloid beta-patologi måste bekräftas med ett lämpligt test innan behandlingen inleds.

ApoE4-test
ApoE4-genotypen ska bedömas med en CE-märkt medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik (IVD) avsedd för motsvarande ändamål. Om CE-märkt IVD inte finns tillgänglig ska ett alternativt validerat test användas. Testning av ApoE ε4-status ska utföras innan behandling med lekanemab påbörjas för att värdera risken för att utveckla ARIA (se avsnitt 6). Före testning ska patienterna få lämplig rådgivning och ge sitt samtycke i enlighet med nationella eller lokala riktlinjer, beroende på vad som är tillämpligt.

Dosering
Lekanemab administreras som en intravenös infusion under cirka en timme en gång varannan vecka. Den rekommenderade dosen är 10 mg/kg kroppsvikt. Vid den första infusionen ska patienten observeras i cirka 2,5 timmar efter avslutad infusion med avseende på tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner. Behandlingen med lekanemab ska sättas ut när patientens tillstånd bedöms motsvara måttlig Alzheimers sjukdom. Under behandling med lekanemab ska testning av kognitiv funktion och klinisk bedömning av symtom ske ungefär var sjätte månad. De kognitiva testerna och symtomutvecklingen ska användas för att bedöma om patienten har progredierat till måttlig Alzheimers demens och/eller om det kliniska förloppet i övrigt tyder på att lekanemab inte har visat effekt hos patienten, och ge underlag för ett beslut huruvida behandlingen med lekanemab ska sättas ut.

Den amerikanska godkännandemyndigheten för läkemedel (FDA) godkände i januari 2025 en glesare dosering som innefattar administrering av intravenöst lekanemab (10 mg/kg kroppsvikt) var fjärde vecka efter 18 månaders behandling med intravenöst lekanemab administrerat varannan vecka. I augusti 2025 godkände FDA även en subkutan formuleringen av lekanemab (360 mg). Den subkutana formuleringen är avsedd för veckovis underhållsbehandling av patienter med tidig Alzheimers sjukdom efter 18 månaders behandling med intravenöst lekanemab administrerat varannan vecka. I nuläget (november 2025) har EMA varken utvärderat den glesare doseringen eller den subkutana formuleringen.

Monitorering av amyloidrelaterade avbildningsavvikelser (ARIA)
Lekanemab kan orsaka amyloidrelaterade avbildningsavvikelser ARIA, karakteriserat som ARIA med ödem (ARIA-E), som kan observeras på MR som hjärnödem eller ödem i sulci[2], och ARIA med hemosiderinutfällning[3] (ARIA-H) som inkluderar mikroblödning och superficiell sideros[4]. Förutom ARIA har intracerebrala blödningar med en diameter större än en cm inträffat hos patienter som behandlats med lekanemab.

En MR-undersökning av hjärnan ska genomföras inom sex månader innan behandling med lekanemab inleds för att utvärdera om det finns befintlig ARIA. Under behandlingens gång ska MR-undersökningar genomföras före de tredje, femte, sjunde och 14:e infusionerna. I allmänhet ska MR-undersökningen genomföras inom cirka en vecka före den planerade infusionen av lekanemab och granskas innan infusionen ges. Om en patient upplever symtom som tyder på ARIA någon gång under behandlingen ska en klinisk utvärdering utföras, inklusive en förnyad MR-undersökning.

Rekommendationer för behandlingsavbrott eller utsättning av behandling hos patienter med ARIA-E
Behandlingen kan fortsätta i asymtomatiska, lindriga radiologiska fall av ARIA-E. Behandlingen ska avbrytas för alla symtomatiska eller radiologiskt måttliga eller allvarliga ARIA-E. En uppföljande MR för att bedöma läkning två till fyra månader efter initial identifiering bör utföras. När MR visar radiologisk läkning och eventuella symtom har försvunnit kan återupptagande av behandlingen övervägas efter en klinisk bedömning.

Övervägande av om behandlingen ska fortsätta hos patienter med återkommande ARIA-E baseras på kliniskt omdöme. Efter den andra uppkomsten av symtomatisk eller radiologiskt måttlig eller allvarlig ARIA-E ska behandlingen med lekanemab sättas ut.

Rekommendationer för behandlingsavbrott eller utsättning av behandling hos patienter med ARIA-H

[2] Sulci = de djupa fårorna mellan hjärnans veck som bidrar till att öka hjärnans yta
[3] Hemosiderinutfällning är ett medicinskt fenomen där järn lagras i vävnader som ett resultat av nedbrytning av röda blodkroppar
[4] Superficiell sideros är ett ovanligt neurologiskt tillstånd som innebär deposition av järninnehållande pigment (hemosiderin) på hjärnans och ryggmärgens ytliga strukturer.

Behandlingen kan fortsätta vid asymtomatiska, lindriga radiologiska fall av ARIA-H men ska avbrytas för alla lindriga eller måttliga symtomatiska eller radiologiskt måttliga ARIA-H. En uppföljande MR bör utföras för att bedöma stabilisering två till fyra månader efter initial identifiering. När MR visar radiologisk stabilisering och eventuella symtom har försvunnit kan återupptagande av behandlingen övervägas efter en klinisk bedömning. I händelse av radiologiskt eller symtomatiskt svår ARIA-H ska behandlingen med lekanemab sättas ut permanent.

Intracerebral blödning
Lekanemab ska sättas ut permanent om intracerebral blödning med en diameter större än en cm inträffar.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Innehållet i nedanstående avsnitt är, där inget annat anges, hämtat från Läkemedelsboken [2], Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom [3] samt Socialstyrelsens Underlag för en utvecklad nationell demensstrategi [15].

Det saknas botande behandling för demenssjukdomar. Syftet med hälso- och sjukvårdens och socialtjänstens åtgärder är att underlätta vardagen och bidra till en så god livskvalitet som möjligt under sjukdomens olika skeden. Åtgärderna inriktas på att lindra symtom och att på olika sätt kompensera för de funktionsnedsättningar som personer med demenssjukdom drabbas av.

Farmakologisk behandling
Det finns två olika befintliga behandlingsstrategier mot kognitiva symtom vid demens: kolinesterashämmare och memantin. Dessa läkemedel har ingen sjukdomsmodifierande effekt men kan förbättra patientens kognitiva förmåga.

Acetylkolinesterashämmare
Vid Alzheimers sjukdom finns en kraftig reduktion av acetylkolin. Bristen på acetylkolin leder till negativa effekter på kognitiva funktioner, framför allt uppmärksamhet och sekundärt till försämrat minne och inlärning. Acetylkolinesterashämmare hindrar nedbrytningen av acetylkolin vilket leder till att kognitionen kan påverkas positivt. Långtidsstudier baserade på SveDem-data visar att behandling med acetylkolinesterashämmare är förknippad med förlängd överlevnad och långsammare kognitiv försämring [16]. Det finns idag tre olika acetylkolinesterashämmare; donepezil, galantamin och rivastigmin [2]. Indikationen för acetylkolinesterashämmare är mild eller måttlig Alzheimers sjukdom. Enligt SveDem:s årsrapport för 2024 behandlas cirka 60 procent av alla Alzheimerspatienter med actylkolinesterashämmare [6].

Memantin
Memantin kan ges som monoterapi eller i kombination med kolinesterashämmare. Memantin är en N-metyl-D-aspartat (NMDA)-receptorantagonist som minskar glutamatnivåerna extracellulärt med både kognitiva och globala effekter[5] på kognitiv sjukdom. Indikation för behandling med memantin är måttlig till svår Alzheimers sjukdom. Klinisk praxis idag är dock en tidigare insättning. En individuell bedömning av effekten ska göras. Vid behandling med memantin kan man se såväl förbättrad kognitiv förmåga som minskning av beteendemässiga och psykiska symtom vid kognitiv sjukdom/demenssjukdom. Enligt SveDem:s årsrapport för 2024 behandlas cirka 15 procent av Alzheimerpatienterna i primärvården och cirka 25 procent av Alzheimerpatienterna i specialistvården med memantin. I rapporten anges även att endast några få procent av alla patienter behandlas med både kolinesterashämmare och memantin [6].

Icke-farmakologisk behandling/FINGER-modellen

[5] Globala effekter vid kognitiv sjukdom syftar på hur sjukdomen påverkar flera eller alla av hjärnans kognitiva domäner – alltså inte bara en enskild funktion som minne eller språk, utan en bredare påverkan på individens mentala kapacitet.

Vetenskapliga studier visar att det går att förebygga minnesproblem och stärka hjärnhälsan med hälsosamma levnadsvanor. Forskning visar att cirka 40 procent av alla demenssjukdomar kan vara kopplat till påverkbara livsstilsfaktorer [17]. FINGER-modellen kan ses som en minnesregel som hänvisar till handens fem fingrar och som därför blir enkel att komma ihåg. De fem komponenterna som ingår i modellen är kost, fysisk aktivitet, sociala aktiviteter, kognitiv träning och att ha koll på sina värden (blodtryck, kolesterol, vikt och blodsocker). Mycket talar för att den multimodala metodiken även kan förebygga andra demenssjukdomar än Alzheimers sjukdom. Även personer som redan har minnesproblem kan ha nytta av FINGER-modellen eftersom livsstilsförändringar har visat sig kunna bromsa utvecklingen av kognitiv svikt [18].

5 Jämförelsealternativ

Företaget anger att relevant jämförelsealternativ utgörs av inget tillägg till standardbehandling. Standardbehandling definieras som kolinesterashämmare och/eller memantin. Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ med att det inte finns några andra relevanta behandlingsalternativ som påverkar den bakomliggande orsaken till sjukdomen för den aktuella patientgruppen.

TLV:s diskussion

De läkemedel som används vid behandling av Alzheimers sjukdom är endast symtomlindrande. TLV anser att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ till Leqembi i tillägg till standardbehandling. TLV:s anlitade kliniska experter bekräftar att Leqembi kommer att användas i kombination med symtomlindrande läkemedel.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, liksom företaget, att inget tillägg till standardbehandling utgör relevant jämförelsealternativ till Leqembi i tillägg till standardbehandling. Denna bedömning görs mot bakgrund av att det saknas andra behandlingar som påverkar någon av de underliggande orsakerna till Alzheimers sjukdom.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Innehållet i nedanstående avsnitt är, där inget annat anges, hämtat från europeiska läkemedelsmyndighetens utredningsrapport (EPAR) för Leqembi, 2025 [13], produktresumén för produkten Leqembi [14] och uppgifter i företagets ansökan [19].

Effekten av lekanemab utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad parallellgruppsstudie (Clarity AD / studie 301) på patienter med tidig Alzheimers sjukdom. Effekt och säkerhet över längre tid studerades i den öppna förlängningsstudien Clarity AD OLE.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
Clarity AD (Studie 301, NCT03887455) van Dyck et al 2023 [20]	Randomiserad/ dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie Lekanemab, 10 mg/kg varannan vecka i 18 månader	Placebo	1 795 patienter (varav 1 521 tillhörde den godkända patientpopulationen) med bekräftad förekomst av amyloidpatologi och lindrig kognitiv störning eller lindrigt demensstadium av sjukdomen.	För den totala populationen var skillnaden mellan lekanemab och placebo i förändringen från baslinjen i CDR-SB -0,45 (95% KI: -0,669, -0,233, p<0,00005). För den, av EMA, godkända

			Patienterna randomiserades 1:1 till att få lekanemab eller placebo.	patientpopulationen var skillnaden mellan lekanemab och placebo i förändringen från baslinjen i CDR-SB -0,58 (95% KI: -0,81, -0,35; p<0,0001).
Clarity AD OLE, Froelich et al 2025 [21]	Öppen förlängningsstudie med behandling med lekanemab i upp till 48 månader	Naturalförloppsdata från ADNI	1 178 patienter som fick lekanemab eller placebo i Clarity AD	Primära utfallsmått var säkerhet och effekt (förändringen från baslinjen i CDR-SB).
Studie 201[22]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie i fas II Lekanemab (fem olika doser), varannan vecka i 18 månader.	Placebo	865 patienter med MCI eller mild AD som randomiserades till en av fem dosgrupper av lekanemab eller placebo.	Behandling med lekanemab resulterade i en minskning av amyloida plack och långsammare försämring av kognitiv funktion.
Studie 201 OLE [22]	Öppen förlängningsstudie med behandling med lekanemab i upp till 24 månader.	-	180 patienter som fick lekanemab eller placebo i Clarity AD	Under OLE-studien sågs minskningar av amyloida plack, ökade plasmanivåer av Aβ42/40-kvoten samt minskningar i plasmanivån av p-tau181.

Metod

CLARITY AD

I Studie 301, en 18 månader lång randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie, undersöktes effekten av lekanemab hos vuxna patienter med tidig Alzheimers sjukdom.

Studiepopulationen inkluderade vuxna patienter mellan 50 och 90 år med MCI orsakad av Alzheimers sjukdom eller mild Alzheimers demens. Amyloidpatologi bekräftades genom amyloid-PET-undersökning eller analys av cerebrospinalvätska (CSF) med förhöjd total-tau (t-tau)/amyloid beta (Aβ)-kvot.

Klinisk status utvärderades enligt följande kriterier:

- Global poäng enligt Clinical Dementia Rating (CDR)[6] på 0,5 eller 1,0 och en CDR Memory Box-poäng[7] på 0,5 eller högre
- Uppfyllda kliniska kärnkriterier från National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) för lindrig kognitiv störning eller demens troligen orsakad av Alzheimers sjukdom
- MMSE-poäng (Mini-Mental State Examination) på ≥22 och ≤30
- Objektiv försämring av det episodiska minnet, vilket framgår av minst en standardavvikelse under det åldersjusterade medelvärdet i Wechsler-Memory Scale-IV Logical Memory II (subscale) (WMS-IV LMII)

Patienterna randomiserades 1:1 till att få lekanemab (10 mg/kg varannan vecka) eller placebo. Randomiseringen stratifierades enligt klinisk subgrupp (MCI eller mild AD), förekomst eller

[6] CDR global score är ett sammanfattande mått som används för att klassificera graden av demens hos en individ. Skalan går från 0 till 3 där 0 innebär ingen påverkan och 3 svår påverkan.

[7] CDR Memory Box är den domän som specifikt fokuserar på minnesfunktionen. CDR Memory Box poängsätts från 0 (ingen minnesförlust) till 3 (svår minnesförlust).

frånvaro av samtidig symtomatisk medicinering för Alzheimers sjukdom vid baslinjen, bärarstatus för ApoE ε4 och geografisk region. Effekten utvärderades i den modifierade intention-to-treat (mITT) populationen vilken utgjordes av alla randomiserade patienter som fick minst en dos av studieläkemedlet eller placebo, hade baslinjedata och minst en mätning av CDR-SB efter administrering av lekanemab eller placebo. Företagets ansökan till EMA avslogs initialt då EMA ansåg att den kliniska effekten avseende bromsad kognitiv försämring inte uppvägde de potentiella riskerna med behandlingen. Det konstaterades även att risken för livshotande biverkningar i form av amyloidrelaterade avbildningsavvikelser (ARIA) var högre hos patienter med två kopior av ApoE ε4-genen än hos patienter med en eller ingen kopia av ApoE ε4 (se Biverkningar nedan). Den förnyade granskningen som ledde till godkännandet av Leqembi baserades därför på post hoc-analyser avseende patientpopulationen med en eller ingen genkopia av ApoE ε4. I texten nedan benämns denna patientgrupp som den godkända patientpopulationen.

Subgruppsanalyser
De primära och huvudsakliga sekundära effektmåttet utvärderades även i följande subgrupper: åldersgrupper (under 65 år, 65 år och äldre, 65 till under 75 år, samt 75 år och äldre), kön, etnicitet (latinamerikansk/hispanisk eller ej), ras (vit, svart eller afroamerikansk, asiatisk eller annan), geografisk region, klinisk diagnosgrupp (MCI på grund av Alzheimers sjukdom eller mild Alzheimers demens), ApoE ε4-status (bärare eller icke-bärare), ApoE ε4-genotyp (homozygota bärare, heterozygota bärare eller icke-bärare), samt om patienten använde symtomatisk behandling mot Alzheimers vid studiestart (ja eller nej). Patienterna gavs även möjlighet att delta i tre frivilliga substudier som syftade till att mäta förändring i amyloidbelastning med PET, förändring av tau-nivåer i hjärnan med PET respektive Alzheimer-specifika biomarkörer i ryggmärgsvätskan.

Primärt, sekundära och explorativa effektmått
Studiens primära effektmått var förändring från baslinjen vid 18 månader i Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB). CDR-SB är ett validerat utfallsmått som används i kliniska studier av Alzheimers sjukdom. [23] CDR-SB erhålls genom intervjuer med patienter och deras närstående och fångar både kognitiva och funktionella aspekter. Instrumentet bedömer sex områden: Minne, orientering, omdöme och problemlösning, samhällsengagemang, hem och fritidsaktiviteter och personlig omvårdnad. Varje område poängsätts från 0 till 3, där 0 poäng motsvarar ingen nedsättning, 0,5 poäng motsvarar mycket lindrig nedsättning, 1 poäng lindrig nedsättning, 2 poäng måttlig nedsättning och 3 poäng svår nedsättning. Den totala poängen kan alltså variera mellan 0 och 18. En totalpoäng mellan 0,5 och 9 indikerar tidig Alzheimers sjukdom (se tabell 2).

Tabell 2. Gränsvärden för CDR-SB och global CDR [23]

Endpoint	MCI due to AD	Mild AD	Moderate AD	Severe AD
CDR-SB (base case)	0.5–4.0	4.5–9.0	9.5–15.5	16.0–18.0
Global CDR	0.5	1.0	2.0	3.0

AD=Alzheimers sjukdom, CDR=Clinical Dementia Rating, CDR-SB= Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, MCI=Mild Cognitive Impairment

Sekundära effektmått inkluderade förändring från baslinjen efter 18 månader för följande mått:

- Amyloid PET med centiloids (0 centiloids motsvarar en hjärna utan amyloid beta-plack medan 100 centiloids motsvarar typisk amyloidbelastning hos patienter med Alzheimers sjukdom)
- ADAS-Cog14 (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale, 14-item version). ADAS-Cog 14 är ett strukturerat neuropsykologiskt test vilket innehåller totalt 14 delmoment som bedömer olika aspekter av kognition. Den totala poängen kan variera mellan 0 och 90 där en högre poäng indikerar större kognitiv nedsättning.

- Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS). ADCOMS kombinerar utvalda delar från ADAS-Cog, CDR-SB och MMSE (Mini-Mental State Examination). I detta test innebär en högre poäng bättre funktionsförmåga.
- Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment (ADCS-MCI-ADL). ADCS-MCI-ADL fokuserar på mer komplexa uppgifter som kräver kognitiv förmåga, till exempel att hantera pengar, att använda hushållsapparater och att navigera utanför hemmet.

Patienters och anhörigas hälsorelaterade livskvalitet uppmättes med EQ-5D-5L, QOL-AD Subject's Survey score och ZBI (Zarit burden interview).

Primär analys och hantering av missing data ("saknade värden")
Den primära analysen av förändringen från baslinjen i CDR-SB vid 18 månader i lekanemab- respektive placeboarmarna utfördes med hjälp av en MMRM-modell (*mixed-effects model with repeated measures*). Saknade värden antogs vara "missing at random"[8] och imputerades inte (det vill säga ersattes inte med uppskattade värden baserat på tillgänglig information). Känslighetsanalyser genomfördes för att undersöka hur hantering av saknade värden påverkade resultatet.

Resultat

Analyserade patientpopulationer
Clarity AD-studien genomfördes vid 235 kliniker i Nordamerika, Europa och Asien mellan 2019 och 2022. [20] Fyra svenska kliniker deltog i studien. 1 795 patienter randomiserades till att få lekanemab 10 mg per kg kroppsvikt varannan vecka eller placebo i 18 månader. Den modifierade intention to treat (mITT)-populationen inkluderade 1 734 patienter (859 i lekanemabarmen och 875 i placeboarmen) varav 1 521 tillhörde den godkända patientpopulationen. 698 patienter inkluderades i substudien som syftade till att mäta förändring i amyloidbelastning med PET, 257 patienter i studien som syftade till att mäta förändring av tau-nivåer i hjärnan med PET och 281 i substudien som syftade till att mäta Alzheimer-specifika biomarkörer i ryggmärgsvätskan. Av det totala antalet randomiserade patienter var 31 procent icke-bärare av ApoE ε4, 53 procent var heterozygoter och 16 procent var homozygoter. I den av EMA godkända patientpopulationen var medianåldern vid baslinjen 71,8 år och 51,5 procent av patienterna var kvinnor. Patienterna i de bägge armarna hade jämförbar klinisk demensstatus och jämförbar amyloid beta-patologi. Drygt hälften av patienterna (51,7 % i lekanemabarmen och 53,7 % i placeboarmen) fick annan Alzheimers-behandling vid baslinjen. I EPAR anges att omkring 14 procent av patienterna i den ursprungliga patientpopulationen behandlades med memantin under studiens gång och cirka 55 procent med kolinesterashämmare. Samtliga baslinjedata för den studiepopulation som representerar den av EMA godkända patientpopulationen redovisas i Bilaga 1.

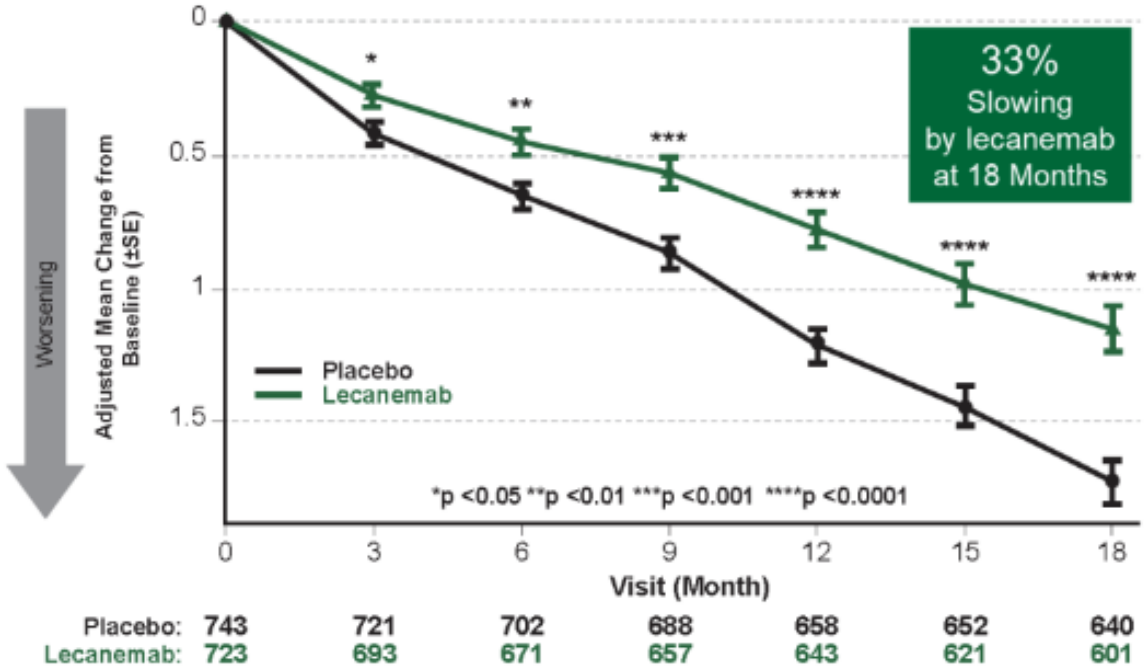
Avbrottsfrekvens
Avbrottsfrekvensen och orsaken till behandlingsavbrott redovisas i tabell 3. Av de 1 521 randomiserade patienterna i den godkända patientpopulationen avbröt [-----] behandlingen [---- %). Andelen patienter som fullföljde behandlingen var något högre ([-----]) i placeboarmen än i den aktiva armen ([---]). De vanligaste skälen till att patienter avbröt behandlingen var tillbakadraget samtycke ([-----] i den aktiva armen vs [-----] i placeboarmen), biverkningar ([-----] i den aktiva armen vs [-----] i placeboarmen) och patientens beslut ([-----] i den aktiva armen vs [-----] i placeboarmen). [19]

[8] Begreppet "missing at random" (MAR) betyder att sannolikheten att ett värde saknas beror på observerade data, men inte på det saknade värdet självt.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Primärt effektmått: Förändring från baslinjen i CDR-SB
I den godkända patientpopulationen var den genomsnittliga förändringen från baslinjen till 18 månader i CDR-SB-värde 1,15 i lekanemabarmen och 1,73 i placebogruppen (skillnad -0,58; 95 % KI: -0,81, -0,35; p<0,0001) – se figur 1. Detta kan även uttryckas som att progressionen är 33 procent långsammare i lekanemabarmen jämfört med placeboarmen. Känslighetsanalyser med andra metoder för att hantera saknade värden visar på effektskillnader om [----------]. I den ursprungliga patientpopulationen som även inkluderade patienter med två genkopior av ApoE ε4 var skillnaden i den genomsnittliga förändringen från baslinjen till 18 månader i CDR-SB-värde -0,45 (95 % KI: -0,669, -0,233; p=0,00005) mellan de bägge armarna.

Figur 1. Genomsnittlig förändring från baslinjen till 18 månader i CDR-SB-värde för den godkända patientpopulationen i Clarity AD [24]



SE=Standard Error

Tid till försämring baserat på CDR-SB
I en förspecificerad, explorativ och icke multiplicitetsjusterad analys undersöktes tid till försämring (time to worsening) av CDR-SB-värdet. Försämring av CDR-SB definierades som progression från MCI på grund av Alzheimers sjukdom vid baslinjen till mild, måttlig eller svår AD, eller från mild AD vid baslinjen till måttlig eller svår AD, baserat på den första försämringen där försämring observeras vid två på varandra följande besök. Efter 18 månader visade lekanemab en [-----] procents minskning av risken för progression till nästa stadium av Alzheimers sjukdom enligt CDR-SB-skalan ([----------])hos ApoE ε4 icke-bärare och heterozygota bärare.

Förändring över tid i CDR-SB
Effekten avseende minskad sjukdomsprogression kan också uttryckas som skillnaden i tid mellan lekanemab och placebo för att nå en viss nivå av försämring, eller ”sparad tid” med behandling. Efter 18 månader visade en analys av den godkända patientpopulationen att patienter som fick lekanemab försämrades långsammare med avseende på CDR-SB jämfört med placebo, med en skillnad på [------] poäng. Detta motsvarar [------] procent långsammare sjukdomsprogression per år vid behandling med lekanemab jämfört med placebo ([----------]. Denna skillnad indikerar att kognition och funktion, bedömt med CDR-SB, bevaras i cirka [----] månader med lekanemab jämfört med placebo vid 18 månader. Det betyder att patienter som behandlas med lekanemab befinner sig på samma sjukdomsstadium efter 18 månader som placebopatienter gör efter [----] månader. Ytterligare extrapolering av data med en linjär mixed effects-modell i en förutbestämd analys, visar att det vid behandling med lekanemab tar [----] månader för att nå den kliniska försämring som ses i placebogruppen vid 18 månader och att behandlingsskillnaden vid [----] månader är [-----] poäng (figur 2).

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

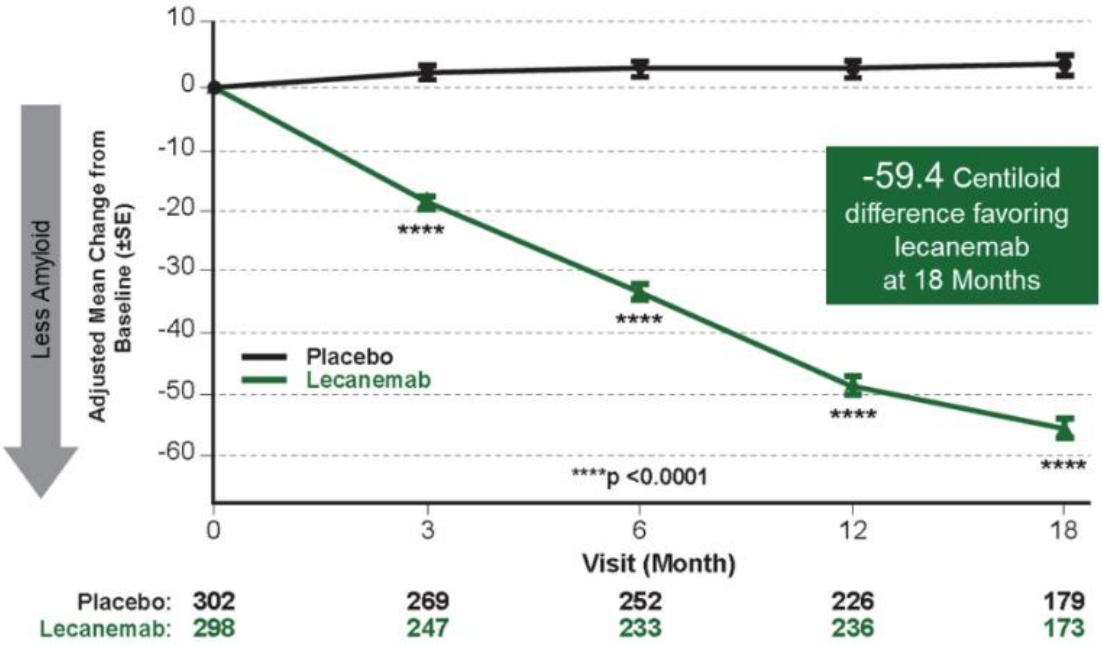
Responderanalyser
I responderanalyserna utvärderades andelen studiedeltagare som försämras med 0,5–3 poäng på CDR-SB-skalan. Analyserna visade att behandling med lekanemab ledde till en långsammare sjukdomsprogression jämfört med placebo oavsett vilken gräns som användes. Andelen patienter i lekanemabarmen som försämrades med ett poäng eller mer på CDR-SB-skalan var 54 procent, jämfört med 62 procent för placeboarmen. Andelen patienter i lekanemabarmen

som försämrades med tre poäng eller mer på CDR-SB-skalan var [----] procent, jämfört med [----] procent för placeboarmen. [19]

Subgruppsanalyser
I EPAR redovisas subgruppsanalyser för CDR-SB med avseende på ålder, kön, etnicitet, ras, geografisk region, klinisk subgrupp (MCI / mild AD), APOE ε4-bärarstatus (icke-bärare eller bärare), APOE ε4 genotyp (homozygota bärare, heterozygota bärare eller icke-bärare) och användning av symtomlindrande läkemedel vid baslinjen. Resultaten visar överlag på överlappande konfidensintervall med undantag för den homozygota ApoE ε4-gruppen. I denna grupp var skillnaden mellan lekanemab och placebo positiv vilket skulle innebära bättre effekt i placebogruppen. Vidare redovisas data för en grupp av patienter som hade låga eller inga nivåer av tau i hjärnan vid baslinjen (definierat som tau PET SUVr <1,06). I denna patientgrupp var det fler patienter som förbättrades eller var oförändrade i sitt CDR-SB-värde jämfört med placebo.

Sekundära effektmått
Amyloid PET
De genomsnittliga baslinjevärdena för amyloid PET var jämförbara för de [---] patienter ([---] i lekanemabarmen och [---] i placeboarmen) som inkluderades i amyloid-PET-analyserna för den godkända patientpopulationen vid 18 månader ([----] centiloider i lekanemabgruppen och [----] centiloider i placebogruppen). Hos patienterna som fick lekanemab noterades en statistiskt signifikant minskning av amyloidnivåerna jämfört med placebo, med en genomsnittlig förändring från baslinjen på [-----] för lekanemab jämfört med [----] för placebo (genomsnittlig skillnad -59,4; p<0,00001). Vid 18 månader var den genomsnittliga amyloid PET-nivån för lekanemabgruppen [----] centiloider, medan den genomsnittliga amyloidnivån i placebogruppen var [----] centiloider. [24]

Figur 3. Genomsnittlig förändring från baslinjen till 18 månader i amyloid PET (centiloider) för den godkända patientpopulationen i Clarity AD [24]



SE=Standard Error

ADAS-Cog14 (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale, 14-item version)
I den godkända patientpopulationen var skillnaden i förändring från baslinjen till 18 månader i ADAS Cog14-värde mellan lekanemab- och placebogrupperna -1,63 vilket motsvarar 27,9 procent minskad progression, p=0,00052.

ADCS-MCI-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment)
I den godkända patientpopulationen som exkluderade ApoE ε4-homozygoter var skillnaden i förändring från baslinjen till 18 månader i ADCS-MCI-ADL mellan lekanemab- och placebogrupperna 2,23 vilket motsvarar 39,2 procent minskad progression, p<0,00001.

Hälsorelaterad livskvalitet
I den godkända patientpopulationen var den genomsnittliga förändringen i patientrapporterad EQ-5D-5L-poäng [----] i lekanemabgruppen och [-----] i placebogruppen, vilket resulterade i en statistiskt signifikant skillnad på 1,8 vid 18 månader (95 % KI: [----------]), till fördel för lekanemab. Detta resultat motsvarar [-----] procent mindre försämring av livskvalitet i lekanemabgruppen jämfört med placebo vid 18 månader.

Den anhörigrapporterade skillnaden (”partner as a proxy”) i EQ-5D-5L-poäng mellan lekanemabgruppen och placebogruppen var numeriskt till fördel för lekanemab men inte statistiskt signifikant: [----------].

CLARITY AD OLE
Patienter som fullföljt den randomiserade delen av Clarity AD kunde fortsätta i den öppna förlängningsstudien Clarity AD OLE med behandling i upp till totalt 48 månader (det vill säga 18 månader i den randomiserade studien och upp till 36 månader i den öppna förlängningsstudien). Patienter som fått lekanemab i den randomiserade delen fortsatte behandlas med lekanemab. Patienter som fått placebo i den randomiserade delen bytte efter 18 månader över till behandling med lekanemab. Då data efter 18 månader inte var placebokontrollerade jämförs den med data för 346 matchade patienter ur ADNI (Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative) - en fördefinierad observationskohort för naturligt sjukdomsförlopp. ADNI-kohorten innehåller patienter med lindrig kognitiv nedsättning och olika stadier av Alzheimers sjukdom och har sitt ursprung i ett konsortium av universitet och medicinska center i USA och Kanada. Patienterna i ADNI följs över tid med kontroller var sjätte månad under de två första åren och därefter årligen. [25]

Analyserad patientpopulation
Den öppna förlängningsstudien inkluderade totalt [----] patienter som motsvarar den godkända patientpopulationen. Av dessa hade [----] behandlats med lekanemab i den randomiserade delen av Clarity AD medan [----] patienter hade behandlats med placebo i Clarity AD. Efter 36 månader stod [----------] av patienterna kvar på behandling medan [----------] hade avslutat behandlingen. De vanligaste skälen till avslutad behandling var tillbakadraget samtycke [--------], patientens beslut [------] och biverkningar [------]. Under studiens gång gavs patienterna även möjlighet att byta över till subkutan administrering av lekanemab. Dessa patienter räknades inte in i de slutliga analyserna (figur 4 och 5) vilket enligt företaget kan leda till att avhoppsfrekvensen ser högre ut än vad den egentligen var. [19]

CDR-SB vid 36 månader
I företagets dossier anges att behandlingseffekten av lekanemab avseende CDR-SB fortsätter att öka från 18 till 36 månader. Den absoluta behandlingsskillnaden mellan lekanemab och den naturliga kohorten var [------] vid 18 månader och [------] vid 36 månader vilket enligt företaget illustrerar en kumulativ nytta av behandling med lekanemab jämfört med naturlig sjukdomsprogression. I EPAR anges att den genomsnittliga förändringen från baslinjen till 36 månader i CDR-SB-värde var 3,06 i lekanemabgruppen och 3,92 i ADNI-kohorten (skillnad −0,86 motsvarande 6,8 månaders fördröjning i progression). [----------].

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Tid till försämring baserat på CDR-SB (36 månader)
Försämring av CDR-SB definierades som progression från MCI på grund av Alzheimers sjukdom vid baslinjen till mild, måttlig eller svår AD, eller från mild AD vid baslinjen till måttlig eller svår AD, baserat på den första försämringen där försämring observeras vid två på varandra följande besök. Efter 36 månader visade lekanemab en minskad risk för progression till nästa stadium av Alzheimers sjukdom enligt CDR-SB-skalan [----------] hos ApoE ε4 icke-bärare och heterozygota bärare.

CDR-SB vid 48 månader
Företaget hänvisar i sitt underlag till opublicerad interimsdata för upp till totalt 48 månaders behandling med lekanemab (se figur 5). Resultatet visar att skillnaden avseende den genomsnittliga förändringen från baslinjen i CDR-SB fortsätter att öka [19].

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

ADAS-Cog vid 36 månader
Då det inte finns någon data för ADAS-Cog i ADNI-kohorten är det endast möjligt att jämföra patientgruppen som behandlades med lekanemab redan i huvudstudien med patientgruppen som bytte över till lekanemab vid förlängningsstudiens början. För den godkända patientpopulationen var den justerade medelskillnaden i ADAS-Cog mellan tidig och fördröjd start [----------] vid 36 månader.

ADCS-MCI-ADL vid 36 månader
Då det inte heller finns någon data för ADCS-MCI-ADL i ADNI-kohorten är det endast möjligt att jämföra patientgruppen som behandlades med lekanemab redan i huvudstudien med patientgruppen som bytte över till lekanemab vid förlängningsstudiens början. För den godkända patientpopulationen var den justerade medelskillnaden i ADCS-MCI-ADL mellan tidig och fördröjd start [----------] vid 36 månader.

HR-QoL vid 36 månader
Inte heller med avseende på hälsorelaterad livskvalitet finns data för ADNI-populationen och företaget har därmed enbart inkluderat en jämförelse mellan den grupp som behandlades med lekanemab redan i huvudstudien med den grupp som bytte över till lekanemab vid förlängningsstudiens början. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen till 36 månader avseende EQ-5D-5L var [----------] i lekanemabgruppen (tidig start) och [----------] i placebogruppen (fördröjd start), vilket resulterade i en justerad genomsnittlig skillnad på [----------].

Studie 201 och 201 OLE
Utöver den pivotala Clarity AD-studien och dess öppna förlängningsstudie inkluderade det kliniska utvecklingsprogrammet för lekanemab en fas 2-studie (Studie 201) och dess öppna förlängningsstudie (Studie 201 OLE). [22]

Studie 201 var en 18 månader lång dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad studie med 865 patienter med MCI eller mild AD som randomiserades till en av fem dosgrupper av lekanemab (2,5 mg/kg kroppsvikt varannan vecka, 5 mg/kg var fjärde vecka, 5 mg/kg varannan vecka, 10 mg/kg var fjärde vecka eller 10 mg/kg varannan vecka) eller placebo. I den öppna förlängningsstudien av studie 201 fick alla patienter (inklusive placebogruppen från den randomiserade delen av studien) lekanemab (10 mg/kg kroppsvikt varannan vecka) i upp till 24 månader. På grund av att förlängningsstudien inte startade förrän den kliniska studierapporten för studie 201 var färdigställd hade patienterna hade ett behandlingsuppehåll om 9 till 59 månader (i genomsnitt 24 månader) mellan den randomiserade studien och den öppna förlängningsstudien. Av de 856 patienterna som deltog i den randomiserade studien fortsatte 180 patienter i förlängningsstudien. Av dessa hade 45 fått placebo, 38 lekanemab 10 mg/kg varannan vecka och 97 en annan (<10 mg/kg varannan vecka) dos av lekanemab i den randomiserade studien.

Studerade effektmått inkluderade ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score), CDR-SB (Clinical Dementia Rating Sum-of-Boxes), ADAS-Cog14 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale ADAS-Cog14) samt förändring avseende biomarkörer i plasman. Studiedeltagarna gavs även möjlighet att delta i en frivillig substudie avseende amyloidbelastning i hjärnan uppmätt med PET Standardized Uptake Value ratio (SUVr)[9]. Efter 12 respektive 18 månader i studie 201 visade lekanemab dosberoende minskningar av amyloida plack i hjärnan (uppmätt med PET) samt förändringar i plasmanivåer av biomarkörer. Patienterna i lekanemabarmen uppvisade en minskning i kognitiv försämring jämfört med placeboarmen men studien nådde inte sitt primära effektmått avseende ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score) vid 12 månader.

Under uppehållsperioden började plasmanivåerna av Aβ42/40-kvoten och p-tau181 att återgå mot nivåerna före randomisering medan nivåerna av amyloida plack i hjärnan i stort sett var oförändrade. Hastigheten för klinisk försämring var likartad mellan lekanemab- och placebogrupperna under uppehållsperioden men skillnader mellan grupperna kvarstod.

[9] SUVr=Standardized Uptake Value Ratio

I den öppna förlängningsstudien gav behandling med lekanemab 10 mg/kg varannan vecka en positiv effekt på studerade biomarkörer inklusive minskningar i amyloid-PET SUVr, ökade plasmanivåer av Aβ42/40-kvoten samt minskningar i plasmanivån av p-tau181.

Biverkningar

Nedanstående sammanfattning av biverkningsprofilen för lekanameb är hämtad i sin helhet från produktresumén för Leqembi [14].

I produktresumén för Leqembi anges att säkerheten för lekanemab har utvärderats hos 2 203 patienter som fått minst en dos av lekanemab. I bilaga 2 redovisas de biverkningar som har rapporterats i kliniska prövningar med lekanemab. Biverkningarna rapporteras som MedDRA:s rekommenderade termer enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem. Biverkningar rangordnas efter organsystemklass enligt följande konvention: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100 till <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100), sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Av de patienter som behandlades med lekanemab i Clarity AD var 31 procent (278/898) ickebärare av ApoE ε4, 53 procent (479/898) var heterozygoter och 16 procent (141/898) var homozygoter. Med undantag för amyloidrelaterade avbildningsavvikelser (ARIA) var säkerhetsprofilen densamma för de olika genotyperna.

I den godkända patientpopulationen var de vanligaste biverkningarna infusionsrelaterad reaktion (26 %), ARIA-H (13 %), huvudvärk (11 %) och ARIA-E (9 %). Intracerebrala blödningar större än en cm i diameter rapporterades hos 0,5 procent (4/757) av patienterna i studie 301 efter behandling med lekanemab jämfört med 0,1 procent (1/764) av patienterna som fick placebo. Intracerebral blödning med dödlig utgång har observerats hos patienter som fått lekanemab.

Förekomst av ARIA hos den godkända patientpopulationen

I studie 301 observerades ARIA-E hos nio procent (67/757) av patienterna som fick lekanemab jämfört med en procent (10/764) av patienterna som fick placebo. Majoriteten av ARIA-E var asymtomatisk, medan symtomatisk ARIA-E rapporterades hos två procent (12/757) av patienterna som fick lekanemab, men inte hos någon av patienterna som fick placebo. Symtom som rapporterades i samband med ARIA-E var huvudvärk (50 %, 6/12), förvirring (17 %, 2/12), yrsel (8 %, 1/12), illamående (8 %, 1/12) och fokala neurologiska bortfall (8 %, 1/12). Merparten av de radiologiska händelserna relaterade till ARIA-E inträffade tidigt i behandlingen (inom de första sju doserna), även om ARIA-E kan förekomma när som helst och patienter kan få mer än en episod. Den maximala radiologiska allvarlighetsgraden[10] av ARIA-E hos patienter som behandlades med lekanemab var lindrig hos fyra procent (31/757), måttlig hos fyra procent (33/757) och svår hos 0,3 procent (2/757) av patienterna. Tillbakagång enligt MR inträffade hos 64 procent (43/67) av patienterna efter 12 veckor, 87 procent (58/67) efter 17 veckor och 100 procent (67/67) totalt efter upptäckt, jämfört med 80 procent (8/10) av patienterna som fick placebo.

ARIA-H observerades hos 13 procent (98/757) av patienterna som fick lekanemab jämfört med 7 procent (52/764) av patienterna som fick placebo. Majoriteten av ARIA-H var asymtomatisk, medan symtomatisk ARIA-H rapporterades hos 0,8 procent (6/757) av patienterna som fick lekanemab och 0,1 procent (1/764) av patienterna som fick placebo. ARIA-H och ARIA-E kan förekomma tillsammans. Det förelåg ingen ökning av isolerad ARIA-H (ARIA-H utan samtidig ARIA-E) för lekanemab jämfört med placebo. Den maximala radiologiska allvarlighetsgraden av ARIA-H-mikroblödning hos patienter som behandlades med lekanemab var lindrig hos

[10] För ARIA-E definieras radiologisk allvarlighetsgrad utifrån storleken och utbredningen av ödemet. För ARIA-H definieras den radiologiska allvarlighetsgraden av det totala antalet nya mikroblödningar från baslinjen eller det totala antalet områden med superficiell sideros. Superficiell sideros är ett ovanligt neurologiskt tillstånd som innebär deposition av järninnehållande pigment (hemosiderin) på hjärnans och ryggmärgens ytliga strukturer.

åtta procent (60/757), måttlig hos en procent (8/757) och svår hos en procent (10/757) av patienterna. ARIA-H superficiell sideros var lindrig hos tre procent (26/757), måttlig hos 0,5 procent (4/757) och allvarlig hos 0,3 procent (2/757) av patienterna.

Återfall av ARIA hos den godkända patientpopulationen
ARIA-E observerades hos 9 procent (67/757) av patienterna som behandlades med lekanemab, varav 88 procent (59/67) fortsatte behandlingen med lekanemab med eller utan dosavbrott. Bland dem som fortsatte med lekanemab fick 14 procent (8/59) ett återfall av ARIA-E.

ARIA-H (med eller utan samtidig ARIA-E) observerades hos 13 procent (98/757) av patienterna som fick lekanemab och 7 procent (52/764) av patienterna som fick placebo, av vilka 80 procent (78/98) respektive 77 procent (40/52) fortsatte behandlingen med eller utan dosavbrott. Bland dem som fortsatte behandlingen fick 36 procent (28/78) av patienterna med lekanemab och 30 procent (23/40) av patienterna med placebo ett återfall av ARIA-H.

Isolerad ARIA-H observerades hos 8 procent (61/757) av patienterna som fick lekanemab och 6 procent (45/764) av patienterna som fick placebo, av vilka 97 % (59/61) respektive 100 % (45/45) fortsatte behandlingen med eller utan dosavbrott. Bland dem som fortsatte behandlingen fick 20 procent (12/59) av patienterna med lekanemab och 20 procent (10/45) av patienterna med placebo ett återfall av ARIA-H.

Infusionsrelaterade reaktioner (samtliga patienter)
Infusionsrelaterade reaktioner observerades i studie 301 hos 26 procent (237/898) av de patienter som behandlades med lekanemab. Sjuttiofem procent (178/237) inträffade vid den första infusionen. De infusionsrelaterade reaktionerna var mestadels lindriga (69 %) eller måttliga (28 %) i allvarlighetsgrad. Svåra infusionsrelaterade reaktioner rapporterades hos mindre än en procent av patienterna. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner har också förekommit. Infusionsrelaterade reaktioner ledde till avbrytande av behandlingen hos en procent (12/898) av patienterna som behandlades med lekanemab. Symtom på infusionsrelaterade reaktioner är feber och influensaliknande symtom (frossa, allmän värk, skakningar och ledvärk), illamående, kräkningar, hypotoni, hypertoni och nedsatt syremättnad). Över 63 procent av de patienter som initialt hade infusionsrelaterade reaktioner fick inga ytterligare reaktioner med förebyggande läkemedel (profylaktisk behandling med antihistaminer, paracetamol, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel eller kortikosteroider). Förekomsten av infusionsrelaterade reaktioner var likartad oberoende av ApoE ε4-genotyp.

TLV:s diskussion
EMA bedömer att det primära effektmåttet CDR-SB är ett kliniskt relevant effektmått som rekommenderas i studier av Alzheimers sjukdom. EMA lyfter däremot att den kliniska relevansen av den uppnådda effekten (en skillnad om 0,58 poäng på en 18-gradig skala i CDR-SB mellan lekanemab och placebo för den godkända patientpopulationen) är förenad med osäkerhet. Skillnaden i CDR-SB är i linje med skillnaden avseende viktiga sekundära utfallsmått, inklusive ADAS-Cog och ADCS-MCI-ADL. EMA konstaterar även att det faktum att fasII-studien (studie 201) inte uppnådde sitt primära effektmått bidrar till ytterligare osäkerhet med avseende på klinisk effekt. Vidare konstaterar EMA att den pivotala studien visade på en markant minskning av amyloida plack i hjärnan men att kopplingen till förbättrad kognitiv förmåga saknas på individnivå. TLV instämmer, med stöd av anlitade kliniska experter, i EMA:s bedömning med avseende på klinisk relevans av de uppmätta effekterna. TLV konstaterar även att CDR-SB-skalan används i begränsad utsträckning i svensk klinisk praxis. Subgruppsanalyser visade överlag att lekanemab hade bättre effekt avseende minskad progression av kognitiva symtom jämfört med placebo. Ett undantag utgörs av den homozygota ApoE ε4-gruppen. Resultatet bör tolkas med försiktighet då patientantalet i respektive subgrupp är relativt litet men EMA noterar ändå att det är anmärkningsvärt om patientgruppen vars sjukdom progredierar snabbast skulle vara den som svarar sämst på anti-amyloidbehandling. Resultatet står

också i kontrast till att denna subgrupp uppvisade störst minskningar i amyloid beta-nivåer i hjärnan.

Funktionell avblindning
Clarity AD var en dubbelblindad studie i vilken varken studiedeltagare eller prövarna visste vilken behandling respektive patient fick. Då det primära effektmåttet CDR-SB motsvarar prövarens samlade bedömning baserat på en dialog med patienten och anhöriga (snarare än ett funktionellt test) och i och med att ARIA-biverkningar var vanligare i lekanemabarmen än i placeboarmen fanns dock en risk att patienter, anhöriga och prövare kunde misstänka om patienten fått lekanemab eller placebo vilket i sin tur kunde påverka bedömningen av kognitiv status. Detta påtalas av både EMA och av TLV:s anlitade kliniska experter. Denna risk minskades genom att de prövare som bedömde kognitiv status inte fick information om biverkansprofilen för respektive patient. Därtill genomfördes känslighetsanalyser som visade att förekomst av ARIA inte påverkade utfallet.

Hantering av saknade värden
EMA konstaterar att företaget primärt redovisar data baserat på en MMRM-modell där saknade värden antogs vara ”missing at random” och inte imputerades (se metoddelen ovan). Vid ett stort patientbortfall (vilket i synnerhet är fallet efter 18 månader) riskerar detta att ge ett missvisande resultat. EMA konstaterar dock att känslighetsanalyser baserat på andra metoder, inklusive *copy increments from control based imputation approach* för att ersätta saknade värden data ledde till liknande resultat.

Studerad patientpopulation
Clarity AD-studien syftade initialt till att studera patienter med lindrig kognitiv störning och lindrig demens på grund av Alzheimers sjukdom (tidig Alzheimers sjukdom) oavsett bärarstatus av ApoE ε4 och studien dimensionerades därmed utifrån dessa kriterier. Då det slutliga godkännande av Leqembi exkluderade homozygota bärare av ApoE ε4 utgörs underlaget för godkännandet av ett lägre patientantal. TLV:s anlitade kliniska experter uppger att studiepopulationen relativt väl motsvarar den patientpopulation i Sverige som kan förväntas behandlas med lekanemab om läkemedlet introduceras i vården. Experterna konstaterar dock att användningen av symtomlindrande läkemedel (memantin och acetylkolinesterashämmare) sannolikt är något högre i svensk klinisk praxis än vad som sågs i studien. En av experterna påtalar även att medelåldern om man ser till en oselekterad demenspopulation är högre i Sverige men bedömer det ändå rimligt att gruppen svenska patienter som skulle få behandling skulle se ut ungefär som i studien.

Effekt över tid
EMA konstaterar att det inte finns någon placebokontrollerad långtidsdata då uppföljningstiden i den randomiserade delen av Clarity AD var begränsad till 18 månader. I den öppna förlängningsstudien jämförs lekanemab med matchade historiska kontroller baserat på publicerade naturalförloppsdata vilket leder till att resultat bortanför 18 månader är beroende av val av källa för naturalförloppet. EMA konstaterar att ADNI-kohorten var förspecificerad som val av källa för naturalförloppsdata samt att det fanns ett överlapp mellan placebogruppen och ADNI-kohorten under de första 18 månaderna (se figur 4). EMA konstaterar att detta minskar osäkerheten något men att den långsiktiga effekten ändå är förenad med osäkerhet. TLV instämmer i EMA:s bedömning men konstaterar att skillnaden mellan lekanemabgruppen och naturalförloppskohorten fortsätter att öka över tid i den data som företaget har redovisat.

TLV:s bedömning: TLV konstaterar liksom EMA att lekanemab i tillägg till standardbehandling har stor effekt på minskning av nivåerna av amyloida plack i hjärnan jämfört med inget tillägg till standardbehandling. Däremot konstaterar TLV med stöd av anlitade kliniska experter att patientnyttan av den relativa effekten avseende minskad kognitiv försämring är förenad med osäkerhet. EMA konstaterar även att studierna inte påvisade någon tydlig korrelation mellan minskade amyloid beta-nivåer och kognitiv förbättring. Efter 18 månader jämförs behandling med lekanemab med naturalförloppsdata vilket medför osäkerhet avseende den kliniska effekten över tid. TLV bedömer med stöd av anlitade kliniska experter att den studerade patientpopulationen relativt väl kan anses representativ för svenska patienter som kan komma att bli aktuella för behandling med lekanemab. Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten är medelhög avseende den relativa kliniska effekten upp till 18 månader då resultaten är baserade på en enda randomiserad studie. Vidare bedömer TLV att effekten av lekanemab efter 18 månader är förenad med hög osäkerhet eftersom resultaten baseras på en jämförelse av data från förlängningsstudien med naturalförloppsdata.

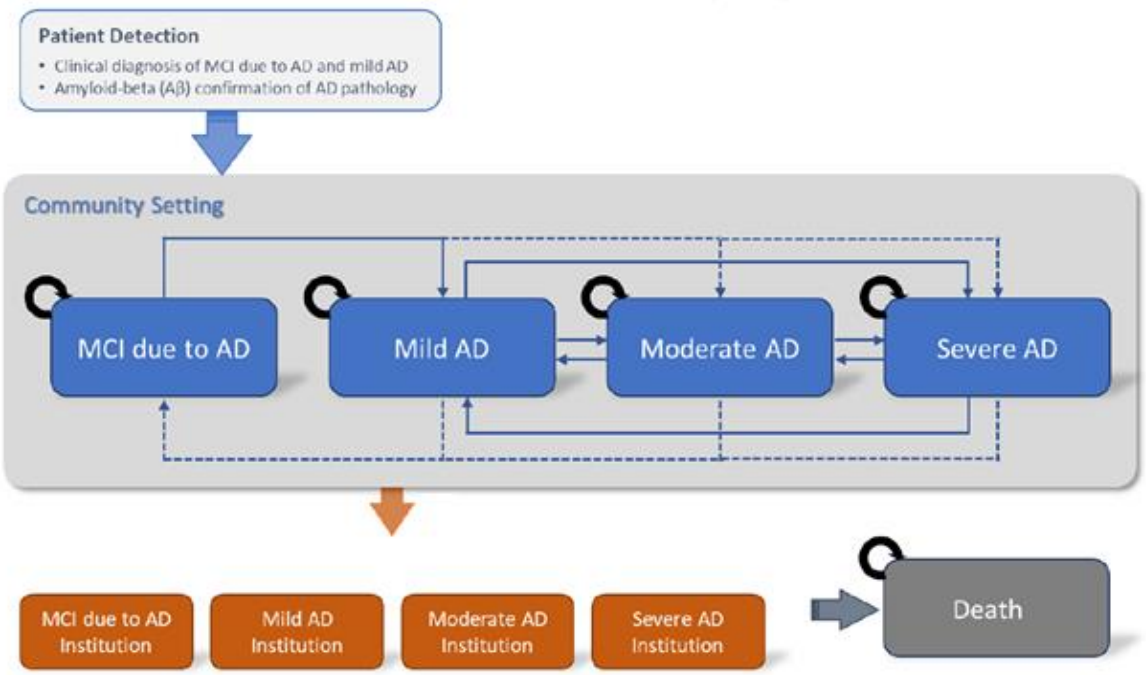
7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en kostnadsnyttoanalys där Leqembi som tillägg till standardbehandling jämförs mot inget tillägg till standardbehandling. Den hälsoekonomiska analysen utvärderar vuxna patienter med en klinisk diagnos av lindrig kognitiv störning eller lindrig demens på grund av Alzheimers sjukdom (tidig Alzheimers sjukdom) som är icke-bärare eller heterozygota bärare av apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4). Kostnadsnyttoanalysen baseras på en markovmodell som består av åtta hälsotillstånd som speglar sjukdomens svårighetsgrad samt ett hälsotillstånd för död, se figur 6. Modellens hälsotillstånd baseras på om patienten bor hemma eller på särskilt boende (SÄBO). Företaget använder sig av CDR-SB-skalan (se avsnitt 6.1) för att definiera de olika hälsotillstånden, se tabell 4 nedan. Detta då denna skala användes för att mäta sjukdomsprogression i den kliniska studien.

Vid modellens start befinner sig 78,6 procent av patienterna i hälsotillståndet *MCI due to AD* (lindrig kognitiv störning på grund av Alzheimers sjukdom) och 21,4 procent i hälsotillståndet *Mild AD* (lindrig demens på grund av Alzheimers sjukdom). Fördelningen av patienterna motsvarar fördelningen vid baslinjen i den kliniska studien Clarity AD för patienter som var icke-bärare eller heterozygota bärare av ApoE ε4. Ingen patient befinner sig på SÄBO vid modellens start. Företaget tillämpar en livstidshorisont om 30 år och en modellcykel motsvarar en månad. Startåldern i modellen är 71,8 år. Kostnader och effekter i form av kvalitetsjusterade levnadsår diskonteras med tre procent årligen.

Figur 6. Schematisk figur över företagets hälsoekonomiska modell



Tabell 4. Fördelning i CDR-SB poäng för respektive hälsotillstånd

	MCI	Mild AD	Måttlig AD	Svår AD
CDR-SB poäng	0,5–4,0	4,5–9,0	9,5–15,5	16,0–18,0

TLV:s diskussion
TLV anser att den hälsoekonomiska modellen är relevant att utgå från för att utvärdera den aktuella patientpopulationen. TLV ser en relativt stor osäkerhet i företagets val att använda CDR-SB som mått på sjukdomens progression. I svensk klinisk praxis används MMSE-skalan i större utsträckning. Företagets indelning av CDR-SB i de olika hälsostadierna anser TLV är relevant och i enlighet med publicerade studier [23].

Företaget utgår från den utvärderade patientpopulationen från den kliniska studien, Clarity AD. TLV:s kliniska experter anger att fördelningen mellan patienter i hälsotillståndet MCI och Mild AD stämmer överens med den förväntade patientpopulationen i svensk klinisk praxis. Dock finns en viss osäkerhet gällande den förväntade åldern på patienter som förväntas behandlas med Leqembi. Svenska patienter är generellt äldre vid diagnos än den modellerade patientpopulationen i analysen. Företaget anger att i publicerade studier som baseras på SveDem-registret är den genomsnittliga åldern 79,5 år vid en demensdiagnos, detta inkluderar dock även andra typer av demens än Alzheimers sjukdom. Enligt SveDem är den genomsnittliga åldern vid en MCI diagnos 75,5 år Företaget argumenterar att den förväntade åldern på patienter som är aktuella för behandling med Leqembi skulle kunna vara något lägre än den rapporterade åldern i SveDem registret. Detta då patienter som står på behandling med antikoagulantia inte kommer vara aktuella för behandling med Leqembi och det är främst äldre patienter som står på denna typ av behandling. Vidare kan TLV se en eventuell risk att vid ett införande av nytt läkemedel för behandling av Alzheimers sjukdom, skulle patienter kunna tänkas uppsöka vård tidigare än idag för att få en diagnos fastställd, vilket skulle kunna medföra en lägre ålder vid diagnos.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell innefattar relevanta hälsotillstånd för att utvärdera behandling med Leqembi för Alzheimers sjukdom. Vidare bedömer TLV att det finns vissa osäkerheter med företagets val att använda sig av CDR-SB skalan, då denna skala inte används i svensk klinisk praxis. TLV bedömer att det finns osäkerheter gällande den förväntade startåldern i modellen, då patienter generellt är äldre vid diagnos i svensk klinisk praxis. TLV utgår dock från en startålder på 71,8 år, men varierar detta antagande i känslighetsanalyser.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

I den hälsoekonomiska modellen används CDR-SB som mått på sjukdomens progression, vilket även var det primära utfallsmåttet i den kliniska studien. Vidare antar företaget att patienter som behandlas med Leqembi leder till en längre överlevnad samt att tiden till att patienten hamnar på boende förskjuts.

Behandlingseffekt (månad 0 till 18) – Clarity AD
Under de första 18 månaderna i den hälsoekonomiska analysen hämtas data från den kliniska studien Clarity AD för att skatta patientens sjukdomsprogression. Företaget har tagit fram månadsvisa förflyttningar mellan de olika hälsotillstånden under de första 18 månaderna i modellen. Dessa redovisas nedan i tabell 5. Företaget anser dock att det var för få patienter som progredierade till måttlig och svår AD i den kliniska studien och använder sig därför av naturalförloppsdata (se tabell 6) för att estimera progressionen från måttlig AD till svår AD för bägge behandlingsarmarna i modellen.

Tabell 5. Fördelning av patienter i respektive hälsotillstånd vid månad 18 från kliniska studien Clarity AD [26]

	MCI	Mild AD	Måttlig AD	Svår AD
Leqembiarmen	[----------]	[----------]	[----------]	[----------]
Jämförelsearmen	[----------]	[----------]	[----------]	[----------]

Naturalförloppet
Företaget använder en studie av Potashman et al för att estimera naturalförloppet hos patienterna i den hälsoekonomiska analysen [27]. Denna studie baseras på amerikanska patienter från databasen NACC (National Alzheimer's Coordinating Center). Företaget anser att detta är den mest relevanta källan då den inkluderar hela spektrat av Alzheimers sjukdom, specifikt för amyloid beta-positiva patienter. Vidare liknar indelningen i hälsotillstånd i Potashman-studien företagets modellerade hälsostadier då bägge utgår från CDR-SB skalan. I Potashman fördelas patienterna in i följande hälsotillstånd: asymtomatiska, MCI orsakad av AD, Mild AD, Måttlig AD och Svår AD. Företaget justerar sedan detta för att passa in i sin egen analys och exkluderar patienterna som befinner sig i det asymtomatiska hälsotillståndet. Tabell 6 redovisar de årliga förflyttningarna mellan hälsotillstånden justerade från Potashman-studien. Dessa omvandlas sedan till månadsvisa övergångssannolikheter.

Tabell 6. Årliga förflyttningar mellan hälsotillstånden från Potashman et al för naturalförloppet [27]

Från/Till	MCI	Mild AD	Måttlig AD	Svår AD
MCI	77,21%	16,70%	6,0%	0,20%
Mild AD	3,35	57,1%	35,20%	4,70%
Måttlig AD	0%	2,60%	55,10%	41,60%
Svår AD	0%	0%	2,40%	98,10%

Behandlingseffekt efter månad 18
För att modellera effekten av Leqembi efter månad 18 använder företaget hasardkvoter som appliceras på naturalförloppet. Detta medför att progressionen till svårare hälsotillstånd bromsas. I sitt grundscenario tillämpar företaget en hasardkvot på [-------], som har hämtats från den kliniska studien där företaget har justerat för saknade värden med copy increments control based multiple imputation. Detta innebär att risken för patienter att progrediera till ett sämre hälsotillstånd är lägre för patienter som behandlas med Leqembi än patienter som enbart behandlas med standardbehandling. Hasardkvoten tillämpas då naturalförloppet används. I tabell 7 redovisas olika hasardkvoter vid olika tidpunkter i den kliniska studien.

Tabell 7. Uppmätta hasardkvoter vid olika tidsintervall

	MCI	Mild AD	Måttlig AD	Kombinerad
Kliniska studien (18 månader)	[------]	[------]	[------]	[------]
OLE 36 månader	-	-	-	[------]
OLE 48 månader	-	-	-	[------]
Företagets GS	-	-	-	[------]

Mortalitet
I modellen antas att behandling med Leqembi inte har någon direkt påverkan på mortaliteten, utan i stället modelleras en mortalitetsrisk för respektive hälsotillstånd. Patienter som behandlas med Leqembi antas progrediera i en långsammare sjukdomstakt än patienter som inte behandlas med Leqembi. I modellen antas en liten överlevnadsvinst för patienter som behandlas med Leqembi den hälsoekonomiska analysen. Företaget hämtar mortalitetsrisken för respektive hälsotillstånd från en publicerad studie av Crowell et al [28]. I Crowell et al rapporterades mortalitetsrisker i förhållande till kognitivt normala individer, baserat på NACC-data och den klassificerade svårighetsgraden i Alzheimers utifrån CDR-SB skalan. Studien baserades på cirka 12 000 individer i USA, med den genomsnittliga åldern 70,8 år. De uppmätta mortalitetsriskerna appliceras i den hälsoekonomiska analysen på livslängdstabeller för den svenska normalbefolkningen. Tabell 8 redovisar mortalitetsriskerna företaget använder i den hälsoekonomiska analysen.

Tabell 8. Företagets modellerade mortalitetsrisker baserat på studien av Crowell et al [28]

Hälsotillstånd	Hasardkvot (95% KI)
MCI	0,63 (0,49, 0,88)
Mild AD	2,43 (1,81, 3,26)
Måttlig AD	3,77 (2,66, 5,34)
Svår AD	8,53 (5,45, 13,3)

Stoppregel
I modellen antas, i enlighet med produktresumén, att patienter avbryter behandling då de har progredierat till hälsotillstånden måttlig AD eller svår AD. Vidare antas att patienter som flyttas till boende avbryter behandling med Leqembi oavsett i vilket hälsotillstånd patienten befinner sig i.

Behandlingsavbrott
Företaget hämtar frekvens för behandlingsavbrott från den pivotala randomiserade kliniska studien Clarity AD. I den kliniska studien uppmättes en årlig avbrottsfrekvens om [---] procent. Företaget antar att behandlingsavbrottet är konstant över hela analysens tidshorisont. Figur 7 redovisar andelen patienter som står på behandling över tid i företaget hälsoekonomiska analys, [----------]

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Företaget antar att patienter som har avbrutit behandling med Leqembi till följd av stoppregeln, det vill säga avslutat behandling då de progredierar till Måttlig och Svår AD bibehåller [--] procent av behandlingseffekten under hela analysens tidshorisont. Företaget motiverar detta genom att det tar tid för de amyloida placken och protofibrillerna att återackumulera efter att de har avlägsnats till följd av behandlingen. Företaget har även modellerat att patienter som avbryter behandling av andra anledningar har kvar [----------] av behandlingen genom hela modellen.

Andel patienter som hamnar på SÄBO
Andelen patienter som hamnar på SÄBO hämtas från Knapp et al [29]. Studien av Knapp et al bygger på en analys av ett brittiskt patientregister där 3 075 patienter med Alzheimers sjukdom ingår. Företaget inkluderar även i en scenarioanalys en studie av Belger et al [30] där risken att hamna på boende har studerats i en kohort på 1 495 patienter från Frankrike, Tyskland och Storbritannien. I bägge studier har risken att hamna på boende rapporterats per hälsotillstånd, dock baseras tillstånden på MMSE-skalan och inte CDR-SB som i den hälsoekonomiska analysen. Ingen av studierna har rapporterat att någon patient i hälsotillståndet MCI har hamnat

på SÄBO. I tabell 9 redovisas andel patienter som hamnar på SÄBO i respektive hälsotillstånd (redovisade per modellcykel).

Tabell 9. Risk att hamna på SÄBO

	Knapp et al [29]		Belger et al [30]	
	Sannolikhet över 6 månader	Sannolikhet per månad	Sannolikhet över 3 år	Sannolikhet per månad
MCI	0%	0%	0%	0%
Mild AD	3%	0,51%	15,6%	0,43%
Måttlig AD	8%	1,38%	29,5%	0,82%
Svår AD	10%	1,74%	32,5%	0,90%

Biverkningar
Företaget inkluderar biverkningar i deras hälsoekonomiska analys. Frekvensen av biverkningar har hämtats från Clarity AD och redovisas i bilaga 3.

TLV:s diskussion

TLV anser att den kliniska studien speglar behandlingen med Leqembi under de första 18 månaderna. TLV har bett företaget komma in med en uppdatering av den hälsoekonomiska modellen där övergångssannolikheterna från den kliniska studien appliceras på alla hälsotillstånd under de första 18 månaderna. Företaget har inte kommit in med detta då de anser att det inte är rimligt att anta att så få patienter förflyttas till de sämre hälsotillstånd som uppmättes i den kliniska studien. TLV har inte möjlighet att själv justera detta och utgår därför från företagets modellering, men betonar att detta skapar en osäkerhet.

TLV ser även en osäkerhet i företagets val att använda förflyttningar mellan hälsotillstånden som är konstanta över tid. I den kliniska studien var förflyttningarna inte konstanta utan hastigheten mellan förflyttningarna varierade över tid. TLV har därför bett företaget att komma in med förflyttningar i den hälsoekonomiska modellen som speglar hur förflyttningarna såg ut i den kliniska studien. TLV utgår från detta i sina scenarioanalyser.

Naturalförlopp
Valet av källa för att estimera naturalförloppet efter den randomiserade kliniska studiens slut har stor påverkan på det hälsoekonomiska resultatet. TLV har bett företaget motivera varför de anser att naturalförloppet som baseras på studien av Potashman et al där amerikanska patienter har studerats är rimligare att utgå från än en studie som baseras på exempelvis SveDem data. Företaget argumenterar att i SveDem är det inte obligatoriskt att rapportera in om patienten har fått deras diagnos bekräftad med amyloid beta-markörer, vilket är ett krav för att vara aktuell för behandling med Leqembi enligt produktresumén. Eftersom alla patienter i Potashman studien har bekräftats vara amyloid beta-positiva anser företaget att naturalförloppet som rapporteras i denna studie är mer representativ för patienter som kommer att behandlas med Leqembi. TLV ser dock en osäkerhet i att denna studie baseras på amerikanska patienter och inte svenska och ser därmed en risk att denna studie inte kommer att representera svensk klinisk praxis då det kan finnas skillnader i behandling.

Företaget har inkluderat möjligheten att hämta naturalförloppsdata från ett flertal andra publicerade studier. En av dessa studier, från Wimo et al [31], bygger på SveDem-data. Det finns dock osäkerheter med denna studie, exempelvis har inte samtliga patienter kunnat bekräftats vara amyloid beta-positiva. Vidare sker indelningen i hälsotillstånd baserat på MMSE-skalan i stället för CDR-SB-skalan och det går inte att applicera denna studie på förflyttningar från hälsotillståndet MCI. TLV ser dock att det finns en fördel med denna studie då den baseras på svenska patienter, vilket skulle kunna medföra att denna studie representerar svensk klinisk praxis bäst.

Till följd av att det finns osäkerheter i hur naturalförloppet kommer att se ut beroende på vilken studie man använder, väljer TLV att redovisa två scenarioanalyser. Den ena

scenarioanalysen utgår från Potashman-studien där patienterna har bekräftats vara amyloid beta-positiva, likt patienterna som är aktuella för behandling med Leqembi. I den andra scenarioanalysen utgår TLV från studien av Wimo et al, då denna studie använder sig av data baserat på svenska patienter. Studien av Wimo et al kan inte användas för patienter i hälsostadiet MCI utan endast för progression från Mild AD, detta till följd av att inga MCI patienter var inkluderade. De stora skillnaderna mellan dessa två källor är att i Potashman et al kommer fler patienter att befinna sig i hälsotillståndet svår AD över tid, däremot i Wimo et al befinner sig fler patienter längre tid i hälsotillståndet måttlig AD. Detta beror delvis på att det är fler patienter som förflyttas från hälsotillståndet svår AD till måttlig AD i Wimo studien än i Potashman studien. Fördelningen av patienter i respektive hälsotillstånd över tid för respektive källa för naturalförloppsdata redovisas i Bilaga 4.

Behandlingseffekt efter 18 månader
Företaget tillämpar i sitt grundscenario en hasardkvot om [-----] för patienter som behandlas med Leqembi. Detta innebär att dessa patienter progredierar långsammare till svårare hälsotillstånd. Hasardkvoten [------] baseras på resultat från månad noll till 18 den pivotala kliniska studien där saknade värden ersatts med copy increments from control based imputation. Företaget har inkluderat möjligheten att använda hasardkvoter beräknade med andra analysmetoder samt från andra mättillfällen. TLV anser att det inte är rimligt att använda hasardkvoter från månad 36 eller 48 i uppföljningsstudien, då många patienter kommer att ha avbrutit behandling. Då TLV inte antar någon behandlingseffekt efter avslutad behandling (se *Kvarvarande behandlingseffekt*) bedömer TLV att det är rimligast att utgå från den hasardkvot som uppmättes vid månad 18 i den pivotala kliniska studien (HR= [-----]) utan justering för saknade värden. Denna parameter varieras i känslighetsanalyser.

Förflyttning till bättre hälsotillstånd
I företagets hälsoekonomiska underlag kan patienter förflyttas till bättre hälsotillstånd under hela modellens tidshorisont. TLV anser att detta är ett antagande behäftat med stor osäkerhet. Eftersom patienter själva rapporterar sin hälsa, kan patientens dagsform ha stor påverkan på hur den skattar sitt mående. Vidare skulle till exempel en patient som är i början av hälsostadiet måttlig AD vid nästa tillfälle kunna skatta sig att vara sent i hälsotillståndet mild AD. Figurerna nedan (8 och 9) visar hur patienterna förflyttar sig mellan de olika hälsostadierna om man utgår från att alla patienter befinner sig i hälsotillståndet mild AD vid analysens start. Genom att patienter kan förflyttas till ett bättre hälsotillstånd och att progressionen tillbaka blir långsammare, då det appliceras en hasardkvot för de patienter som står på behandling, kommer fler patienter att befinna sig i bättre hälsotillstånd än vad som kan anses vara rimligt. Mot denna bakgrund anser TLV att det är rimligare att exkludera att patienter kan förflytta sig till bättre hälsostadier då detta kan anses vara temporära förbättringar.

Figur 8. Fördelning av patienter över tid i respektive hälsostadie om alla påbörjar modellen i hälsotillståndet mild AD i Leqembi-armen.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Figur 9. Fördelning av patienter över tid i respektive hälsostadie om alla påbörjar modellen i hälsotillståndet mild AD i standardbehandlingsarmen.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Stoppregel
TLV anser att det är rimligt att anta att patienter som progredierar till hälsostadierna måttlig och svår AD avbryter behandling i enlighet med läkemedlets produktresumé. Med stöd av anlitade kliniska experter konstaterar TLV dock att det finns en osäkerhet gällande var gränsen för vad måttlig sjukdom innebär i klinisk praxis och hur väl den hälsoekonomiska modellen speglar detta i sin hälsostadieindelning baserat på CDR-SB. TLV:s anlitade kliniska experter anger även att det skulle krävas att patienterna följs upp mer frekvent än idag. TLV anser även att det är osäkert huruvida patienter som flyttas till SÄBO skulle avbryta behandling med Leqembi eftersom det inte finns några specifika anvisningar om detta. TLV:s anlitade kliniska experter uppger att det är mycket ovanligt att patienter i tidig fas av Alzheimers sjukdom bereds plats på SÄBO och att frågan därmed är hypotetisk. TLV väljer därför att exkludera stoppregeln för patienter som hamnar på SÄBO i sina analyser. Detta antagande varieras i känslighetsanalyser.

Avbrottsfrekvens
Företaget utgår från den pivotala kliniska studien då de beräknar avbrottsfrekvensen för patienter som står på behandling med Leqembi. TLV anser att detta är rimligt då behandlingseffekten (hasardkvoten) baseras på detta.

Kvarvarande behandlingseffekt
TLV anser att företagets antaganden gällande kvarvarande behandlingseffekt hos patienter som har avbrutit behandling är behäftat med mycket hög osäkerhet. I modelleringen av

kvarvarande behandlingseffekt antar företaget att patienter som har slutat behandlas med Leqembi och befinner sig i hälsostadiet MCI och Mild AD [----------] av Leqembi hela modellen ut. TLV anser att detta är ett orimligt antagande som till exempel skulle innebära att en patient som [----------]. Vidare anser TLV att företagets antagande om att patienter som avbryter behandling till följd av stoppregeln skulle ha kvar [--] procent av behandlingseffekten är behäftat med mycket hög osäkerhet. Den kliniska fas II-studien visar att då patienter slutar att behandlas med Leqembi ser försämringshastigheten ut att vara jämförbar med placebo-gruppen (se avsnitt 6). TLV anser att detta skulle innebära att den minskade progressionen försvinner efter avslutad behandling. TLV antar i stället att progressionen blir densamma som för jämförelsearmen. TLV är medveten om att detta är ett konservativt antagande. Eftersom behandlingen med Leqembi innebär att patientens progression är långsammare då den står på behandling finns det en kvarvarande behandlingseffekt trots att progressionen till sämre hälsotillstånd blir densamma som i jämförelsearmen. Detta till följd av att patienten befinner sig i ett bättre hälsotillstånd än om den endast hade fått standardbehandling och att det tar längre tid totalt sett tills patienten hamnar i måttlig eller svår AD. I bilaga 4 redovisas den genomsnittliga tiden som patienten befinner sig i respektive hälsotillstånd baserat på TLV:s justeringar.

I känslighetsanalyser visar TLV tre andra antaganden för kvarvarande behandlingseffekt efter avbruten behandling. I den första känslighetsanalysen utgår TLV från företagets antagande om att patienten bibehåller [--] procent av behandlingseffekten. I den andra känslighetsanalysen utgår TLV från företagets scenarioanalys, där alla [----------]. Den tredje känslighetsanalysen utgår från NICE antagande där behandlingseffekten börjar att avta ett år efter avslutad behandling och att det tar fyra år för effekten att ha helt försvunnit. Alla dessa känslighetsanalyser resulterar i att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår blir lägre. Denna parameter är mycket osäker då tillgången på data för effekt efter avslutad behandling är mycket begränsad. TLV anser därför att det är rimligast att göra ett konservativt antagande, där behandlingseffekten försvinner då patienten har avbrutit behandling.

Mortalitet
TLV noterar att i företagets grundscenario är hasardkvoten för MCI lägre än 1, vilket innebär att patienter i det hälsotillståndet antas ha en lägre risk att avlida än normalbefolkningen. TLV anser med stöd av anlitade kliniska experter att detta inte är rimligt. Företaget har på TLV:s begäran redovisat en scenarioanalys där HR i hälsostadiet MCI sätts till 1, vilket innebär att patienter i det hälsotillståndet har samma mortalitetsrisk som normalbefolkningen. TLV utgår från detta antagande i sina scenarioanalyser.

Andel patienter som hamnar på SÄBO
I svensk klinisk praxis hamnar många patienter med Alzheimers på ett demensboende. Uppskattningsvis bor cirka 60 – 65 000 personer med demens på särskilt boende (SÄBO) i Sverige, vilket skulle motsvara lite mindre än hälften av alla patienter i Sverige med en demensdiagnos [32]. Eftersom behandlingen med Leqembi innebär att det tar längre tid för patienter att progrediera till svårare hälsostadier, vilket i sin tur påverkar andelen patienter som hamnar på SÄBO anser TLV att det är rimligt att inkludera detta i den hälsoekonomiska analysen. Det finns ingen rapporterad årlig incidens för svenska patienter med Alzheimers sjukdom fördelat på olika sjukdomsstadier att hamna på SÄBO. TLV utgår därför från studien av Knapp et al för att hämta andelen patienter som hamnar på SÄBO i respektive tillstånd av Alzheimers sjukdom. TLV redovisar i känslighetsanalyser hur resultatet påverkas av att använda företagets andra källa av Berger et al.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att utgå från den kliniska studien för att hämta sjukdomens progression under de första 18 månaderna av analysen, baserat på rapporterade CDR-SB-poäng. TLV bedömer att det finns en osäkerhet att inte använda patienters

förflyttning mellan de olika hälsotillstånden för alla hälsotillstånd. Vidare bedömer TLV att det är mer relevant att använda de faktiska förflyttningarna mellan hälsotillstånden under den kliniska studien än att anta att dessa var konstanta genom de första 18 månaderna.

TLV anser att valet av naturalförloppsdata för jämförelsearmen efter 18 månader är behäftat med mycket hög osäkerhet. Eftersom det inte finns någon källa som representerar sjukdomens progression för svenska patienter som är aktuella för behandling med Leqembi väljer TLV att redovisa två scenarioanalyser där man i den ena utgår från studien av Potashman et al och i den andra utgår från studien av Wimo et al. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från hasardkvoten [-----] för att estimera behandlingseffekten efter 18 månader det vill säga den långsammare progressionen av sjukdomen hos patienter som behandlas med Leqembi. TLV bedömer dock att företagets modellering av kvarvarande behandlingseffekt efter avbruten behandling är behäftad med mycket hög osäkerhet. TLV anser att det inte finns belägg att anta [----------] av behandlingseffekten skulle kvarstå modellen ut. TLV utgår därför från att behandlingseffekten, i form av minskad progressionstakt, upphör då patienten avbryter behandling. TLV är medveten om att detta är ett konservativt antagande, men bedömer baserat på tillgängliga data att det är det mest rimliga antagandet att utgå från.

TLV bedömer att det inte är rimligt att anta att patienter kan förflyttas till bättre hälsostadier, då förbättringen hos patienter troligen är temporär. TLV bedömer likt företaget att det är rimligt att anta patienter avbryter behandling då de progredierar till måttlig eller svår AD i enlighet med produktresumén. Dock bedömer TLV att det inte är rimligt att anta att patienter som flyttas till SÄBO avbryter behandling med Leqembi då det idag inte finns några riktlinjer gällande detta. TLV bedömer att avbrottsfrekvensen ska baseras på 18 månaders data eftersom TLV utgår från behandlingseffekten som uppmättes vid den tidpunkten.

Vidare bedömer TLV att det inte är rimligt att anta att patienter som befinner sig i hälsotillståndet MCI har en lägre mortalitetsrisk än normalbefolkningen och justerar därför risken till att vara densamma som för normalbefolkningen. TLV bedömer att studien av Knapp et al kan användas för att hämta den månadsvisa risken för patienter att hamna på SÄBO.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I den hälsoekonomiska analysen inkluderas både livskvalitet för patienter samt för anhöriga. Företaget utgår från behandlingsspecifika livskvalitetsvikter för både patienter och anhöriga. Hälsorelaterad livskvalitet samlades in i den kliniska studien Clarity AD med instrumentet EQ-5D-5L. Företaget har sedan använt tariffen av Sun et al [33]för att omvandla dessa till specifika livskvalitetsvikter för respektive hälsostadie.

Patienters livskvalitet

I den kliniska studien Clarity AD uppmättes patienters livskvalitet vid baslinjen och med sex månaders intervall. I den hälsoekonomiska analysen använder företaget livskvalitetsvikter som uppmättes med EQ-5D-5L med undantag för patienter i hälsotillstånden Måttlig och Svår AD. För dessa hälsotillstånd används livskvalitetsvikter från en publicerad studie av Landeiro et al [34] eftersom det var väldigt få patienter i den kliniska studien som befann sig i dessa hälsotillstånd. Tabell 10 redovisar patienters livskvalitetsvikt för respektive hälsotillstånd och behandlingsarm i företagets grundscenario.

Tabell 10. Patienters livskvalitetsvikt i respektive hälsotillstånd och behandlingsarm i företagets grundscenario.

	Leqembi	Standardbehandling	Källa
MCI	[------]	[------]	Clarity-AD
Mild AD	[------]	[------]	Clarity-AD
Måttlig AD	[------]	[------]	Landeiro et al
Svår AD	[------]	[------]	Landeiro et al

För patienter på SÄBO appliceras ett nyttoviktsavdrag om 0,130 som hämtas från en studie av Farina et al [35]. I varken Clarity AD eller i studien av Landerio et al rapporterades livskvalitet specifikt för patienter på SÄBO. Företaget applicerar endast denna nyttoviktsminskning på patienter som befinner sig i hälsotillstånden Måttlig och Svår AD.

Anhörigas livskvalitet
Företaget inkluderar anhörigas livskvalitet i sitt grundscenario. Företaget poängterar att Alzheimers sjukdom ofta kallas de anhörigas sjukdom eftersom sjukdomen har en stor påverkan på patientens anhöriga. I den kliniska studien Clarity AD samlades anhörigas livskvalitet in med EQ-5D-5L och utvärderades på samma sätt som för patienter. Företaget använder sig därför en studie av Mesterton et al [36] för att skatta livskvaliteten för hälsotillstånden Måttlig och Svår AD. Tabell 11 redovisar anhörigas livskvalitetsvikt för respektive hälsotillstånd och behandlingsarm i företagets grundscenario.

Tabell 11. Livskvalitet för anhöriga fördelat på modellens hälsotillstånd och behandlingsarm i företagets grundscenario.

	Leqembi	Standardbehandling	Källa
MCI	[------]	[------]	Clarity-AD
Mild AD	[------]	[------]	Clarity-AD
Måttlig AD	[------]	[------]	Mesterton et al [36]
Svår AD	[------]	[------]	Mesterton et al [36]

TLV:s diskussion
TLV inkluderar sällan behandlingsspecifika livskvalitetsvikter i sina analyser då det inte bör finnas skillnader i patientens mående beroende på om patienten står på behandling eller inte när den befinner sig i samma hälsotillstånd. TLV justerar därför detta antagande och exkluderar behandlingsspecifika livskvalitetsvikter i sina analyser. TLV utgår från ett genomsnitt mellan behandlingsarmarna.

Företaget har använt tariffen Sun et al [33] för att mappa de uppmätta EQ-5D vikterna från den kliniska studien till de livskvalitetsvikter som används i den hälsoekonomiska analysen. TLV har bett företaget att komma in med en mappning med Dolantariffen [37] i stället för tariffen i Sun et al. Företaget har dock inte kommit in med detta utan hänvisar till att Dolan använder främst EQ-5D-3L vilket hade skapat en osäkerhet då livskvalitetsvikter uppmättes i den kliniska studien med EQ-5D-5L. TLV anser att de livskvalitetsvikter som används i den hälsoekonomiska analysen är osäkra och att det finns olika cross-walk instrument företaget hade kunnat använda för att omvandla EQ-5D-5L till EQ-5D-3L. För hälsotillstånden MCI, Mild AD och Måttlig AD är livskvalitetsvikterna generellt högre än för normalbefolkningen, något som TLV anser är ett väldigt osäkert antagande. Vid användning av livskvalitetsvikter som var desamma eller lägre än normalbefolkningens livskvalitet hade troligen kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår ökat.

TLV har även bett företaget att komma in med ett livskvalitetsavdrag för svåra biverkningar så som ARIA. TLV anser att det inte är rimligt att endast inkludera kostnader till följd av biverkningar och inte ett nyttoviktsavdrag. Företaget har inte kommit in med detta med motiveringen att eftersom de använder behandlingsspecifika livskvalitetsvikter fångas nyttoviktsminskningen för dessa biverkningar in där. TLV anser dock att detta är ett osäkert antagande eftersom patienter i Leqembi-armen har, vid användning av behandlingsspecifika livskvalitetsvikter, en högre livskvalitet än patienter som enbart behandlas med standardbehandling. Eftersom TLV väljer att inte använda behandlingsspecifika livskvalitetsvikter och företaget inte har valt att modellera ett nyttoviktsavdrag för patienter som får ARIA-biverkningar ser TLV att det finns en risk att behandlingsvinsten kan vara något överskattad i den hälsoekonomiska analysen.

Anhörigas livskvalitet

Företaget lyfter TLV:s rapport *Beräkning och Betalning – Fortsatt utredning om utvärderingsmetoder och betalningsmodeller för nya läkemedel som ATMP och precisionsmedicin* [38], där olika metoder för hur anhörigas livskvalitet skulle kunna inkluderas i en hälsoekonomisk analys beskrivs. Företaget väljer att utgå från en additiv metod, vilket innebär att livskvalitetsvikten för den anhöriga i respektive hälsostadie multipliceras med antalet anhöriga per patient och sedan justeras för normalbefolkningens livskvalitet. Detta adderas sedan till patienternas livskvalitet för respektive hälsostadie för att få fram den totala livskvaliteten för det specifika hälsostadiet. I den hälsoekonomiska analysen inkluderar företaget en anhörig per patient. Efter att patienten har avlidit exkluderas den anhörigas livskvalitet. Företaget nämner att det finns begränsningar gällande den livskvalitet som har uppmätts hos anhöriga till patienter i hälsostadierna Måttlig och Svår AD eftersom det var få patienter som befann sig i de hälsostadierna under den kliniska studien.

TLV anser likt företaget att det är rimligt att anta att sjukdomen har en påverkan på anhörigas livskvalitet. TLV anser dock att det är osäkert i vilken utsträckning behandlingen med Leqembi påverkar de anhörigas livskvalitet. På samma sätt som för patienter noterar TLV att de livskvalitetsvikter som företaget använder sig av är högre än för normalbefolkningen i alla hälsostadier vilket skapar ytterligare osäkerheter. Vidare tillämpas behandlingsspecifika livskvalitetsvikter även för anhöriga, något som TLV vanligtvis inte accepterar. TLV har ingen praxis kring hur anhörigas livskvalitet ska inkluderas i ett grundscenario. I en rapport som publicerades på uppdrag av TLV, *Ansatser för att beakta effekter på närståendes livskvalitet vid beslut om subvention av läkemedel – En analys av genomförbarhet och konsekvenser* [39], är slutsatsen att påverkan på anhörigas livskvalitet ska beskrivas kvalitativt och inte beaktas i ett grundscenario. TLV väljer därför att exkludera anhörigas livskvalitet i sina analyser, men inkluderar det i känslighetsanalyser. Företaget inkluderar i den hälsoekonomiska analysen tre olika metoder för att inkludera anhörigas livskvalitet, TLV inkluderar alla dessa i sina känslighetsanalyser för att visa hur olika metoder påverkar resultatet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att anta att patienter i de hälsotillstånden i sjukdomens tidigare faser har en högre livskvalitet än patienter i sjukdomens senare faser. Vidare bedömer TLV att det är relevant att använda livskvalitetsvikter från den kliniska studien för hälsostadierna MCI och Mild AD. TLV bedömer att behandlingsspecifika livskvalitetsvikter ska exkluderas i TLV:s analyser, då det inte bör finnas någon skillnad i patienters mående då de befinner sig i samma hälsostadie oavsett om de står på behandling eller inte. Vidare bedömer TLV att företagets val att inte inkludera ett livskvalitetssavdrag till följd av svåra biverkningar inte är rimligt. Företaget har inte tydligt motiverat på vilket sätt detta fångas in i de behandlingsspecifika livskvalitetvikterna. Detta till följd av att patienter i Leqembi-armen har högre livskvalitet än patienter i jämförelsearmen. Vidare bedömer TLV att företagets val att använda tariffen från Sun et al i stället för den från Dolan et al är behäftat med osäkerhet och riskerar att överskatta patienters livskvalitet. TLV bedömer att det är mycket osäkerhet att patienterna i hälsotillstånden MCI, Mild AD och Måttlig AD skulle ha en högre livskvalitet än normalbefolkningen.

TLV anser likt företaget att det är rimligt att anta att sjukdomen har en påverkan på anhöriga, men att detta ska inkluderas kvalitativt och i känslighetsanalyser. TLV beaktar dock inte att anhörigas livskvalitet i TLV:s analyser eftersom företaget inte har visat, på ett tillförlitligt sätt, hur behandlingen med Leqembi kan leda till förbättrad livskvalitet för anhöriga.

7.3 Kostnader

7.3.1 Läkemedelskostnader

Leqembi doseras med 10 mg per kg kroppsvikt varannan vecka. Leqembi tillhandahålls i två storlekar på vialerna, 200 mg respektive 500 mg. Företagets pris för vialen om 200 mg uppgår till 3 645 kronor och företagets pris för vialen om 500 mg uppgår till 7 285 kronor. Kostnaden per mg är 18,23 kronor för vialen om 200 mg och 14,57 kronor för vialen om 500 mg. Företaget

beräknar läkemedelskostnaden utifrån den genomsnittliga vikten hos patienter i den kliniska studien Clarity AD, se tabell 12 och 13. Om 100 procent följsamhet till behandling (compliance) antas uppgår läkemedelskostnaden per behandlingstillfälle till [---------] kronor. Företaget räknar dock med en följsamhet till behandling om [-----] procent baserat på Clarity AD, vilket medför att läkemedelskostnaden i företagets grundscenario per behandlingstillfälle uppgår till [---------] kronor. Vid 100 procent följsamhet till behandling skulle den årliga läkemedelskostnaden per patient och år uppgå till cirka [----------] kronor.

Tabell 12. Läkemedelskostnad vid olika viktintervall per dos och per patient och år

Viktintervall	Kostnad per behandlingstillfälle	Kostnad per år
40–50 kg	7 285 kr	189 410 kr
50–70 kg	10 930 kr	284 180 kr
70–100 kg	14 570 kr	378 820 kr
100–120 kg	18 215 kr	473 590 kr
120–140 kg	21 885 kr	568 230 kr

Tabell 13. Viktfördelning och viktad läkemedelskostnad baserat på Clarity AD

Viktintervall	Antal patienter	Andel patienter	Kostnad per behandling-stillfälle	Viktad kostnad
<40 kg	[---]	[------]	7 285 kr	[----------]
40-50 kg	[---]	[------]	7 285 kr	[----------]
50-60 kg	[---]	[------]	10 930 kr	[----------]
60-70 kg	[---]	[------]	10 930 kr	[----------]
70-80 kg	[---]	[------]	14 570 kr	[----------]
80-90 kg	[---]	[------]	14 570 kr	[----------]
90-100 kg	[---]	[------]	14 570 kr	[----------]
100-110 kg	[---]	[------]	18 215 kr	[----------]
110-120 kg	[---]	[------]	18 215 kr	[----------]
Viktad läkemedelskostnad				[----------]

Övriga läkemedel

I den hälsoekonomiska analysen står en andel patienter på läkemedlen Memantin och Acetylkolinesterashämmare (AChEIs). Andelen patienter på respektive läkemedel samt deras pris redovisas nedan i tabell 14. Patienter som står på AChEIs kan stå på antingen Donepezil, Rivastigmine eller Galantamine, i tabellen redovisas en viktad kostnad för AChEIs.

Tabell 14. Andel patienter i respektive hälsotillstånd på läkemedelsbehandling

	MCI	Mild AD	Måttlig AD	Svår AD	Kostnad per månad
Memantin	10%	21%	23%	15%	286,36 kr
AChEIs	46%	57%	66%	82%	391,84 kr

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar kostnader för administrering av läkemedlet, monitoreringskostnader, kostnader för resursutnyttjande, kostnader för diagnosticering samt kostnader för biverkningar.

Administreringskostnader

Leqembi administreras intravenöst och företaget tillämpar därför en administreringskostnad per administreringstillfälle. Företaget har tagit fram administreringskostnaden genom att genomföra en analys av DRG-koden A89O i KPP-databasen (kostnad per patient) från Sveriges kommuner och regioner [40]. I DRG-koden inkluderas exempelvis personalkostnader, materialkostnader, utförandekostnader, grundkostnader samt kostnader för läkemedel. Företaget har i deras analys exkluderat läkemedelskostnaden och utgår från ett medianvärde för övriga kostnader för att ta fram den administreringskostnad som används i den hälsoekonomiska analysen. Företagets administreringskostnad uppgår till 3 050 kronor per administreringstillfälle, vilket medför att administreringskostnaden per patient och år uppgår till 85 400 kronor.

Monitoreringskostnader
I företagets hälsoekonomiska analys inkluderas kostnader för monitorering för patienter som behandlas med Leqembi. Företaget inkluderar kostnader för MR-undersökningar och antar att patienter som står på behandling erhåller fem MR-undersökningar under det första behandlingsåret och sedan en MR-undersökning per efterföljande år. I analysen antas en MR-undersökning kosta 2 494 kronor. Företaget hämtar denna kostnad från Södra sjukvårdsregionens prislista för bild och funktionsmedicin [40].

Kostnad för diagnosticering
Vid diagnos antas patienter genomgå biomarkörtest genom PET-undersökning alternativt CSF-testning. I den hälsoekonomiska analysen antas tio procent genomgå PET-undersökning och 90 procent genomgå CSF-testning, företaget baserar detta på expertutlåtanden. Vidare inkluderar företaget kostnaden för genetisk testning för att fastställa ApoE ε4 status, detta inkluderas för alla patienter i Leqembi-armen. Företaget inkluderar även kostnaden för en andel patienter som visar sig vara homozygota för ApoE ε4. Detta redovisas i tabell 15.

Tabell 15. Enhetskostnader för diagnosticering

	Enhetskostnad	Källa
CSF biomarkörtest	4 411 kronor	MR M2481 - MRT ländrygg utan och med iv kontrast. Region Skåne Prislistor bild- och funktionsmedicin 2025 [41]
PET-undersökning	18 087 kronor	NM 70011 - PET hjärna med 18-F beta-Amyloid-markör. Region Skåne Prislistor bild- och funktionsmedicin 2025 [41]
ApoE ε4 test	3 654 kronor	DNA APOE C1 DNA-Apo E genotyp. Nationell prislista för laboratoriemedicinsk service - Karolinska universitetssjukhuset 2025 [42] Läkarbesök (inkl. all medicinsk service) Södra sjukvårdsregionen 2025 [40]

Kostnader uppdelade på modellens hälsotillstånd
Företaget inkluderar direkta sjukvårdskostnader för respektive hälsotillstånd som inkluderar öppenvård och slutenvårdsbesök. Företaget utgår från en studie av Aye et al 2024 [43]. Studien av Aye et al utgår från SveDem-registret och beräknar kostnader utifrån sjukdomens svårighetsgrad. I de direkta sjukvårdskostnaderna inkluderas kostnader för läkemedel och öppen- och slutenvårdsbesök, dessa redovisas nedan i tabell 16.

Tabell 16. Direkta sjukvårdskostnader fördelat över de olika hälsostadierna [43]

Hälsostadie	Patienter som bor hemma	Patienter på SÄBO
MCI	45 122 kr	0 kr
Mild AD	40 921 kr	38 910 kr
Måttlig AD	37 783 kr	35 385 kr
Svår AD	45 676 kr	42 017 kr

Kostnader för biverkningar
I bilaga 2 beskrivs frekvensen av biverkningar som ingår i den hälsoekonomiska analysen, och företaget inkluderar kostnader till följd av dessa. Företaget antar att patienter med allvarliga biverkningar läggs in på sjukhus och att [---] procent av patienter med svår symtomatisk ARIA-E och svår symtomatisk ARIA-H blir inlagda. Företaget använder en studie av Cummings et al [44] för att skatta frekvensen av sjukvårdsbesök och hanteringen av dessa biverkningar. Detta redovisas i bilaga 3. *2*

7.3.3 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar icke-direkta sjukvårdsrelaterade kostnader i sin analys, vilket innefattar kostnader exempelvis för SÄBO och hemtjänst. Företaget hämtar dessa kostnader för respektive hälsotillstånd från studien av Aye et al [43]. I denna studie redovisas kostnader per

hälsotillstånd och indelningen av hälsotillstånd är densamma som i företagets hälsoekonomiska modell, dock baserat på MMSE skalan. Dessa redovisas nedan i tabell 17. [43]

Tabell 13. Direkta icke-relaterade sjukvårdskostnader fördelat över de olika hälsotillstånden

Hälsostadie	Patienter som bor hemma	Patienter på boende
MCI	14 956 kr	0 kr
Mild AD	83 825 kr	1 282 398 kr
Måttlig AD	180 193 kr	1 282 398 kr
Svår AD	416 834 kr	1 282 398 kr

7.3.4 Indirekta kostnader

Företaget har inte inkluderat indirekta kostnader i sin hälsoekonomiska analys.

TLV:s diskussion

Administreringskostnader

TLV anser att kostnaden för administrering som företaget använder är mycket lägre än den rapporterade kostnaden för DRG-koden i Södra sjukvårdsregionens prislista (SSPL) [40]. I SSPL uppgår kostnaden för DRG-koden A89O till 12 642 kronor. I en rapport publicerad av IHE, *Examining Publicy Available Price Lists – The case of Hospital Drug Administration Costs in Sweden* [45], framgår det att läkemedelskostnaden är inkluderad i den totala administreringskostnaden. IHE:s rapport utgår från KVÅ-koden (kostnad för vårdåtgärd) DT016 för neurologi där det framgår att 6,7 procent av den totala kostnaden består av läkemedel. Administreringskostnaderna har en stor påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska analysen. TLV har inte möjlighet att dela upp kostnadsposterna för DRG-koden A89O. Mot denna bakgrund utgår TLV från KVÅ-koden DT016 för neurologi, där enhetskostnaden uppgår till 9 171 kronor. För denna kostnadspost finns det redovisat exempelvis hur stor del består av läkemedelskostnad och antalet minuter sjuksköterskeetid. I enlighet med TLV:s rådande praxis kommer TLV att utgå från hela kostnaden för KVÅ-koden DT016 för neurologi. Detta medför att kostnaden per år och patient är cirka 228 260 kronor. TLV visar i känslighetsanalyser hur olika antaganden om administreringskostnader påverkar resultatet. TLV redovisar fem känslighetsanalyser där TLV bland annat utgår från företagets antagande och den totala kostnaden av DRG-koden A89O. TLV utför även tre känslighetsanalyser där KVÅ-koden DT016 för neurologi används som bas men där läkemedelskostnaden exkluderas och antalet sjuksköterskeminuter justeras. TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår minskar i dessa analyser, vilket visar på att valet av källa har stor påverkan på det hälsoekonomiska resultatet.

Monitoreringskostnader

Enligt Leqembis produktresumé ska MR-undersökningar genomföras vid fem tillfällen under det första behandlingsåret (en före det att behandlingen påbörjas och därefter före den tredje, femte, sjunde och 14:e infusionen). Det finns inget i produktresumén som säger att MR-undersökningar ska ske efter det första behandlingsåret givet att patienten inte uppvisar några symtom på ARIA. TLV väljer därför att endast inkludera fem MR-undersökningar det första behandlingsåret och inga undersökningar för de efterföljande åren.

Kostnader uppdelade per modellens hälsotillstånd

Företaget använder en relativt nypublicerad studie som redovisar kostnader för de olika hälsostadierna hos patienter med Alzheimers sjukdom [43]. TLV anser att detta är en rimlig källa att utgå från i den hälsoekonomiska analysen då denna bygger på data för svenska patienter. TLV ser dock att det finns vissa osäkerheter med överförbarheten mellan den publicerade studien och den hälsoekonomiska analysen, då den publicerade studien har klassificerat de olika hälsostadierna baserat på MMSE-skalan. Vidare redovisar studien endast klumpsummor för de olika hälsostadierna, vilket gör att TLV inte kan validera exakt vilket resursutnyttjande företaget inkluderar.

Direkta icke sjukvårdsrelaterade kostnader

TLV anser att det är rimligt att inkludera kostnader för direkta icke-sjukvårdsrelaterade kostnader, vilket omfattar exempelvis kostnader för demensboende och hemtjänst. Alzheimerspatienter har generellt ett stort vårdbehov och många kan inte bo hemma i de senare stadierna av sjukdomen. Patienter med Alzheimers sjukdom flyttar ofta till särskilt boende på grund av deras sjukdom och TLV anser därför att det är relevanta kostnader att inkludera i den hälsoekonomiska analysen. Genom att behandlingen antas sakta ner progressionen av sjukdomen uppstår dessa kostnader vid ett senare skede i den hälsoekonomiska analysen för patienter som står på behandling med Leqembi jämfört med de patienter som endast behandlas med standardbehandling. TLV anser att det är rimligt att utgå från studien av Aye et al för att skatta dessa kostnader, men betonar att det finns en viss osäkerhet då dessa kostnader endast rapporteras som klumpsummor för respektive hälsotillstånd. TLV redovisar i känslighetsanalyser hur exkludering av dessa kostnader påverkar resultatet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att läkemedelskostnaderna för behandling med Leqembi samt administreringskostnaderna är de parametrar som har störst påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska analysen. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från viktfördelningen av patienterna i den kliniska studien för att beräkna läkemedelskostnaden. Vidare bedömer TLV att det är mer relevant att utgå från 100 procents följsamhet, eftersom det annars finns en risk att läkemedelskostnaderna underskattas.

TLV bedömer vidare att företagets val av administreringskostnad är behäftad med mycket hög osäkerhet. I enlighet med rådande praxis utgår TLV från den totala enhetskostnaden för KVÅ-koden DT016 för neurologi. Då denna parameter är drivande i den hälsoekonomiska analysen, varierar TLV denna post i känslighetsanalyser.

Vidare inkluderar TLV kostnader för fem MR-undersökningar för patienter som behandlas med Leqembi under det första behandlingsåret och inga MR undersökningar efterföljande år i enlighet med läkemedlet produktresumé.

Vidare bedömer TLV även att det är rimligt att inkludera direkta icke-sjukvårdsrelaterade kostnader då patienter med Alzheimers sjukdom generellt har ett stort vårdbehov och sjukdomen påverkar om patienten kan bo hemma eller inte.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenario skattas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 1,1 miljoner kronor. Företagets grundscenario redovisas i avsnitt 8.1. och företagets känslighetsanalyser i avsnitt 8.1.3.

Till följd av att TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet kring valet av källa för naturalförloppsdata för Leqembi presenterar TLV inte ett grundscenario. I stället redovisas två scenarioanalyser. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår i dessa scenarioanalyser mellan cirka 3,7 miljoner till 4,3 miljoner kronor. TLV:s scenarioanalyser redovisas i avsnitt 8.2. och känslighetsanalyserna i avsnitt 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Andelen patienter som befinner sig i hälsotillståndet MCI är 80 procent och 20 procent av patienterna i hälsotillståndet mild AD vid analysens start
- Ålder vid behandlingsstart 71,8 år i den hälsoekonomiska modellen
- Företaget använder övergångssannolikheter för de första 18 månaderna från den kliniska studien Clarity AD för progression från hälsotillstånden MCI och mild AD. Företaget använder naturalförloppsdata (jämförelsearmen) från en studie av Potashman et al
- Företaget tillämpar en hasardkvot om [------] för patienter som behandlas med Leqembi efter månad 18
- Företaget antar att patienter kan förflyttas till bättre hälsotillstånd
- Patienter som progredierar till hälsotillstånden måttlig och svår AD samt patienter som flyttas till SÄBO antas avbryta behandling med Leqembi
- Avbrottsfrekvensen hämtas från kliniska studien Clarity AD och antas att den är konstant under hela modellens tidshorisont
- Patienter som avbryter behandling till följd av stoppregeln antas bibehålla [--] procent av behandlingseffekten under hela modellens tidshorisont. Patienter som befinner sig i hälsotillståndet MCI och mild AD som inte står på behandling antas ha [---] behandlingseffekt under hela modellen tidshorisont
- Patienter i hälsotillståndet MCI antas ha en lägre mortalitetsrisk än normalbefolkningen
- Företaget använder behandlingsspecifika livskvalitetsvikter som har uppmätts i den kliniska studien för patienter i hälsotillstånd MCI och mild AD. För patienter i de sämre hälsostadierna använder företaget en studie av Landeiro et al
- Företaget antar att patienter som befinner sig på SÄBO i hälsotillstånden måttlig och svår AD får ett livskvalitetsavdrag
- Anhörigas livskvalitet inkluderas i företagets grundscenario
- Följsamhet till behandling [------] procent
- Företaget baserar läkemedelskostnaden på viktfördelningen från Clarity AD
- Företaget hämtar administreringskostnaden från en egen KPP-analys och antar att den är 3 050 kronor per administreringstillfälle
- Patienter antas genomgå fem MR-undersökningar under det första behandlingsåret och sedan en per efterföljande år
- Företaget använder en studie av Aye et al för att hämta direkta sjukvårdskostnader och direkta icke-sjukvårdsrelaterade kostnader.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario uppgår läkemedelskostnaden för Leqembi över en livstidshorisont till [----------] kronor. I företagets grundscenario vinner patienter och anhöriga [----] QALYs jämfört med standardbehandlingsarmen. Den inkrementella kostnaden uppgår till cirka [-------] kronor. Sammantaget uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 1,1 miljoner kronor. Resultatet redovisas nedan i tabell 18.

Tabell 18. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Leqembi	**SoC**	**Skillnad (ökning/ minskning)**
Läkemedelskostnad	*[----------]*	*[----]*	*[----------]*
Administreringskostnad	*[----------]*	*[----]*	*[----------]*
Monitoreringskostnad	*[---------]*	*[----]*	*[---------]*
Diagnosticering och testning	*[---------]*	*[----]*	*[---------]*
Symtomatisk behandling	*[---------]*	*[---------]*	*[-----]*
Direkta sjukvårdskostnader – hemmaboende	*[----------]*	*[----------]*	*[---------]*
Direkta sjukvårdskostnader – SÄBO	*[---------]*	*[---------]*	*[---------]*
Direkta icke-sjukvårdsrelaterade kostnader - hemmaboende	*[----------]*	*[----------]*	*[----------]*
Direkta icke-sjukvårdsrelaterade kostnader - SÄBO	[----------]	[----------]	[----------]
Biverkningskostnader	*[--------]*	*[-------]*	*[--------]*
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår (odiskonterade)	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) - patienter	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) - anhöriga	[----]	[----]	[----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[------]	[------]	[----]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			**1 084 188 kr**

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I tabell 19 redovisas företagets känslighetsanalyser. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierar mellan 590 000 kronor och 1,2 miljoner kronor. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är valet av diskonteringsränta, vilka hasardkvoter som används för behandlingseffekten samt om patienter ska avbryta behandling efter en viss tid.

Tabell 19. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		**Kostnad/QALY**
Grundscenario		1 084 188 kr
Diskontering	0% kostnader 0% QALYs	916 018 kr
	5% kostnader 5% QALYs	1 208 036 kr
	3% kostnader 0% QALYs	830 367 kr
Anhörigas livskvalitet (metod för inkorporering)	Dekrement	1 102 703 kr
	Inkrement	1 126 893 kr
	Exkluderad	1 189 446 kr
	Standard rate	1 178 448 kr
Källa för anhörigas livskvalitet	Black	1 081 726 kr
	Lopez-Bastida	1 067 979 kr
Källa för patienters livskvalitet i måttlig och svår AD	Farina	1 123 380 kr
Administreringskostnad	Baserat på medelvärden	1 146 260 kr

Kassation	Exkluderad	891 895 kr
Hälsotillstånd	Global CDR	1 047 673 kr
Baslinjen	Alla börjar i MCI	1 097 324 kr
	Startålder 60	654 509 kr
Stoppregel	[----------]	588 108 kr
	Fortsatt behandling på SÄBO	1 125 712 kr
Användning av naturalförlopp	Från modellens start	1 128 050 kr
Källa för att flyttas till SÄBO	Belger	1 152 970 kr
Mortalitet	HR=1 för MCI	1 149 135 kr
Kostnader uppdelade per hälsotillstånd	Gustavsson et al	1 210 159 kr
Källa för HR	Pivotala studien separata HR	857 388 kr
	Pivotala studien kombinerade HR	951 528 kr
Förflyttning till bättre hälsotillstånd	Exkluderas	1 207 793 kr
Avtagande behandlingseffekt i måttlig och svår AD	[----]	1 074 513 kr
	[----]	1 100 082 kr
Behandlingsavbrott	Expontentiell extrapolering	1 086 465 kr
Användning av uppföljningsstudien	Tid till försämring, Tid till behandlingsavbrott och följsamhet till behandling	1 128 913 kr

8.2 TLV:s analyser

Till följd av de stora osäkerheterna kopplat till företagets val av naturalförloppsdata väljer TLV att redovisa två scenarioanalyser där källa för naturalförlopp varieras.

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser:

- TLV redovisar två scenarioanalyser där naturalförloppskällan varieras mellan Potashman et al och Wimo et al
- TLV exkluderar den kvarvarande behandlingseffekten då patienten har avbrutit behandling för alla hälsotillstånd
- TLV antar att patienter inte kan förflyttas till ett bättre hälsotillstånd
- TLV tillämpar en hasardkvot på [------] för patienter som står på behandling med Leqembi efter den placebokontrollerade studiens slut
- TLV utgår från att patienter som progredierar till hälsotillstånden måttlig och svår AD avbryter behandling med Leqembi
- TLV antar att patienter som hamnar på SÄBO i hälsotillståndet mild AD kvarstår på behandling
- TLV baserar avbrottsfrekvensen från OLE-studien vid 18 månader
- TLV antar att patienter i hälsotillståndet MCI har samma mortalitetsrisk som normalbefolkningen
- TLV exkluderar behandlingsspecifika livskvalitetsvikter och anhörigas livskvalitet
- TLV antar en följsamhet till behandling om 100 procent
- TLV hämtar administreringskostnaden från Södra sjukvårdsregionens prislista och antar att den är 9 171 kronor per administreringstillfälle
- TLV antar att patienter får fem MR-undersökningar under det första behandlingsåret och inga under de efterföljande åren

8.2.2 Resultatet i TLV:s scenarioanalyser

Resultatet i TLV scenarioanalyser redovisas i tabell 20 och 21. I scenarioanalys 1 utgår TLV från naturalförloppsdata från Potashman et al [27] och kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka 3,7 miljoner kronor. Patienter i Leqembi-armen vinner [----] kvalitetsjusterade levnadsår till en ökad kostnad om cirka [----------] kronor. I scenarioanalys 2, utgår TLV från naturalförloppsdata från Wimo et al [31] och kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka 4,3 miljoner kronor. Patienter i Leqembi-armen vinner [----] kvalitetsjusterade levnadsår till en ökad kostnad om cirka [----------] kronor.

Det hälsoekonomiska resultatet påverkas mycket av om man antar att det finns en kvarvarande behandlingseffekt efter att patienten har avbrutit behandling. Detta redovisas i tabell 22 och 23. Om man antar att det finns en kvarvarande behandlingseffekt exempelvis företagets antagande i deras grundscenario ([---] procent av behandlingseffekten kvarstår vid avbrott till följd av stoppregeln) uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 2 miljoner kronor och i scenarioanalys 2 till 2,3 miljoner kronor.

Resultatet är även mycket känsligt för val av administreringskostnad, vilket redovisas i TLV:s känslighetsanalyser nedan (tabell 22 och 23). Om man exempelvis antar att administreringskostnaden är 6 418 kronor (till skillnad från 9 171 kronor) uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår 3,2 miljoner kronor i scenarioanalys 1 och 3,7 miljoner kronor i scenarioanalys 2.

Tabell 20. Resultat i TLV:s scenarioanalys 1 – Naturalförloppsdata Potashman, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Leqembi	**SoC**	**Skillnad (ökning/ minskning)**
Läkemedelskostnad	[----------]	*[--]*	[----------]
Administreringskostnad	[----------]	*[--]*	[----------]
Monitoreringskostnad	[---------]	*[--]*	[---------]
Diagnosticering och testning	[---------]	*[--]*	[---------]
Symtomatisk behandling	[----------]	[----------]	[------]
Direkta sjukvårdskostnader – hemmaboende	[----------]	[----------]	[----------]
Direkta sjukvårdskostnader – SÄBO	[----------]	[----------]	[----------]
Direkta icke-sjukvårdsrelaterade kostnader - hemmaboende	[----------]	[----------]	[----------]
Direkta icke-sjukvårdsrelaterade kostnader - SÄBO	[----------]	[----------]	[----------]
Biverkningskostnader	[---------]	[------]	[---------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår (odiskonterade)	*[----]*	*[----]*	*[----]*
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	*[----]*	*[----]*	*[----]*
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			**3 654 578 kr**

Tabell 21. Resultat i TLV:s scenarioanalys 2 - Naturförloppsdata Wimo, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Leqembi	**SoC**	**Skillnad (ökning/ minskning)**
Läkemedelskostnad	[----------]	*[--]*	[----------]
Administreringskostnad	[----------]	*[--]*	[----------]
Monitoreringskostnad	[---------]	*[--]*	[---------]
Diagnosticering och testning	[---------]	*[--]*	[---------]
Symtomatisk behandling	[----------]	[----------]	[------]
Direkta sjukvårdskostnader – hemmaboende	[----------]	[----------]	[----------]
Direkta sjukvårdskostnader – SÄBO	[----------]	[----------]	[----------]

Direkta icke-sjukvårdsrelaterade kostnader - hemmaboende	[----------]	[----------]	[----------]
Direkta icke-sjukvårdsrelaterade kostnader - SÄBO	[----------]	[----------]	[----------]
Biverkningskostnader	[---------]	[------]	[---------]
Kostnader, totalt	[----------]	[----------]	[----------]
Levnadsår (odiskonterade)	*[----]*	*[----]*	*[----]*
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	*[----]*	*[----]*	*[----]*
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			**4 341 438 kr**

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört känslighetsanalyser där en parameter justeras i taget. Dessa redovisas i tabell 22 och 23. Baserat på scenarioanalys 1 varierar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 2 och 8,2 miljoner kronor. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är inkludering av företagets modellerade kvarvarande behandlingseffekt, kostnad för administrering av läkemedlet samt om patienter kvarstår på behandling då de har progredierat till hälsotillstånden Måttlig eller Svår AD.

För scenarioanalys 2 varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 2,3 och 9,4 miljoner kronor. Likt scenarioanalys 1 är de parametrar som har störst påverkan på resultatet inkludering av företagets modellerade kvarvarande behandlingseffekt, kostnad för administrering av läkemedlet samt om patienter kvarstår på behandling då de har progredierat till hälsotillstånden Måttlig eller Svår AD.

Tabell 22. TLV:s känslighetsanalyser baserat på scenarioanalys 1

Känslighetsanalyser		**Skillnad kostnader (+/-)**	**Skillnad QALYs (+/-)**	**Kostnad/QALY**
Grundscenario		[----------]	[-----]	3 654 578 kr
Startålder	75,5 år	[----------]	[-----]	3 946 775 kr
	79,5 år	[----------]	[-----]	4 401 929 kr
Hälsotillstånd vid modellstart	100% MCI	[----------]	[-----]	3 465 770 kr
Behandlingseffekt efter månad 18	HR core-study separated	[----------]	[-----]	3 267 035 kr
	HR företagets GS	[----------]	[-----]	3 981 384 kr
	HR 36 månader	[----------]	[-----]	3 905 523 kr
	HR 48 månader	[----------]	[-----]	3 684 442 kr
	Ingen effekt efter 18 månader	[----------]	[-----]	8 218 412 kr
Förflyttning till bättre hälsotillstånd	Inkluderas	[----------]	[-----]	3 440 935 kr
Stoppregel	Patienter fortsätter behandlas i Måttlig och Svår AD	[----------]	[-----]	4 624 590 kr
	Patienter på SÄBO avbryter behandling	[----------]	[-----]	3 605 161 kr
Kvarvarande behandlingseffekt hos patienter som avbryter till följd av stoppregeln	75 procent	[----------]	[-----]	1 993 182 kr
	Företagets scenarioanalys	[----------]	[-----]	1 224 798 kr
	NICE antagande	[----------]	[-----]	1 970 036 kr
Andel patienter som hamnar på SÄBO	Belger et al	[----------]	[-----]	3 791 438 kr
Livskvalitetsvikter	Behandlingsspecifika appliceras	[----------]	[-----]	3 540 614 kr

	Landeiro et al applice-ras på alla hälsotill-stånd	[----------]	[-----]	4 091 579 kr
Anhörigas livskvalitet	Inkluderas med den additativa metoden	[----------]	[-----]	3 180 447 kr
	Inkluderas med en decremantal metod	[----------]	[-----]	3 270 496 kr
	Inkluderas med en incremental metod	[----------]	[-----]	3 412 977 kr
Läkemedelskostnad	Följsamhet till behand-ling [-------]	[----------]	[-----]	3 546 845 kr
	Alla patienter under 70 kg	[----------]	[-----]	3 356 096 kr
	Alla patienter över 70 kg	[----------]	[-----]	4 013 611 kr
Administreringskostnad	Företagets KPP analys 3 050 kr	[----------]	[-----]	2 548 903 kr
	KVÅ DT016 minus lä-kemedelskostnad (8 749 kr)	[----------]	[-----]	3 578 349 kr
	KVÅ DT016 minus lä-kemedelskostnad och endast 60 minuter SSK (6 418 kr)	[----------]	[-----]	3 157 286 kr
	KVÅ DT016 minus lä-kemedelskostnad och endast 30 min SSK (4 048 kr)	[----------]	[-----]	2 729 178 kr
	DRG A89O (12 642 kr)	[----------]	[-----]	4 281 566 kr
Diskontering	0% kostnader 0% QA-LYs	[----------]	[-----]	3 168 382 kr
	5% kostnader 5% QA-LYs	[----------]	[-----]	4 000 797 kr
	3% kostnader 0% QA-LYs	[----------]	[-----]	2 932 047 kr

Tabell 23. TLV:s känslighetsanalyser baserat på scenarioanalys 2

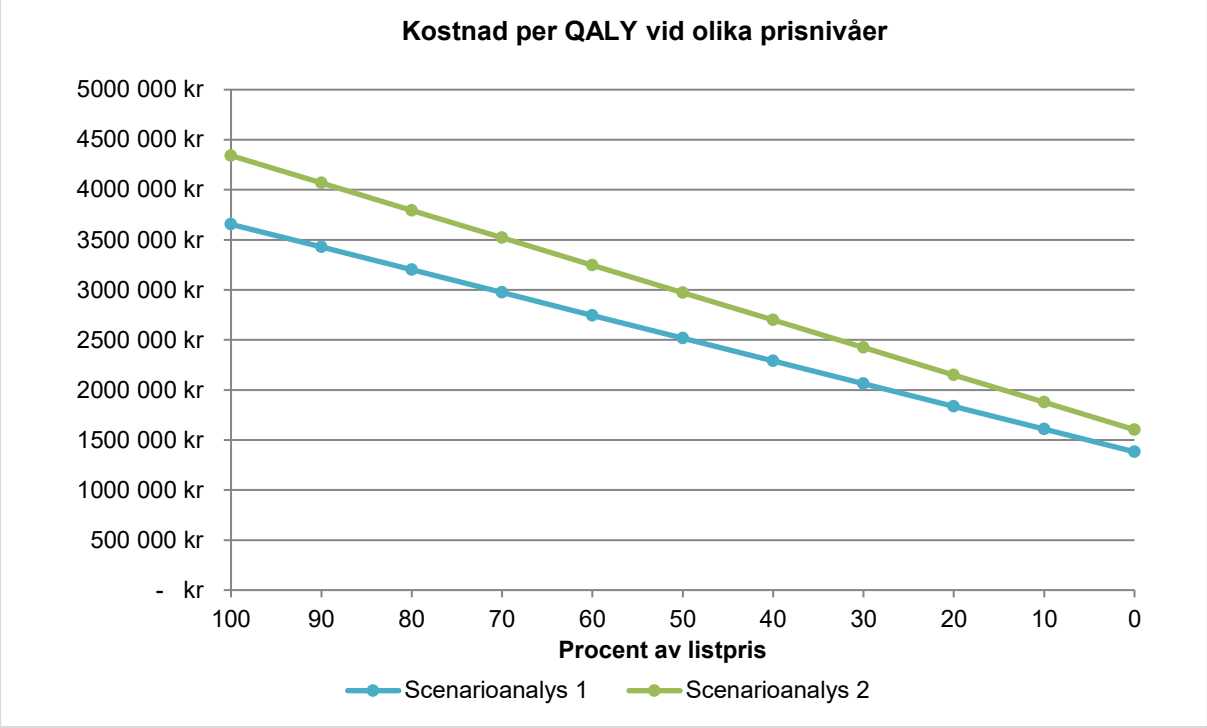
Känslighetsanalyser		**Skillnad kostnader (+/-)**	**Skillnad QALYs (+/-)**	**Kostnad/QALY**
Grundscenario		[----------]	[-----]	4 341 438 kr
Startålder	75,5 år	[----------]	[-----]	4 710 537 kr
	79,5 år	[----------]	[-----]	5 227 421 kr
Hälsotillstånd vid mo-dellstart	100% MCI	[----------]	[-----]	4 415 899 kr
Behandlingseffekt efter månad 18	HR core-study separa-ted	[----------]	[-----]	3 906 766 kr
	HR företagets GS	[----------]	[-----]	4 716 430 kr
	HR 36 månader	[----------]	[-----]	4 629 586 kr
	HR 48 månader	[----------]	[-----]	4 375 800 kr
	Ingen behandlingsef-fekt efter månad 18	[----------]	[-----]	9 390 800 kr
Förflyttning till bättre hälsotillstånd	Inkluderas	[----------]	[-----]	4 640 837 kr
Stoppregel	Patienter fortsätter be-handlas i Måttlig och Svår AD	[----------]	[-----]	5 500 240 kr
	Patienter på SÄBO av-bryter behandling	[----------]	[-----]	4 263 557 kr
Kvarvarande behand-lingseffekt hos patienter som avbryter till följd av stoppregeln	75 procent	[----------]	[-----]	2 332 088 kr
	Företagets scenarioanalys	[----------]	[-----]	1 414 722 kr
	NICE antagande	[----------]	[-----]	2 230 580 kr

Andel patienter som hamnar på SÄBO	Belger et al	[----------]	[-----]	4 549 681 kr
Livskvalitetsvikter	Behandlingsspecifika appliceras	[----------]	[-----]	4 176 628 kr
	Landeiro et al applice-ras på alla hälsotill-stånd	[----------]	[-----]	4 794 607 kr
Anhörigas livskvalitet	Inkluderas med den additativa metoden	[----------]	[-----]	3 709 530 kr
	Inkluderas med en decremental metod	[----------]	[-----]	3 824 855 kr
	Inkluderas med en incremental metod	[----------]	[-----]	4 026 364 kr
Läkemedelskostnad	Följsamhet till behand-ling [---------]	[----------]	[-----]	4 211 611 kr
	Alla patienter under 70 kg	[----------]	[-----]	3 981 742 kr
	Alla patienter över 70 kg	[----------]	[-----]	4 774 103 kr
Administreringskostnad	Företagets KPP analys (3 050 kr)	[----------]	[-----]	3 009 009 kr
	KVÅ DT016 minus lä-kemedelskostnad (8 749 kr)	[----------]	[-----]	4 249 576 kr
	KVÅ DT016 minus lä-kemedelskostnad och endast 60 minuter SSK (6 418 kr)	[----------]	[-----]	3 742 160 kr
	KVÅ DT016 minus lä-kemedelskostnad och endast 30 min SSK (4 048 kr)	[----------]	[-----]	3 226 255 kr
	DRG A89O (12 642 kr)	[----------]	[-----]	5 097 010 kr
Diskontering	0% kostnader 0% QA-LYs	[----------]	[-----]	3 685 812 kr
	5% kostnader 5% QA-LYs	[----------]	[-----]	4 812 881 kr
	3% kostnader 0% QA-LYs	[----------]	[-----]	3 408 126 kr

8.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Figur 10 visar kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer för scenarioanalys 1 och 2. Figuren visar att även om Leqembi tillhandahålls helt utan kostnad kvarstår cirka 1,5 miljoner kronor per QALY. Detta är främst till följd av de höga administreringskostnaderna.

Figur 10. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



8.2.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspegling av förväntad användning i klinisk praxis	*Medelhög*	TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska modell innefattar relevanta hälsotillstånd för att utvärdera behandling med Leqembi för Alzheimers sjukdom. Vidare bedömer TLV att det finns vissa osäkerheter med företagets val att använda sig av CDR-SB skalan, då denna skala inte används i svensk klinisk praxis. TLV bedömer att det finns osäkerheter gällande den förväntade startåldern i modellen, då patienter generellt är äldre vid diagnos i svensk klinisk praxis.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat	*Låg, medelhög, hög eller mycket hög*	
i) Kvarvarande behandlingseffekt	*Hög*	TLV bedömer att det finns stora osäkerheter gällande om det finns någon kvarvarande behandlingseffekt efter att patienten är avbrutit behandling. Då detta är så pass osäkert väljer TLV att göra ett konservativt antagande och anta att patientens minskade progression i stället blir densamma som för jämförelsearmen, då patienten har avbrutit behandling. Detta har en stor påverkan på det hälsoekonomiska resultatet.
ii) Administreringskostnad	*Hög*	Valet av källa för administreringskostnad har stor påverkan på det hälsoekonomiska resultatet. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från södra sjukvårdsregionens prislista, men varierar detta i känslighetsanalyser.
iii) Livskvalitetsvikter	*Hög*	TLV anser att livskvalitetsvikterna som används i analyserna är behäftade med hög osäkerhet. Detta till följd av att det dels används två separata källor för att hämta livskvalitetsvikter och att företaget även har valt att inte komma in med Dolan-tariffen. Livskvalitetsvikterna är även generellt högre än för normalbefolkning i flera av hälsostadierna vilket TLV inte anser är rimligt. Vidare genom att inte kunna tillämpa ett nyttoviktsavdrag för ARIA-biverkningarna anser

		TLV att det finns en risk att livskvalitetsvinsten är överskattad.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	*Hög*	TLV bedömer att till följd av de stora osäkerheterna i det hälsoekonomiska underlaget är precisionen i skattad kostnad per QALY hög.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att det finns mycket hög osäkerhet i det hälsoekonomiska underlaget. TLV redovisar två scenarioanalyser där källan för naturalförloppsdata varieras. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka 3,6 miljoner kronor i scenarioanalys 1 och 4,3 miljoner kronor i scenarioanalys 2. De parametrar i den hälsoekonomiska analysen som är förenade med störst osäkerhet och har störst påverkan på det hälsoekonomiska resultatet är den kvarvarande behandlingseffekten efter att patienten har avbrutit behandling samt val av källa för administreringskostnad. TLV har gjort konservativa bedömningar för bägge parametrar för att försöka minska osäkerheten i det hälsoekonomiska resultatet. Vid justeringar till andra antaganden för dessa parametrar minskar kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår.
TLV anser att den hälsoekonomiska analysen visar på att behandling med Leqembi leder till att patienten progredierar i sin sjukdom långsammare än patienter som inte får behandling. Detta medför även en förskjutning till att patienten hamnar på SÄBO.

Antal patienter som kan bli aktuella för behandling med Leqembi
TLV konstaterar med stöd av anlitade kliniska experter att företagets uppskattning av antalet patienter som kan komma att bli aktuella för behandling med Leqembi är mycket osäker. I sin ansökan inkluderar företaget en uppskattning av antalet patienter i Sverige som kan komma att bli aktuella för behandling med Leqembi om läkemedlet introduceras i vården (se tabell 24). Denna uppskattning utgår ifrån det antal patienter som med dagens kapacitet diagnosticeras med MCI eller mild AD på grund av Alzheimers sjukdom samt det antal patienter som kan diagnosticeras vid obegränsad kapacitet. Företaget hänvisar till en studie av Rosenberg et al (ref) som uppskattar att ca 13 procent av alla patienter med en demensdiagnos kan komma att bli aktuella för behandling med anti-amyloid behandling som kräver bekräftad amyloid beta-patologi. Studien tar inte hänsyn till att ytterligare en andel patienter kommer att exkluderas från behandling med Leqembi baserat på ApoE ε4-genotyp och att de behandlas med antikoagulantia och/eller har en ökad benägenhet för blödningar i hjärnan. Studien av Rosenberg et al bygger på ett relativt litet antal patienter (n=410) vid en specialiserad minnesmottagning. Patienternas medelålder var betydligt lägre än den förväntade snittåldern för svenska patienter som kan komma att bli aktuella för behandling med Leqembi.

Tabell 24. Uppskattat patientantal enligt företaget.

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

TLV konstaterar med stöd av anlitade kliniska experter att ett eventuellt införande av Leqembi i vården med all sannolikhet skulle innebära ett ökat resursbehov kopplat till diagnostik av patienter, rådgivning kring eventuell insättning av behandling och uppföljning av patienter i samband med och efter behandling med Leqembi. Samtliga anlitade kliniska experter bedömer att söktrycket till vården kommer att öka om Leqembi introduceras. Detta inkluderar inflödet av ett stort antal patienter som efter screening inte visar sig uppfylla kriterierna för demens eller kriterierna för behandling med Leqembi. Även dessa patienter kommer att ta resurser i anspråk för att diagnosticeras och följas upp. EMA påtalar specifikt de etiska och praktiska utmaningar kring hanteringen av patienter som visar sig vara ApoE ε4-homozygota patienter då ett sådant besked inte bara påverkar patienten själv utan även dennes genetiska släktingar. TLV:s anlitade kliniska experter påpekar även att det, utöver själva kostnaden som skulle vara förenad med behandling med Leqembi, finns en kapacitetsbrist inom vården gällande både utrustning (till exempel MR), tid och kompetens. Vid införandet av ett nytt läkemedel för Alzheimers sjukdom kan denna kapacitetsbrist kan ge undanträngningseffekter som innebär att annan vård får nedprioriteras. Alternativet är en kapacitetsökning vilket innebär stora investeringar. Denna typ av kostnader är inte inräknade i TLV:s hälsoekonomiska analys.

9 Referenser

[1] Hjärnfonden. (2025, 2025-11-24). *Demenssjukdom i siffror*. Available: https://www.hjarnfonden.se/2022/09/demenssjukdom-i-siffror/

[2] Läkemedelsverket. (2024, 2025-11-24). *Alzheimers sjukdom*. Available: https://lakemedelsboken.se/terapiomraden/geriatrik/kognitiv-sjukdom/alzheimers-sjukdom/

[3] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom. Stöd för styrning och ledning. ", 2017.

[4] S. Demenscentrum. (2025, 2025-11-25). *Fakta om demens*. Available: https://www.demenscentrum.se/Fakta-om-demens

[5] SveDem. (2025, 2025-11-24). *Svenska registret för kognitiva demenssjukdomar*. Available: https://www.ucr.uu.se/svedem/

[6] Svenska registret för kognitiva sjukdomar/demenssjukdomar, "Årsrapport 2024", 2025.

[7] Svenska registret för kognitiva sjukdomar/demenssjukdomar, "Årsrapport 2023", 2024.

[8] Alzheimerfonden. (2025, 2025-11-24). *Utredning och diagnos*. Available: https://www.alzheimerfonden.se/alzheimer-och-demens/alzheimers-sjukdom/utredning-och-diagnos/

[9] Läkemedelsvärlden. (2025, 2025-11-24). *Nu kan vården upptäcka alzheimer med blodprov*. Available: https://www.lakemedelsvarlden.se/nu-kan-varden-upptacka-alzheimer-med-blodprov/

[10] S. Palmqvist, P. Tideman, N. Mattsson-Carlgren, S. E. Schindler, R. Smith, R. Ossenkoppele, *et al.*, "Blood Biomarkers to Detect Alzheimer Disease in Primary Care and Secondary Care," *Jama,* vol. 332, pp. 1245-57, Oct 15 2024.

[11] Lygature. (2025, 2025-11-24). *RADAR-AD. Collaborative research that explores the potential of mobile and digital technologies to improve the assessment of Alzheimer's Disease*. Available: https://www.lygature.org/radar-ad

[12] P. Tideman, L. Karlsson, O. Strandberg, S. Calling, R. Smith, P. Midlöv, *et al.*, "Primary care detection of Alzheimer's disease using a self-administered digital cognitive test and blood biomarkers," *Nat Med,* Sep 15 2025.

[13] Europeiska Läkemedelsmyndigheten, "Utredningsrapport (EPAR) Leqembi", 2025.

[14] Europeiska Läkemedelsmyndigheten, "Produktresumé Leqembi", 2025.

[15] Socialstyrelsen, "Underlag för en utvecklad nationell demensstrategi. En strategi för lindrig kognitiv störning och demenssjukdom", 2024.

[16] H. Xu, S. Garcia-Ptacek, L. Jönsson, A. Wimo, P. Nordström, and M. Eriksdotter, "Long-term Effects of Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Decline and Mortality," *Neurology,* vol. 96, pp. e2220-e30, Apr 27 2021.

[17] G. Livingston, J. Huntley, A. Sommerlad, D. Ames, C. Ballard, S. Banerjee, *et al.*, "Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission," *Lancet,* vol. 396, pp. 413-46, Aug 8 2020.

[18] Svenskt Demenscentrum. (2025, 2025-11-24). *Förebygga demens*. Available: https://www.demenscentrum.se/Fakta-om-demens/Vilka-drabbas/Kan-kan-skydda-sig

[19] Eisai, "Data on file", 2025.

[20] C. H. van Dyck, C. J. Swanson, P. Aisen, R. J. Bateman, C. Chen, M. Gee, *et al.*, "Lecanemab in Early Alzheimer's Disease," *N Engl J Med,* vol. 388, pp. 9-21, Jan 5 2023.

[21] L. Froelich, D. S., M. Kanekiyo, E. Baloche, A. Goodwin, M. Hodgkinson, *et al.*, "Lecanemab for treatment in individuals with early Alzheimer's disease (AD): Long-term efficacy results in apolipoprotein E E4 (ApoE E4) non-carriers or heterozygotes," *Presented at La 17e édition des Rencontres Francophones sur la Maladie d'Alzheimer et les Syndromes Apparentés (RFMASA). September 29 – October 1e– October 1, 2025. Lausanne, Switzerland. Poster Number: 3.12,* 2025.

[22] E. McDade, J. L. Cummings, S. Dhadda, C. J. Swanson, L. Reyderman, M. Kanekiyo, *et al.*, "Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study," *Alzheimers Res Ther,* vol. 14, pp. 191, Dec 21 2022.

[23] S. E. O'Bryant, S. C. Waring, C. M. Cullum, J. Hall, L. Lacritz, P. J. Massman, *et al.*, "Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study," *Arch Neurol,* vol. 65, pp. 1091-5, Aug 2008.

[24] R. Perry, C. Kipps, R. McMurray, S. Dhadda, M. Kanekiyo, M. Irizarry, *et al.*, "Lecanemab for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia due to Alzheimer's Disease in Adults that are Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) Heterozygotes or Non-Carriers," *17th Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) 2024,* 2024.

[25] ADNI - Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2025, 2025-11-24). *Sharing Alzheimer's research data with the world*. Available: https://adni.loni.usc.edu/

[26] Eisai, "Clinical Study Report: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, 18-Month Study With an Open-Label Extension Phase to Confirm Safety and Efficacy of BAN2401 in Subjects With Early Alzheimer's Disease.", 2022.

[27] M. Potashman, M. Buessing, M. Levitchi Benea, J. Cummings, S. Borson, P. Pemberton-Ross, *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,* vol. 10, pp. 941-53, Dec 2021.

[28] V. Crowell, A. Reyes, S. Q. Zhou, M. Vassilaki, S. Gsteiger, and A. Gustavsson, "Disease severity and mortality in Alzheimer's disease: an analysis using the U.S. National Alzheimer's Coordinating Center Uniform Data Set," *BMC Neurol,* vol. 23, pp. 302, Aug 14 2023.

[29] M. Knapp, K. C. Chua, M. Broadbent, C. K. Chang, J. L. Fernandez, D. Milea, *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,* vol. 6, pp. e013591, Nov 18 2016.

[30] M. Belger, J. M. Haro, C. Reed, M. Happich, J. M. Argimon, G. Bruno, *et al.*, "Determinants of time to institutionalisation and related healthcare and societal costs in a community-based cohort of patients with Alzheimer's disease dementia," *Eur J Health Econ,* vol. 20, pp. 343-55, Apr 2019.

[31] A. Wimo, R. Handels, B. Winblad, C. M. Black, G. Johansson, S. Salomonsson, *et al.*, "Quantifying and Describing the Natural History and Costs of Alzheimer's Disease and Effects of Hypothetical Interventions," *J Alzheimers Dis,* vol. 75, pp. 891-902, 2020.

[32] Aging Research Center (ARC) och Avdelningen för neurogeriatrik, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle (NVS), Karolinska Institutet, Mars 2025, "Antalet demenssjuka och kostnader för demenssjukdomar i Sverige 2023", 2025.

[33] S. Sun, L. H. Chuang, K. G. Sahlén, L. Lindholm, and F. Norström, "Estimating a social value set for EQ-5D-5L in Sweden," *Health Qual Life Outcomes,* vol. 20, pp. 167, Dec 23 2022.

[34] F. Landeiro, S. Mughal, K. Walsh, E. Nye, J. Morton, H. Williams, *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,* vol. 12, pp. 154, Nov 18 2020.

[35] N. Farina, D. King, C. Burgon, S. Berwald, E. Bustard, Y. Feeney, *et al.*, "Disease severity accounts for minimal variance of quality of life in people with dementia and their carers: analyses of cross-sectional data from the MODEM study," *BMC Geriatr,* vol. 20, pp. 232, Jul 6 2020.

[36] J. Mesterton, A. Wimo, A. By, S. Langworth, B. Winblad, and L. Jönsson, "Cross sectional observational study on the societal costs of Alzheimer's disease," *Curr Alzheimer Res,* vol. 7, pp. 358-67, Jun 2010.

[37] P. Dolan, C. Gudex, P. Kind, and A. Williams. "A Social Tariff for EuroQol: Results from a UK General Population Survey. Discussion Paper 138." University of York: Center for Health Economics, 1995.

[38] Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), "Beräkning och betalning. Fortsatt utredning om utvärderingsmetoder och betalningsmodeller för nya läkemedel som ATMP och precisionsmedicin", 2022.
[39] Stockholm centrum för hälsoekonomi, "Ansatser för att beakta effekter på närståendes livskvalitet vid beslut om subvention av läkemedel. En analys av genomförbarhet och konsekvenser", 2024.
[40] Södra sjukvårdsregionen, "Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2025", 2025.
[41] Region Skåne, "Prislistor bild- och funktionsmedicin 2025", 2025.
[42] Karolinska universitetssjukhuset, "Nationell prislista för laboratoriemedicinsk service 2025", 2025.
[43] S. Aye, O. Frisell, H. Zetterberg, T. B. Skillbäck, S. Kern, M. Eriksdotter*, et al.*, "Costs of Care in Relation to Alzheimer's Disease Severity in Sweden: A National Registry-Based Cohort Study," *Pharmacoeconomics,* vol. 43, pp. 153-69, Feb 2025.
[44] J. Cummings, L. Apostolova, G. D. Rabinovici, A. Atri, P. Aisen, S. Greenberg*, et al.*, "Lecanemab: Appropriate Use Recommendations," *J Prev Alzheimers Dis,* vol. 10, pp. 362-77, 2023.
[45] IHE- The Swedish Institute for Health Economics, "Examining Publicly Available Price Lists - The Case of Hospital Drug Administration Costs in Sweden", 2025.

Bilagor

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Bilaga 2 - Rapporterade biverkningar [14]

Klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner[1]	Vanliga
	Fördröjda överkänslighetsreaktioner[2,3]	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	ARIA[4]	Mycket vanliga
	ARIA-H[5,6]	Mycket vanliga
	Symtomatisk ARIA-H[7]	Vanliga
	Cerebral mikroblödning ≤ 10	Mycket vanliga
	Cerebral mikroblödning > 10	Vanliga
	Superficiell sideros	Vanliga
	Intracerebral blödning > 1 cm	Mindre vanliga
	ARIA-E[8,9]	Vanliga
	Symtomatisk ARIA-E[7]	Vanliga
Hjärtat	Förmaksflimmer	Vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Infusionsrelaterade reaktioner[10]	Mycket vanliga

[1] Inkluderar angioödem, bronkospasm, anafylaxi, utslag och huvudvärk.
[2] Inkluderar utslag, huvudvärk, rinorré, rinit och håravfall.
[3] Inträffade 24 timmar efter infusion.
[4] ARIA: Inkluderar radiologisk ARIA-E, symtomatisk ARIA-E, radiologisk ARIA-H och symtomatisk ARIA-H.
[5] ARIA-H: Inkluderar radiologisk ARIA-H och symtomatisk ARIA-H.
[6] ARIA-H: Amyloidrelaterad radiologisk avvikelse-mikroblödning och hemosiderinutfällning; superficiell sideros i centrala nervsystemet och mikroblödning i lillhjärnan.
[7] Inkluderar vanliga symtom som huvudvärk; ovanliga symtom som förvirring, synförändringar (diplopi, bländande ljussken, dimsyn, nedsatt synskärpa, synnedsättning), yrsel, illamående, gångsvårigheter och krampanfall.
[8] ARIA-E: Inkluderar radiologisk ARIA-E och symtomatisk ARIA-E.
[9] ARIA-E är vanligt i den godkända patientpopulationen mycket vanligt i den homozygota populationen.
[10] Inkluderar infusionsrelaterad reaktion och reaktion på infusionsstället.

Bilaga 3 – Frekvens av biverkningar och hantering i den hälsoekonomiska analysen

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Bilaga 3 - Fördelning av patienter i respektive hälsotillstånd över tid baserat på Potashman studien och Wimo studien

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).

Bilaga 4 – Tid i respektive hälsotillstånd i TLV:s scenarioanalyser

Uppgifterna i figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets-och sekretesslagen (2009:400).