



Adukanumab vid Alzheimers sjukdom

Tidig bedömningsrapport 2021-03-29

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Adukanumab
Nyhetsbeskrivning	Ny substans. Adukanumab kan bli det första läkemedlet som får marknadsföras med påståendet om att det motverkar framskridandet av Alzheimers sjukdom (AD) genom att reducera sjukdomstypiska ansamlingar av amyloid (plaques) i hjärnan. Det finns en förhoppning om att adukanumab bättre än befintliga behandlingar bromsar försämringen av kognitiv funktion och förbättrar patienternas självständighet och livskvalitet.
Klassificering	ATC-kod: N06D Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	Biogen och Eisai, Co., Ltd. (Tokyo, Japan). Biogen och Eisai har samarbetat för att utveckla och lansera adukanumab. Biogen väntas marknadsföra adukanumab i Sverige.
Indikation, förväntad	Mild AD eller lindrig kognitiv störning (MCI, mild cognitive impairment) vid konstaterad cerebral amyloidpatologi. Utifrån inklusionskriterierna i fas-3-studierna skulle även poängtal på mellan 24 och 30 vid MMSE ¹ , och 0,5 i CDR ² kunna ingå i indikationen [1]. ¹ Mini-Mental State Examination, graderar kognitiv funktion på en skala från 0 (sämst) till 30 (frisk). ² Clinical Dementia Rating, graderar symtombörd avseende kognition och aktiviteter i dagligt liv (ADL) på en femstegsskala (0 = ingen, 0,5 = ytterst mild/tveksam, 1 = mild, 2 = moderat, 3 = svår reduktion).
Verkningsmekanism	Adukanumab är en antikropp som fäster på lösliga och olösliga former av aggregerad beta-amyloid, inklusive oligomerer, protofibriller och fibriller. Detta initierar en aktivering av mikroglia-celler i hjärnan och på så vis accelererar nedbrytningen av beta-amyloid, den konstituerande beståndsdel av sjukdomstypiska Alzheimer-plaques. En central fråga i pågående diskussioner är om adukanumabs plaque-rensande effekt leder till kännbara förbättringar i patienternas kognitiva funktion och autonomi [2].
Dosering, förväntad	Månatliga intravenösa infusioner av upp till 10 mg/kg (enligt studierna PRIME, EMERGE och ENGAGE). Nedbrytning av plaques har visats tillta med ökande infusionsdos, åtminstone i dosspektret upp till 10 mg/kg per infusion. Behandlingsduration har inte specificerats; i fas-3-studierna var målsättningen 1,8 år.
Administreringsätt	Då adukanumab ges intravenöst, kommer doseringarna sannolikt skötas av vårdpersonal.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020-10-21. Tidpunkt för förväntat godkännande i EU: 2021 Q3/Q4. (Beslut från FDA väntas 2021-Q2.) Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Var? -



Berörd vårdverksamhet	Äldre-psykiatriska mottagningar, demensmottagningar, primärvården.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	<p>Priserna för adukanumab är för närvarande inte kända. Nyregistrerade biologiska läkemedel mot sjukdomar utan effektiv behandling brukar betinga ett högt pris.</p> <p>Idag tillgänglig läkemedelsbehandling vid AD syftar dels till att stödja kognitiva funktioner med hjälp av (generiska) kolinesterashämmare eller memantin, dels till att använda (generiska) CNS-läkemedel för att behandla medföljande beteendemässiga och psykiska symtom. Kostnaderna för båda delarna varierar mellan individer och över tid men är av ringa betydelse i förhållande till de totala kostnaderna som uppstår för vård, omsorg och insatser som får bäras av patienternas sociala omgivning.</p> <p>De data som finns med avseende på adukanumabs kliniska effekt (se nedan) tyder inte på att en introduktion av adukanumab på ett kännbart sätt skulle minska behovet av att behandla beteendemässiga och psykiska symtom vid AD. Det går heller inte att utesluta att en del patienter under en period ändå kommer att förskrivas kolinesterashämmare eller memantin.</p>
Annan påverkan	<p>Beroende på hur indikationen formuleras i produktresumén kan ytterligare resurser behövas för kompletterande utredningar av patienter som söker vård med mild kognitiv påverkan eller som har fastställd demens. Detta kan omfatta utökad neuropsykologisk diagnostik eller undersökningar för att fastställa förekomst av amyloid i hjärnan genom exempelvis blodanalyser, likvoranalyser och avancerad bilddiagnostik, som PET (positronemissionstomografi). Även regelmässig uppföljning av behandlingar med sådana metoder kan bli aktuell, beroende på hur riktlinjerna utformas.</p> <p>Lanseringen av en AD-behandling som förväntas bromsa sjukdomens biologiska förlopp utlöser sannolikt en kraftig efterfrågan om att få bli utredd och behandlad, både från människor med milda kognitiva symtom oavsett orsak och patienter i olika stadier av AD.</p> <p>Utökade personella resurser kommer också att behövas inom primärvården eller på specialiserade mottagningar för att organisera, implementera och kvalitetssäkra berörda patienters månatliga intravenösa infusioner av adukanumab.</p>
Sjukdomen	
Förekomst	AD är en folksjukdom i högre ålder, men enbart en viss andel av patienterna med fastställd diagnos – vars storlek beror på hur indikationen slutligen kommer att formuleras – ingår i målgruppen för adukanumab. Å andra sidan inkluderar den av Biogen/Eisai aviserade indikationen även personer utan klinisk demensdiagnos (men med amyloidansamlingar och lindrig kognitiv störning). I företagets fas-3-



	<p>studier tillhörde ungefär fyra av fem deltagare den sistnämnda kategorin; enbart en av fem hade AD.</p> <p>Biogen/Eisai utgår ifrån att det i dagsläget finns 12 000 personer i Sverige som skulle vara aktuella för behandling med adukanumab.</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>AD är stadigt progredierande och kan utöver kognitiv försämring och autonomiförlust leda till besvärliga beteendemässiga och psykiska symptom – till exempel apati, agitation, ångest, hallucinationer, vanföreställningar, motorisk eller verbal hyperaktivitet och aggressivitet. Dessa kan vara belastande för individen, familjen och vårdpersonalen. Somatiska komplikationer är vanligare bland patienter med AD, speciellt i de senare stadierna, och mortaliteten är ökad [3].</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Se Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom, Socialstyrelsen, 2017.</p> <p>Omhändertagande vid AD består i första hand i organiserade stödåtgärder och personcentrerad omvårdnad samt anpassningar av patienternas levnadsmiljö. Läkemedelsbehandling med kolinesterashämmare rekommenderas vid mild till måttlig AD, behandling med memantin vid måttlig till svår sjukdom. Dessa läkemedel kan påverka symtom och möjligen fördröja sjukdomsförloppet under en tid. Beteendemässiga och psykiska symtom kan ofta lindras genom lämpliga omvårdnadsåtgärder och i andra hand genom psykiatrisk läkemedelsbehandling [4].</p> <p>Kolinesterashämmare och memantin rekommenderas i allmänhet inte vid mild kognitiv svikt utan demensdiagnos.</p>

Vetenskaplig dokumentation			
	Studie 1 EMERGE [1], NCT02484547 (CT.gov) 2015-000967-15 (EudraCT) 221AD302 (Sponsor)	Studie 2 ENGAGE [1], NCT02477800 (CT.gov), 2015-000966-72 (EudraCT) 221AD301 (Sponsor)	Studie 3 PRIME [5] NCT01677572 (CT.gov) 2012-000349-10 (EudraCT) 221AD103 (Sponsor)
Typ av studie	Fas-3-multicenterstudie, placebokontrollerad, randomiserad, dubbelmaskerad	Fas-3-multicenterstudie, placebokontrollerad, randomiserad, dubbelmaskerad	Fas-1b, placebokontrollerad, randomiserad, dubbelmaskerad
Status	Avslutad i förtid efter att datamonitoreringskommittén bedömde att studien troligen inte kommer att visa effekt. Nedan återges deskriptiv statistik som baseras på ett av sponsorn selekterat urval av data.		Avslutad i förtid. Randomiserad delstudie avslutades dock som planerat.
Antal patienter	548 (placebo) + 543 (låg dos) + 547 (hög dos), kring 71 år, 51 procent kvinnor. Knappt över 80 procent med MCI (och amyloidpatologi) och knappt under 20 procent med mild AS.	545 (placebo) + 547 (låg dos) + 555 (hög dos), kring 70 år, 52 procent kvinnor. Cirka 80 procent med MCI (och amyloidpatologi) och 20 procent med mild AS.	40 (placebo) + 31 (1 mg/kg) + 32 (3 mg/kg) + 30 (6 mg/kg) + 32 (10 mg/kg), kring 73 år, hälften kvinnor. Cirka 41 procent med prodromal och 59 procent med mild AS (se nästa ruta).
Patientpopulation Inklusion, urval	Patienter med MCI och Alzheimer-patologi eller mild AS, objektiverad kognitiv påverkan, PET-konstaterad amyloid.		Patienter med PET-konstaterad amyloid och antingen prodromal AS (MMSE minst 24 och högst 30, subjektivt försämrat minne, CDR 0.5, frånvaro av väsentlig påverkan av andra kognitiva funktioner, frånvaro av demens) eller mild AS (MMSE minst 20 och högst 26, CDR-Global Score 0.5 eller 1.0, diagnos av sannolik AS).
Exklusion, urval	Andra (bidragande) orsaker till kognitiv försämring, kliniskt betydelsefulla psykiatriska eller medicinska åkommor eller riskfaktorer, instabil medicinering, kontraindikationer mot MRI eller PET.		
Interventions-behandling	Intravenösa infusioner av adukanumab var fjärde vecka över 1,8 år. Dosering per infusionstillfälle inom de 3 dosgrupperna (placebo, "låg dos" upp till 3 mg/kg och "hög dos" upp till 10 mg/kg) beroende på patientens genetiska status och datum för första behandlingen.		Månadsvisa intravenösa infusioner av adukanumab under 1 år. Fem dosgrupper med 0 (placebo), 1, 3, 6 respektive 10 mg/kg per infusion.
Jämförelsearm /-ar	Intravenösa placeboinfusioner var fjärde vecka under 1,8 år.		Intravenösa placeboinfusioner var fjärde vecka under 1 år.



<p>Resultat Primär utfallsvariabel</p>	<p>CDR-SB (Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes, gradering från 0 = frisk till 18 = allvarligast)</p> <p>Punktskattningar av förändringar i CDR-SB mellan vecka 0 och vecka 78 (värden i vecka 0 i parenteser) [1]:</p> <table border="0"> <tr> <td>Placebo +1,74 (från 2,47)</td> <td>Placebo +1,56 (från 2,40)</td> </tr> <tr> <td>Lågdos +1,47 (från 2,46)</td> <td>Lågdos +1,38 (från 2,43)</td> </tr> <tr> <td>Högdos +1,35 (från 2,51)</td> <td>Högdos +1,59 (från 2,40)</td> </tr> </table> <p>Se Kommentarer avseende signifikantestning av skillnaderna mellan behandlingsutfallen.</p> <p>Se Kommentarer avseende signifikantestning av skillnaderna mellan behandlingsutfallen.</p>	Placebo +1,74 (från 2,47)	Placebo +1,56 (från 2,40)	Lågdos +1,47 (från 2,46)	Lågdos +1,38 (från 2,43)	Högdos +1,35 (från 2,51)	Högdos +1,59 (från 2,40)	<p>CDR-SB, i denna studie betraktat som explorativ variabel. Punktskattningar av CDR-SB-förändring mellan vecka 0 (i parenteser) och vecka 54 [6]:</p> <table border="0"> <tr> <td>Placebo +1,87 (från 2,66)</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg +1,72 (från 3,40)</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg +1,37 (från 3,50)</td> </tr> <tr> <td>6 mg/kg +1,11 (från 3,32)</td> </tr> <tr> <td>10 mg/kg +0,63 (från 3,14)</td> </tr> </table> <p>Observerat samband mellan dos och minskad försämring av CDR-SB statistiskt säkerställt genom multipel regression.</p>	Placebo +1,87 (från 2,66)	1 mg/kg +1,72 (från 3,40)	3 mg/kg +1,37 (från 3,50)	6 mg/kg +1,11 (från 3,32)	10 mg/kg +0,63 (från 3,14)																		
Placebo +1,74 (från 2,47)	Placebo +1,56 (från 2,40)																														
Lågdos +1,47 (från 2,46)	Lågdos +1,38 (från 2,43)																														
Högdos +1,35 (från 2,51)	Högdos +1,59 (från 2,40)																														
Placebo +1,87 (från 2,66)																															
1 mg/kg +1,72 (från 3,40)																															
3 mg/kg +1,37 (från 3,50)																															
6 mg/kg +1,11 (från 3,32)																															
10 mg/kg +0,63 (från 3,14)																															
<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p>Biogen presenterar förändringar mellan veckorna 0 och 78 i bland annat följande kliniska utfallsmått: MMSE (se ovan), ADAS-Cog 13 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale - 13 items; gradering från 0 = bäst till 85 = sämst funktion), ADCS-ADL-MCI (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory - Mild Cognitive Impairment version; gradering från 0 = sämst till 53 = bäst funktion) [1].</p> <table border="0"> <tr> <td>MMSE:</td> <td>MMSE:</td> </tr> <tr> <td>Placebo -3,3 (från 26,4)</td> <td>Placebo -3,5 (från 26,4)</td> </tr> <tr> <td>Lågdos -3,3 (från 26,3)</td> <td>Lågdos -3,3 (från 26,4)</td> </tr> <tr> <td>Högdos -2,7 (från 26,3)</td> <td>Högdos -3,6 (från 26,4)</td> </tr> <tr> <td>ADAS-Cog 13:</td> <td>ADAS-Cog 13:</td> </tr> <tr> <td>Placebo +5,16 (från 21,9)</td> <td>Placebo +5,14 (från 22,5)</td> </tr> <tr> <td>Lågdos +4,46 (från 22,5)</td> <td>Lågdos +4,56 (från 22,5)</td> </tr> <tr> <td>Högdos +3,76 (från 22,2)</td> <td>Högdos +4,56 (från 22,4)</td> </tr> <tr> <td>ADCS-ADL-MCI:</td> <td>ADCS-ADL-MCI:</td> </tr> <tr> <td>Placebo -4,3 (från 42,6)</td> <td>Placebo -3,8 (från 43,0)</td> </tr> <tr> <td>Lågdos -3,5 (från 42,8)</td> <td>Lågdos -3,1 (från 42,9)</td> </tr> <tr> <td>Högdos -2,5 (från 42,5)</td> <td>Högdos -3,1 (från 42,9)</td> </tr> </table> <p>Se Kommentarer avseende signifikantestning av skillnaderna mellan behandlingsutfallen.</p> <p>Se Kommentarer avseende signifikantestning av skillnaderna mellan behandlingsutfallen.</p>	MMSE:	MMSE:	Placebo -3,3 (från 26,4)	Placebo -3,5 (från 26,4)	Lågdos -3,3 (från 26,3)	Lågdos -3,3 (från 26,4)	Högdos -2,7 (från 26,3)	Högdos -3,6 (från 26,4)	ADAS-Cog 13:	ADAS-Cog 13:	Placebo +5,16 (från 21,9)	Placebo +5,14 (från 22,5)	Lågdos +4,46 (från 22,5)	Lågdos +4,56 (från 22,5)	Högdos +3,76 (från 22,2)	Högdos +4,56 (från 22,4)	ADCS-ADL-MCI:	ADCS-ADL-MCI:	Placebo -4,3 (från 42,6)	Placebo -3,8 (från 43,0)	Lågdos -3,5 (från 42,8)	Lågdos -3,1 (från 42,9)	Högdos -2,5 (från 42,5)	Högdos -3,1 (från 42,9)	<p>MMSE [6]:</p> <table border="0"> <tr> <td>Placebo -2,81 (från 24,7)</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg -2,18 (från 23,6)</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg -0,70 (från 23,2)</td> </tr> <tr> <td>6 mg/kg -1,96 (från 24,4)</td> </tr> <tr> <td>10 mg/kg -0,56 (från 24,8)</td> </tr> </table>	Placebo -2,81 (från 24,7)	1 mg/kg -2,18 (från 23,6)	3 mg/kg -0,70 (från 23,2)	6 mg/kg -1,96 (från 24,4)	10 mg/kg -0,56 (från 24,8)
MMSE:	MMSE:																														
Placebo -3,3 (från 26,4)	Placebo -3,5 (från 26,4)																														
Lågdos -3,3 (från 26,3)	Lågdos -3,3 (från 26,4)																														
Högdos -2,7 (från 26,3)	Högdos -3,6 (från 26,4)																														
ADAS-Cog 13:	ADAS-Cog 13:																														
Placebo +5,16 (från 21,9)	Placebo +5,14 (från 22,5)																														
Lågdos +4,46 (från 22,5)	Lågdos +4,56 (från 22,5)																														
Högdos +3,76 (från 22,2)	Högdos +4,56 (från 22,4)																														
ADCS-ADL-MCI:	ADCS-ADL-MCI:																														
Placebo -4,3 (från 42,6)	Placebo -3,8 (från 43,0)																														
Lågdos -3,5 (från 42,8)	Lågdos -3,1 (från 42,9)																														
Högdos -2,5 (från 42,5)	Högdos -3,1 (från 42,9)																														
Placebo -2,81 (från 24,7)																															
1 mg/kg -2,18 (från 23,6)																															
3 mg/kg -0,70 (från 23,2)																															
6 mg/kg -1,96 (från 24,4)																															
10 mg/kg -0,56 (från 24,8)																															
	<p>PET-verifierad nedbrytning av amyloidansamlingar, uppmätt genom PET-SUVR (standardized uptake value ratio) [1]:</p> <table border="0"> <tr> <td>PET-SUVR:</td> <td>PET-SUVR:</td> </tr> <tr> <td>Placebo +0.019 (från 1,37)</td> <td>Placebo -0.005 (från 1,38)</td> </tr> <tr> <td>Lågdos -0,165 (från 1,39)</td> <td>Lågdos -0,168 (från 1,39)</td> </tr> <tr> <td>Högdos -0,272 (från 1,38)</td> <td>Högdos -0,238 (från 1,41)</td> </tr> </table> <p>Skillnaderna i minskningen av PET-SUVR till vecka 78 mellan lågdosbehandling och placebo och mellan högdosbehandling och placebo är statistiskt säkerställda. Skattningsbias kan ändå inte uteslutas, då subgrupperna i vilka PET-SUVR uppmättes avtog kraftigt under uppföljningstiden (EMERGE: från n = 157 + 157 +</p>	PET-SUVR:	PET-SUVR:	Placebo +0.019 (från 1,37)	Placebo -0.005 (från 1,38)	Lågdos -0,165 (från 1,39)	Lågdos -0,168 (från 1,39)	Högdos -0,272 (från 1,38)	Högdos -0,238 (från 1,41)	<p>PET-SUVR (vecka 54) [6]:</p> <table border="0"> <tr> <td>Placebo +0,003 (från 1,44)</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg -0,005 (från 1,44)</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg -0,135 (från 1,46)</td> </tr> <tr> <td>6 mg/kg -0,210 (från 1,43)</td> </tr> <tr> <td>10 mg/kg -0,268 (från 1,44)</td> </tr> </table>	Placebo +0,003 (från 1,44)	1 mg/kg -0,005 (från 1,44)	3 mg/kg -0,135 (från 1,46)	6 mg/kg -0,210 (från 1,43)	10 mg/kg -0,268 (från 1,44)																
PET-SUVR:	PET-SUVR:																														
Placebo +0.019 (från 1,37)	Placebo -0.005 (från 1,38)																														
Lågdos -0,165 (från 1,39)	Lågdos -0,168 (från 1,39)																														
Högdos -0,272 (från 1,38)	Högdos -0,238 (från 1,41)																														
Placebo +0,003 (från 1,44)																															
1 mg/kg -0,005 (från 1,44)																															
3 mg/kg -0,135 (från 1,46)																															
6 mg/kg -0,210 (från 1,43)																															
10 mg/kg -0,268 (från 1,44)																															



	171 vecka 0 till n = 74 + 79 + 87 vecka 78; ENGAGE: från n = 203 + 198 + 181 vecka 0 till n = 104 + 116 + 97 vecka 78) [1]																			
Säkerhet	Fokus ligger bland annat på ARIA (amyloid-related imaging abnormalities), t.ex. ARIA-E (ödem) och ARIA-H (småblödningar och ytlig sideros eller blödningar med diameter mindre än 1 cm). ARIA antas uppstå i samband med den immunologiska amyloidnedbrytningen som utlöses av adukanumab; dosberoende antas. Betydelsen av ARIA för patienten är inte fullständigt klarlagd; dessa förändringar har observerats med eller utan kliniska symtom. Data från [1].	Av 165 randomiserade patienter avslutade 125 ett års behandling. 20 av de 40 bortfallna patienterna hade avslutat behandlingen p.g.a. biverkningar [6].																		
	<table border="0"> <tr> <td>Procent patienter med ARIA-E</td> <td>Procent patienter med ARIA-E</td> <td>Procent patienter med ARIA-E</td> </tr> <tr> <td>Placebo 2,2</td> <td>Placebo 3,0</td> <td>Placebo 0</td> </tr> <tr> <td>Lågdos 26,1</td> <td>Lågdos 25,6</td> <td>1 mg/kg 3</td> </tr> <tr> <td>Högdos 34,4</td> <td>Högdos 35,7</td> <td>3 mg/kg 6</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>6 mg/kg 37</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>10 mg/kg 41</td> </tr> </table>	Procent patienter med ARIA-E	Procent patienter med ARIA-E	Procent patienter med ARIA-E	Placebo 2,2	Placebo 3,0	Placebo 0	Lågdos 26,1	Lågdos 25,6	1 mg/kg 3	Högdos 34,4	Högdos 35,7	3 mg/kg 6			6 mg/kg 37			10 mg/kg 41	
	Procent patienter med ARIA-E	Procent patienter med ARIA-E	Procent patienter med ARIA-E																	
	Placebo 2,2	Placebo 3,0	Placebo 0																	
Lågdos 26,1	Lågdos 25,6	1 mg/kg 3																		
Högdos 34,4	Högdos 35,7	3 mg/kg 6																		
		6 mg/kg 37																		
		10 mg/kg 41																		
<table border="0"> <tr> <td>Procent patienter med serious adverse event</td> <td>Procent patienter med serious adverse event</td> <td>Procent patienter med serious adverse event</td> </tr> <tr> <td>Placebo 14,1</td> <td>Placebo 12,8</td> <td>Placebo 38</td> </tr> <tr> <td>Lågdos 12,7</td> <td>Lågdos 13,0</td> <td>1 mg/kg 10</td> </tr> <tr> <td>Högdos 12,1</td> <td>Högdos 12,7</td> <td>3 mg/kg 13</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>6 mg/kg 13</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>10 mg/kg 38</td> </tr> </table>	Procent patienter med serious adverse event	Procent patienter med serious adverse event	Procent patienter med serious adverse event	Placebo 14,1	Placebo 12,8	Placebo 38	Lågdos 12,7	Lågdos 13,0	1 mg/kg 10	Högdos 12,1	Högdos 12,7	3 mg/kg 13			6 mg/kg 13			10 mg/kg 38		
Procent patienter med serious adverse event	Procent patienter med serious adverse event	Procent patienter med serious adverse event																		
Placebo 14,1	Placebo 12,8	Placebo 38																		
Lågdos 12,7	Lågdos 13,0	1 mg/kg 10																		
Högdos 12,1	Högdos 12,7	3 mg/kg 13																		
		6 mg/kg 13																		
		10 mg/kg 38																		
<table border="0"> <tr> <td>Procent patienter som avslutade behandlingen p.g.a. ARIA</td> <td>Procent patienter som avslutade behandlingen p.g.a. ARIA</td> <td>Procent patienter som avslutade behandlingen p.g.a. ARIA-E</td> </tr> <tr> <td>Placebo 0,2</td> <td>Placebo 1,1</td> <td>Placebo 0</td> </tr> <tr> <td>Lågdos 4,6</td> <td>Lågdos 4,9</td> <td>1 mg/kg 3</td> </tr> <tr> <td>Högdos 6,6</td> <td>Högdos 7,3</td> <td>3 mg/kg 0</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>6 mg/kg 10</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>10 mg/kg 25</td> </tr> </table>	Procent patienter som avslutade behandlingen p.g.a. ARIA	Procent patienter som avslutade behandlingen p.g.a. ARIA	Procent patienter som avslutade behandlingen p.g.a. ARIA-E	Placebo 0,2	Placebo 1,1	Placebo 0	Lågdos 4,6	Lågdos 4,9	1 mg/kg 3	Högdos 6,6	Högdos 7,3	3 mg/kg 0			6 mg/kg 10			10 mg/kg 25		
Procent patienter som avslutade behandlingen p.g.a. ARIA	Procent patienter som avslutade behandlingen p.g.a. ARIA	Procent patienter som avslutade behandlingen p.g.a. ARIA-E																		
Placebo 0,2	Placebo 1,1	Placebo 0																		
Lågdos 4,6	Lågdos 4,9	1 mg/kg 3																		
Högdos 6,6	Högdos 7,3	3 mg/kg 0																		
		6 mg/kg 10																		
		10 mg/kg 25																		
		<table border="0"> <tr> <td>Procent patienter med ARIA</td> </tr> <tr> <td>Placebo 5</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg 6</td> </tr> <tr> <td>3 mg/kg 13</td> </tr> <tr> <td>6 mg/kg 37</td> </tr> <tr> <td>10 mg/kg 47</td> </tr> </table>	Procent patienter med ARIA	Placebo 5	1 mg/kg 6	3 mg/kg 13	6 mg/kg 37	10 mg/kg 47												
Procent patienter med ARIA																				
Placebo 5																				
1 mg/kg 6																				
3 mg/kg 13																				
6 mg/kg 37																				
10 mg/kg 47																				
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<p>Tillgängliga data stödjer hypotesen att adukanumab kan accelerera nedbrytningen av amyloid i prekliniska och tidiga stadier av AD. Däremot saknas dokumentation som belägger att adukanumab på ett kännbart sätt bromsar sjukdomstypiska funktionella försämringar, minskar symtombördan, höjer livskvalitén eller på annat sätt förbättrar patienternas prognos.</p> <p>För närvarande saknas tillräckligt detaljerade, publicerade rapporter från fas-3-studierna EMERGE och ENGAGE; sponsorerna hänvisar istället till en offentliggjort Powerpoint-presentation, som dock ger en ofullständig beskrivning av studiemetodik och som saknar klara uppgifter om i förväg specificerade hypoteser. Statistiska kvantiteter avseende utfallen i de olika behandlingsgrupperna och inferensmått är svårtolkade utifrån</p>																			



	tillgänglig information, inte minst då presenterade resultat gäller varierande patienturval och analysmodeller.
Pipeline	
Andra läkemedel med indikationen	<p>Företagen Biogen och Eisai utvecklar även antikroppen lecanemab mot amyloid-beta-protofibriller och uppger att denna nått fram till fas 3. Morphosys och Roche testar för närvarande antikroppen gantenerumab mot beta-amyloid-komponenter i fas 3. Utvecklingen av antikroppen solanezumab, som binder till beta-amyloid-peptider i blodet, har tidigare avbrutits av företaget Eli Lilly, som dock senare återupptagit prövningarna med inriktning mot behandling av patienter med preklinisk AD. Företaget Archer Pharmaceuticals utvecklar en peroral kalciumantagonist, nilvadipin, som antas motverka plaquebildningen i hjärnan vid AD.</p> <p>Den regulatoriska tidslinjen för dessa substanser är osäker, men ansökan om godkänd marknadsföring av gantenerumab kan möjligen lämnas in till EMA och FDA under 2022.</p> <p>Det utvecklas ytterligare substanser för användning som läkemedel vid AD. Enbart en del av kandidaterna antas ha tidigare otestade verkningsmekanismer. Det är för närvarande osäkert att avse om dessa kommer att bli godkända inom EU och om de har potential att bli introducerade i klinisk praxis.</p>
Andra indikationer för läkemedlet	Inga aviserade eller publicerade.
Övrigt	
Prioriteringscentrum i Linköping har 2020 publicerat rapporten Sjukdomsmodifierande läkemedel mot Alzheimers sjukdom: etiska aspekter av prioriteringar och screening.	
Författare	
Holger Kraiczi, Klinisk farmakologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg	
Författaren har lämnat jävsdeklaration.	
Referenser	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Budd Haeberlein, S., et al., <i>EMERGE and ENGAGE Topline Results: Two Phase 3 Studies to Evaluate Aducanumab in Patients With Early Alzheimer's Disease</i>. 2019, Biogen, Cambridge, MA, USA: CTAD 2019, San Diego, CA, USA. https://investors.biogen.com/static-files/ddd45672-9c7e-4c99-8a06-3b557697c06f 2. Musiek, E.S. and J.C. Morris, <i>Possible Consequences of the Approval of a Disease-Modifying Therapy for Alzheimer Disease</i>. <i>JAMA Neurol</i>, 2020. 3. Mitchell, S.L., et al., <i>The clinical course of advanced dementia</i>. <i>N Engl J Med</i>, 2009. 361(16): p. 1529-38. 4. Socialstyrelsen, <i>Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom</i>. 2017. https://roi.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationella-riktlinjer-for-var-d-och-omsorg-vid-demenssjukdom/1 5. von Rosenstiel, P., et al., <i>Aducanumab 48-Month Analyses from PRIME, a Phase 1b Study in Patients with Early Alzheimer's Disease, in 11th Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD)</i>. 2018. https://investors.biogen.com/static-files/90eae2d3-532c-49c3-aa06-14a32b80d16a 	



6. Seignyn, J., et al., *The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease*. Nature, 2016. **537**(7618): p. 50-6.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.