

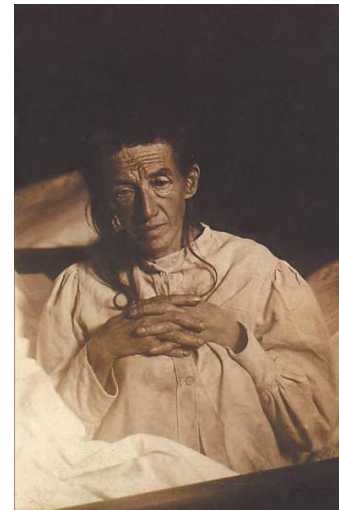
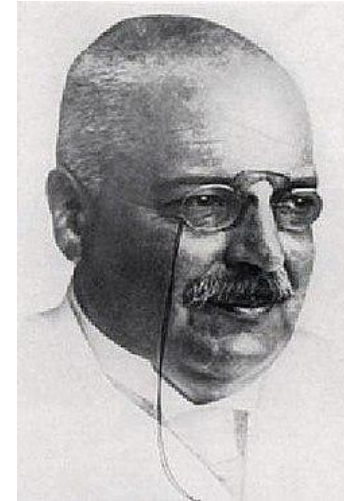
Antikroppsbehandling

Demensdag 250918

Ulrika Edström
informationsläkare/ specialist i Geriatrik, överläkare
Region Västernorrland

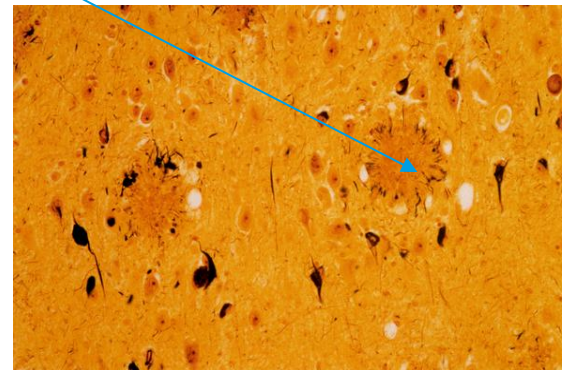
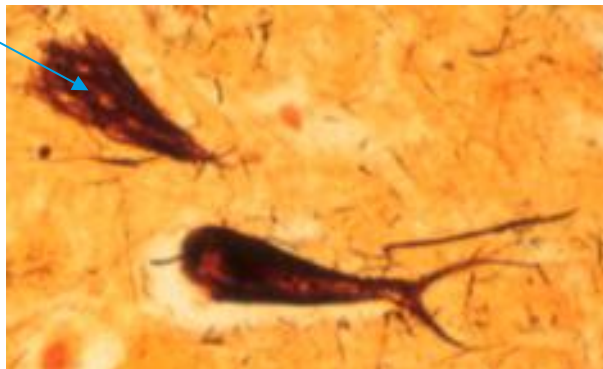
Introduktion Alzheimers sjukdom

- Beskrivs 1906 av tysk psykiater och psykolog Alois Alzheimer
- 51 årig kvinna Aguste Dieter psykiatriska och minnessvårigheter
- Obduktion visade hjärnförändringar *plack* och *tangles*



Alzheimersjukdom

- Vanligaste kognitiva sjukdomen (50-60%)
- Förekomst ökar med högre ålder
- Första symtom typiskt **episodiskt närminne**. Senare försämring av; språk, praktisk förmåga, orientering, abstrakt tänkande, visuo-spatial och exekutiv förmåga
- **Tangels-** hyperfosforylerat Tau protein. **Plack-** aggregering av olösligt Beta Amyloid



Amyloid hypotesen

- Onormal produktion av svårlöslig 42 aminosyror lång kedja/ peptid – **Beta amyloid**- toxisk och fälls ut i **plack** mellan nervceller i hjärnan
- Orsaken är okänd i de flesta fallen utom vid vissa ärftliga former

Nya antikroppsbehandlingar

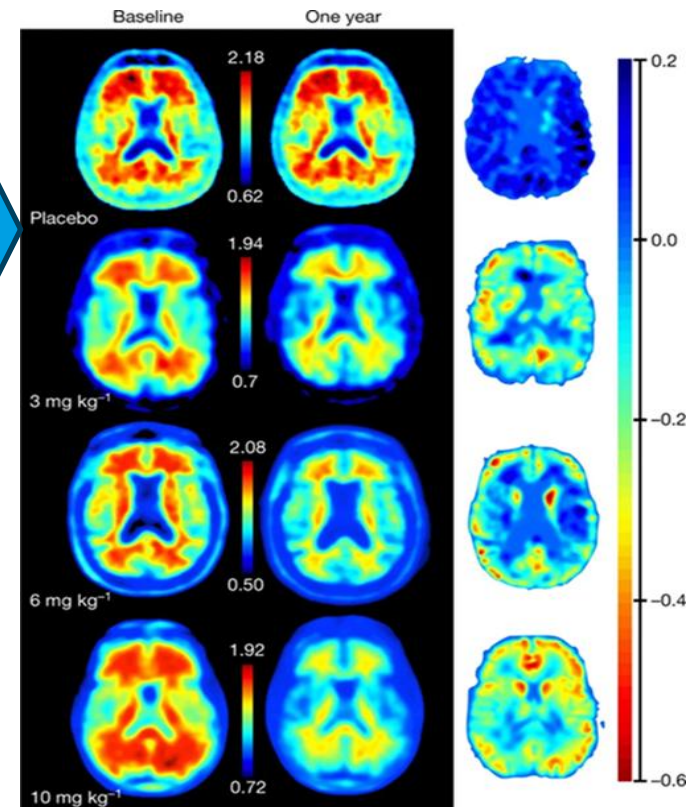
Aducanumab 2021(Biogen/Eisai), **Lecanemab** 2023(Biogen/Eisai/BioArctic) och **Donanemab** 2024 (Lilly) bland de första– finns flera..

- **Aducanumab (Aduhelm)** är villkorat godkänt i USA men ej i EU, och har inte visat lika övertygande effekt som Lecanemab och Donanemab
- **Donanemab (Kisunla)** godkänt i USA, processen startad i EU
- **Lecanemab (Leqembi)** godkänt i USA och godkänt i EU

Nya antikroppsbehandlingar

- Biologiska läkemedel – monoklonala antikroppar – infusioner (varannan vecka för Lecanemab, var 4:e för Donanemab)
- Aducanumab- Aduhelm och Donanemab-Kisunla har framförallt affinitet för amyloida plack, Lecanemab- Leqembi för protofibriller

Samtliga dessa är effektiva för att minska mängden amyloida plack i hjärnan



Utredning före behandling- Vem ska få behandling?

- Amyloid positiv Alzheimers sjukdom eller MCI-AD -> Utredning med likvor eller amyloid-PET kommer krävas
- Sannolikt bör behandlingen ges tidigt i förloppet
- Basal demensutredning
- MCI eller mild demens – MMSE över 22?
- Ej APOE4-homozygot – genetisk testning (t.ex. PCR, EDTA-plasma) pga mer ARIA
- Ej cerebral amyloid angiopati – MR hjärna före start
- Screening vid **Hälsocentral**
- Fördjupad utredning **Minnesmottagning**
- Tillgång till **MR-hjärna, amyloid-PET** etc

Effekt kognition ADL

- Lecanemab och donanemab konsistenta och signifikanta effekter i storleksordningen **35% minskning av försämringstakt över 18 månader.**
- D.v.s. en förväntad försämring om **2** poäng på MMSE över 18 månader jämfört med **3** poäng utan behandling.
- ”Detta är en kliniskt mycket liten effekt som är kanske hälften av effekten av kolinesterashämmare”

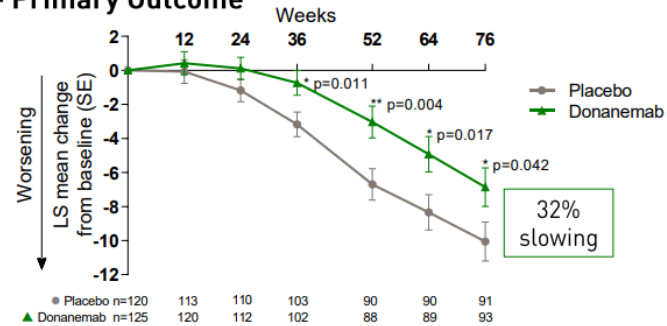
DONANEMAB

TRAILBLAZER-ALZ RESULTS CONSISTENT ACROSS ENDPOINTS

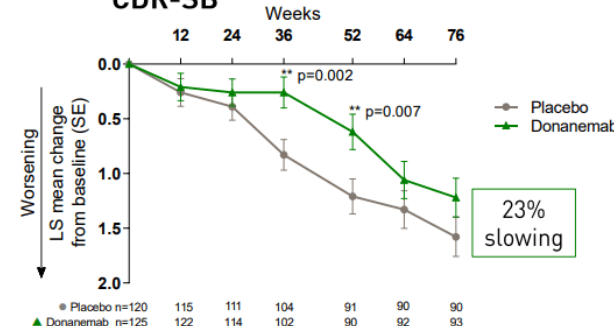
CONSISTENT EFFECTS OBSERVED ON iADRS, CDR-SB, ADAS-COG13, ADCS-iADL, AND MMSE



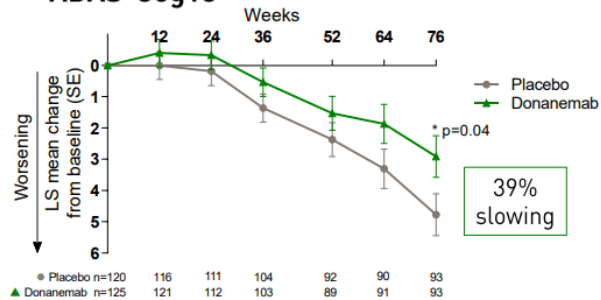
iADRS – Primary Outcome



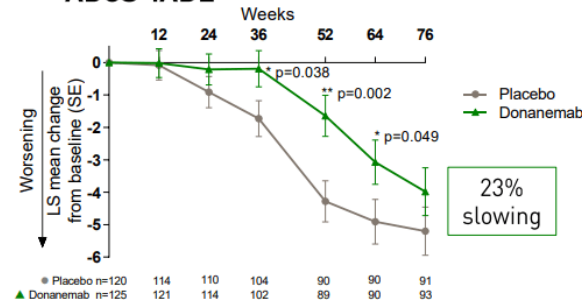
CDR-SB



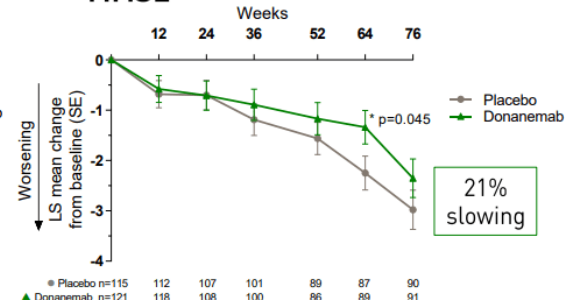
ADAS-Cog13



ADCS-iADL



MMSE



ADAS-Cog₁₃ = Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale; ADCS-iADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living Inventory; CDR-SB = Clinical Dementia Rating Scale; iADRS = Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; LS = Least Squares; n = number of patients; MMSE = Mini-Mental State Examination; SE = Standard Error
 Note: This trial was not powered to hit on multiple endpoints

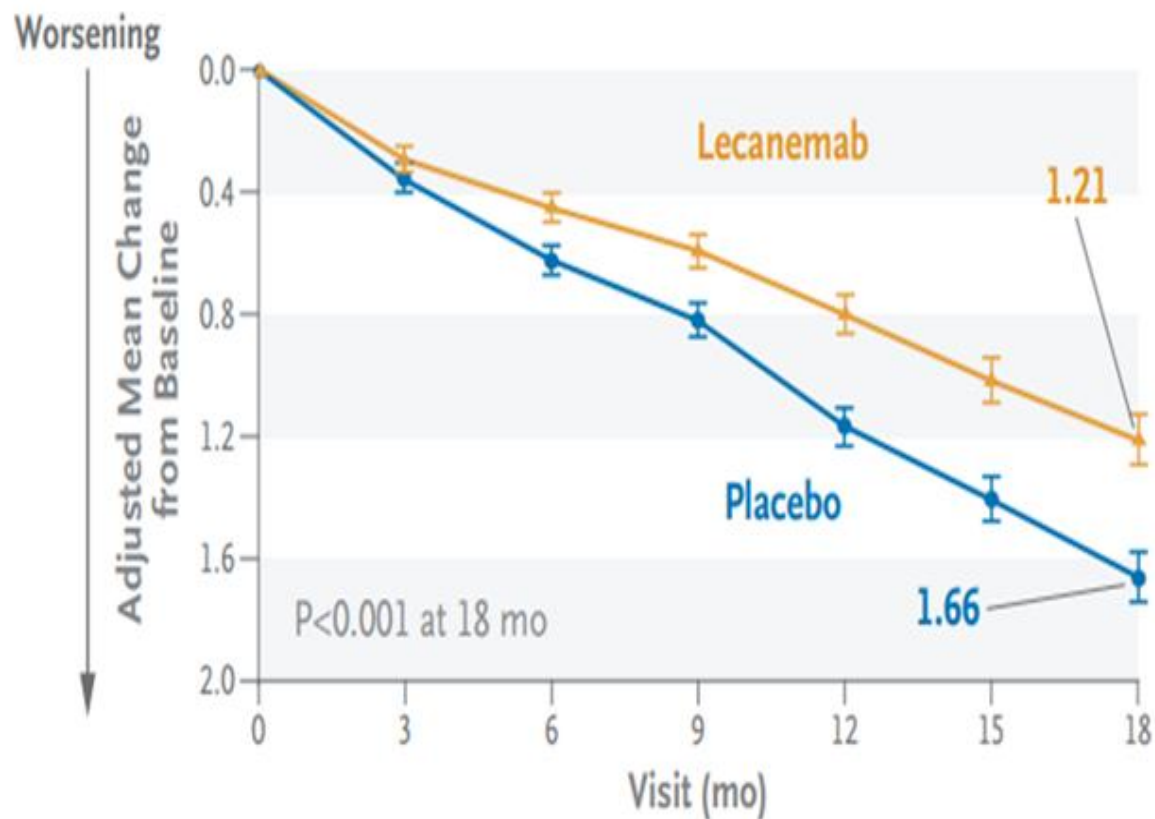
Not for promotional use

2021 AD/PD UPDATE

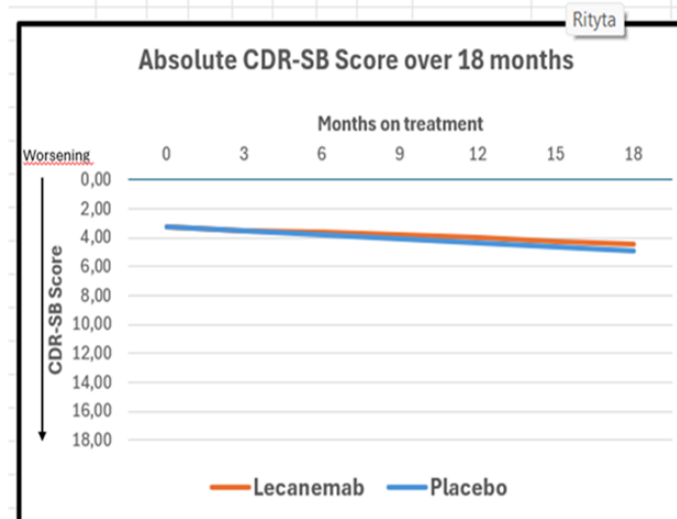
16

Change in CDR-SB Score (Range 0–18)

Difference in least-squares mean change, -0.45 (95% CI, -0.67 to -0.23)



CDR-SB Score:		
Mån	Lecanemab	Placebo
0	3,20	3,20
3	3,50	3,55
6	3,65	3,83
9	3,80	4,03
12	4,00	4,37
15	4,22	4,60
18	4,41	4,86



Biverkningar och risker

ARIA = amyloid-related imaging abnormalities

Ödem (ARIA-E) & mikrobldningar (ARIA-H)

Dosberoende sannolikt

MR hjärna under behandlingen (3 uppföljningar med MR hjärna första halvåret)

APOE4-homozygoter har högre ARIA, E4/E4 är riskgen- 10-15 ggr ökad risk AD..

CAA – cerebral amyloid angiopati behöver uteslutas

Behandling pågående med antikoagulantia? Trombocythämmare?

Om behov av trombolys uppstår, måste man avstå om man behandlas med dessa?

Hur länge behöver behandlingen fortgå?

- Sannolikt avslutas när patienten försämrats till måttlig grad av kognitiv svikt, vad motsvarar det i kliniken?
- ”Det saknas egentligen möjligheter att utifrån kliniskt svar avgöra vilka som har effekt eller ej, då effekten är så pass liten”

Kostnad

- Inte klart ännu- inte förhandlade med TLV(tandvårds och läkemedelsförmånsverket)
- Lecanemab- 26 500 USD/patient och år i USA (248.305kr kurs 11sept 2025)
- 1.2% av populationen har indikation i Sverige..? $10.57 \text{ miljoner} \times 0.012 = 126.840$
- Ca **32 miljarder** enbart läkemedel

- ...Kostnad alla läkemedel i RVN ca 1.6 miljarder
- Dessutom kostnad för utredning (screening, amyloid-PET, likvor diagnostik osv), mottagning för infusioner, uppföljning med MR hjärna

Kostnadseffektivitet

- TLV (tandvårds och läkemedelsförmånsverket) räknar på vad den visade effekten motsvarar i QALY – kvalitetsjusterade livs år respektive vad kostnaden kommer vara
- Behandlingen innebär sannolikt att man vinner **några månader (4-6?) i tidig fas** av Alzheimers sjukdom där livskvaliteten antas vara högre
- Detta får sedan vägas mot kostnaden (och ytterst prioriteras i relation till alla andra behandlingar) sjukvårdens resurser inte obegränsade
- I Storbritannien godkändes Lecanemab men subventionerades ej

Risk och nytta..

För individen måste man värdera om

- risken för biverkningar
- besväret att få infusionerna varannan vecka
- de extra undersökningarna mm är värt
- Annat, tex inte kunna få trombolys vid stroke..

Subkutan administration

- Subkutan beredning av Lecanemab är på gång- förändrar kostnads-nyttokalkylen
- ..Men många andra aspekter inklusive t.ex. MR-uppföljning, utredning innan behandling etc blir ju ändå desamma

Nya antikroppsbehandlingar- var är frågan?

- **EMAs** (European Medicines Agency—Europeiska läkemedelsverket) bedömning bygger på balansen mellan risk och nytta
- Processen där **TLV** (tandvårds och läkemedelsförmånsverket) och **NT-rådet** (nya terapier— expertgrupp med representanter från Sveriges regioner) kommer besluta om eventuell subvention har nu påbörjats, kommer sannolikt att slutföras under året/ årsskiftet
- **TLV** bedömer om kostnaden motsvarar nyttan olika överväganden, beräknas vara färdig i november
- Rapporteras i media att förhandlingar pågår med läkemedelsföretag. Det stämmer inte
- NT-rådet inväntar TLV:s hälsoekonomiska värdering innan ett förhandlingsuppdrag kan utfärdas