



## Donanemab vid tidig Alzheimers sjukdom

Tidig bedömningsrapport 2024-05-07

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Donanemab <i>alias</i> LY3002813
Nyhetsbeskrivning	Ny antikropp mot amyloida plack vid alzheimers sjukdom.
Klassificering	ATC-kod: N06DX Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	Eli Lilly and Company
Indikation, förväntad	Tidig Alzheimers sjukdom (AD)
Verkningsmekanism	Donanemab är en immunglobulin G1 (IgG1)-antikropp riktad mot N-terminal pyroglutamat A $\beta$ epitop, som endast finns hos etablerade amyloida plack i hjärnan hos patienter med AD.
Dosering, förväntad	700 mg var fjärde vecka de första tre doserna, därefter 1400mg var fjärde vecka. Viss variation i dosering förekommer, se under "övrigt".
Administreringsätt	Intravenös infusion
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2023–08 Tidpunkt för förväntat godkännande: tidigast 2024–05 PRIME <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU <input type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> USA
Berörd vårdverksamhet	Demensmottagningar
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgift för donanemab saknas. För lekanemab, en antikropp med liknande indikation som är godkänd i USA anges årskostnaden 26 500 USD för en patient som väger 75 kg [1]. Med en växelkurs på 10,86 SEK/USD (2023-11-26) motsvarar det en årskostnad cirka 288 000 SEK.
Behov av specifik diagnostik	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Patienterna som inkluderades i fas II- och fas III studierna (se nedan) genomgick PET-analyser (amyloid-PET och tau-PET). Oklart om detta kommer appliceras i klinisk verksamhet.
Annan påverkan	Utöver den förmodat höga läkemedelskostnaden och behovet av sjukvårdspersonal för tillförsel av donanemab ökar behovet av utredningsresurser inför behandlingsstart. Dessutom tillkommer resurspåverkan för uppföljningen i form av upprepade MR-undersökningar och hanteringen av eventuella förändringar i hjärnan (ex ARIA-E, ARIA-H). Eventuellt kan det bli aktuellt att revidera behandlingsriktlinjerna.
Sjukdomen	
Förekomst	Cirka 130 000 – 150 000 personer har demenssjukdom i Sverige [2]. Det årliga insjuknandet i demenssjukdom uppgår till mellan 20 000 – 25 000 individer i Sverige [2]. Antalet förväntas öka under 2020-talet när den stora gruppen 1940-talister uppnår hög



	<p>ålder [2]. Cirka 60 procent av alla personer med demenssjukdom beräknas ha AD som också är den vanligaste formen av demenssjukdom [2].</p>
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	<p>Vid AD-demens uppvisar patienten kliniska symtom som minnesstörningar, problem med visuell spatial förmåga, språksvårigheter och nedsatt självständighet i dagliga aktiviteter (ADL). Vid mild AD-demens kan patienten klara sig med lättare insatser från hälso- och sjukvården samt socialtjänsten. Vid måttlig AD-demens behöver patienten stöd och hjälp för att klara av vardagliga sysslor och vid svår AD-demens krävs ständig tillsyn och hjälp med det mesta i ADL [2, 3].</p>
<b>Nuvarande behandling</b>	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer:</p> <p>Vården av personer med demenssjukdom baseras på ett multiprofessionellt, teambaserat arbetssätt, där olika former av stödinsatser och miljöanpassningar är centrala [2]. Det finns två typer av demensläkemedel, som dock inte brukar sättas in vid tidig demens. Kolinesterashämmare används för behandling av mild till måttlig AD och memantin är avsedd för måttlig till svår AD [2]. Beteendemässiga och psykiska symtom vid demens behandlas primärt med icke-farmakologiska metoder, men om effekten är otillräcklig kan antidepressiva eller ångestlindrande läkemedel övervägas [2].</p> <p><a href="https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2017-12-2.pdf">https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2017-12-2.pdf</a></p>

## Vetenskaplig dokumentation

	TRAILBLAZER-ALZ (NCT03367403) [4, 5]	TRAILBLAZER-ALZ-2 (NCT04437511) [6, 7]
<b>Typ av studie</b>	Fas II, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenterstudie	Fas III, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind multicenterstudie
<b>Status</b>	Avslutad	Avslutad
<b>Antal patienter</b>	272 (53,3% kvinnor)	1736 (57,4% kvinnor)
<b>Patientpopulation</b> Inklusion, urval	60 – 85 år Tidiga symtom på AD (lätt kognitiv störning) eller AD med mild demens Gradvis och progressiv förändring i minnesfunktionen $\geq$ 6 månader MMSE-poäng 20 – 28 Verifierad amyloidpatologi (amyloid SUVR $\geq$ 1,17 ekvivalent med $\geq$ 37 centiloider / F-florbetapir PET) Verifierad tau-patologi (F-flortaucipir PET)	60 – 85år Gradvis och progressiv förändring i minnesfunktionen $\geq$ 6 månader MMSE-poäng 20 – 28 Verifierad amyloidpatologi (amyloid SUVR $\geq$ 1.17 ekvivalent med $\geq$ 37 centiloider / F-florbetapir PET) Verifierad tau-patologi (F-flortaucipir PET)
Exklusion, urval	Historik av förlängt QT-syndrom. Behandling med en stabil dos av en acetylkolinesterashämmare (AChEI) och/eller memantin mindre än 2 månader före randomisering. Kontraindikation mot MRI Hög tau-patologi; Tau-SUVR > 1,46	Kontraindikation mot MRI eller PET-skanningar Aktuell behandling med immunoglobulin G (IgG)-terapi MRT som visar närvaro av ARIA-E, >4 cerebrala mikroblödningar, mer än 1 område av ytlig sideros, eventuell makroblödning eller allvarlig vitsubstanssjukdom vid screening.
<b>Interventions-behandling</b>	Donanemab 700 mg de tre första doserna givna var fjärde vecka oUtich därefter 1400 mg, var fjärde vecka i upp till 72 veckor. Dosjustering utifrån förekomst av ARIA-E på MR (se "Kommentar..." nedan)	Donanemab 700 mg de tre första doserna var fjärde vecka och därefter 1400 mg, var fjärde vecka i upp till 72 veckor. Dosjustering utifrån förekomst av ARIA-E på MR (se "Kommentar..." nedan)
<b>Jämförelsearm</b>	Placebo	Placebo
<b>Resultat</b> Primär utfallsvariabel	Det förelåg en statistiskt signifikant skillnad mellan donanemab och placebo avseende den primära utfallsvariabeln och det sekundära utfallsmåttet förändring av amyloidplack. Målet med studien var att visa att sjukdomsprogressionen (påvisat med iADRS) halveras jämfört med placebo. Detta mål nåddes inte.  <b>iADRS förändring från utgångsläget</b> (efter 76 veckor) (beräknat enligt lägsta kvadratmetoden; LSM) Donanemab: -6,86 Placebo: -10,06	Det förelåg en statistiskt signifikant skillnad mellan donanemab och placebo avseende den primära utfallsvariabeln och flera sekundära utfallsvariabler.  Man redovisar utfallet även för en subgrupp med låg/medelhög förekomst av tau.  <b>iADRS förändring från utgångsläget</b> (efter 76 veckor) <b>för samtliga patienter</b> (beräknat enligt lägsta kvadratmetoden; LSM) Donanemab: -10,19 (95% KI, -11,22 till -9,16); 104,1 vid studiestart Placebo: -13,11 (95% KI, -14,10 till -12,13); 103,6 vid studiestart Skillnad: 2,92 (95% KI, 1,51–4,33)

	<p>Skillnad: 3,20 (95% KI: 0,12 till 6,27) (låg och medelhög tau-patologi)</p>	<p><b>iADRS förändring från utgångsläget</b> (efter 76 veckor) <b>för subgruppen med låg eller medelhög tau-patologi</b> (beräknat enligt lägsta kvadratmetoden; LSM) Donanemab: -6,02 (95 % KI: -7,01 till -5,03); 105,7 vid studiestart Placebo: -9,27 (95% KI: -10,23 till -8,31); 105,5 vid studiestart Skillnad: 3,25 (95% KI: 1,88–4,62)</p>
<p>Sekundära utfallsvariabler (urval)</p>	<p><b>Skillnad mellan donanemab och placebogruppen avseende skattningsskalor</b> CDR-SB-poäng: -0,36 (95% KI: -0,83 till +0,12) ADAS-Cog<sub>13</sub>-poäng: -1,86 (95% KI: -3,63 till -0,09) NS# ADCS-iADL-poäng: 1,21 (95% KI: -0,77 till +3,20) MMSE-poäng: +0,64 (95% KI: -0,40 till +1,67)</p> <p><b>Förändring avseende amyloidplack</b> (bedömd med florbetapir PET) Donanemab: -84,13 centiloider Placebo: +0,93 centiloider Skillnad mellan donanemab och placebo: 85,06 (95% KI: -92,68 till -77,43)</p>	<p><b>Skillnad mellan donanemab och placebo avseende skattningsskalor (LSM) för samtliga patienter</b></p> <p>CDR-SB-poäng: -0,70 (95% KI: -0,95 till -0,45) ADAS-Cog 13-poäng: -1,33 (95% KI: -2,09 till -0,57) ADCS-iADL-poäng: 1,70 (95% KI: 0,84 till 2,57) MMSE-poäng: 0,48 (95% KI: 0,09 till 0,87)</p> <p><b>Förändring avseende amyloidplack</b> (bedömd med florbetapir PET) för samtliga patienter Donanemab: -87,0 centiloider (95% KI: -88,90 till -85,17) Placebo: -0,67 centiloider (95% KI: -2,45 till +1,11)</p>
<p><b>Säkerhet</b></p>	<p><b>Dödsfall</b> Donanemab: 0,8 % (1/131) Placebo: 1,6 % (2/125)</p> <p><b>Allvarliga biverkningar (SAE)</b> Donanemab: 17,6 % Placebo: 17,6 %</p>	<p><b>Dödsfall</b> Donanemab: 1,9 % Placebo: 1,1 %</p> <p><b>Andel patienter med allvarlig biverkning (SAE)</b> Donanemab: 17,4 % Placebo: 15,8 %</p>

	<p><b>Behandlingsavbrott på grund av biverkningar</b> Donanemab: 30,5% Placebo: 7,2 %</p> <p><b>ARIA-E (ödem) som biverkning</b> Donanemab: 26,7% Placebo: 0,8 %</p> <p><b>ARIA-H (blödning) som biverkning</b> Donanemab: 8,4% Placebo: 3,2%</p>	<p><b>Behandlingsavbrott på grund av biverkningar</b> Donanemab: 13,1 % Placebo: 4,3 %</p> <p><b>ARIA-E (ödem) som biverkning</b> Donanemab: 24,0 % Placebo: 1,9 %</p> <p><b>ARIA-H (blödning) som biverkning</b> Donanemab: 19,7 % Placebo: 7,4 %</p>
<p><b>ADAS-cog<sub>13</sub></b>: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (skala från 0 (bäst) till 85 (sämst), högre värden innebär större funktionsnedsättning); <b>ADCS-iADL</b>: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Instrumental Activities of Daily Living Inventory (skala från 0 (sämst) till 59 (bäst), lägre värden indikerar större funktionsnedsättning); <b>ARIA</b>=amyloid related imaging abnormalities; <b>iADRS</b>: Alzheimer's Disease Assessment Scale som är en linjär kombination av två komponenter: ADAS-Cog 13 och ADCS-iADL. <b>iADRS-skala</b>: (skala från 0 (sämst) till 144 (bäst), lägre värden innebär sämre kognitiv funktion och sämre förmåga att utföra daglig aktivitet). <b>CDR-SB</b>: Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes (skala från 0 till 18, högre värden innebär större funktionsnedsättning); <b>Centiloid</b>: standardiserat kvantitativt mått i amyloid PET; <b>LSM</b>: Lägsta kvadratmetoden (least square mean); <b>MMSE</b>: Mini-Mental State Examination (graderar kognitiv funktion på en skala från 0 (sämst) till 30 (frisk); <b>NS #</b>: icke statistiskt signifikant skillnad enligt den statistiska analysplanen, som förutsatte en signifikant skillnad avseende CDR-SB-poängen för att kunna bedöma ADAS-Cog13-poängen <b>SAE</b>: Serious adverse events; <b>SUVR</b>: Standard Uptake Value ratio (mätmetod för amyloid/tau i hjärnan)</p>		



**Kommentar till  
den vetenskapliga  
dokumentationen**

Betydelsen av tau-patologin för behandlingsutfallet av donanemab är oklart. I fas II-studien TRAILBLAZER-ALZ uteslöts studiedeltagare med för höga TAU-nivåer (Tau-SUVR > 1,46) då de ansågs för sjuka, medan fas III-studien TRAILBLAZER-ALZ-2 även inkluderade patienter med höga tau-nivåer. Men man redovisar resultat för samtliga patienter (oberoende av tau-patologi) och för en subgrupp med låg-medelhög tau-patologi, men inte för gruppen med hög-tau.

Doseringen av donanemab anpassades utifrån resultaten på MR i TRAILBLAZER-ALZ och TRAILBLAZER-ALZ-2: Vid tecken på ARIA-E efter de första tre doserna på 700 mg, så ökades inte dosen. Om amyloidplacknivån (bedömd med florbetapir PET vid 24 och 52 veckor) låg mellan 11 - 25 centiloider, sänktes dosen till 700 mg. Om amyloidplacknivån var mindre än 11 centiloider vid en undersökning eller mellan 11 - 25 centiloider vid två på varandra följande undersökningar, ersattes donanemab med placebo.

I redovisningen från studie TRAILBLAZER-ALZ listas även biverkningar som inträffade efter den dubbelblinda fasen och då var andelen patienter med ARIA-E 27,5 procent för donanemab jämfört med 0,8 procent med placebo. Andelen med ARIA-H var 30,5 procent med donanemab jämfört med 7,2 procent med placebo.

Förekomsten av ARIA-E och ARIA-H i TRAILBLAZER-ALZ-2 anges dels som biverkning (se ovan), dels separat som resultat av upprepade MR-undersökningar: Vid upprepade MR-undersökningar var förekomsten ARIA-E 24 procent med donanemab (6,1 % symptomatiska ARIA-E) och 2,1 procent med placebo (0,1 % symptomatiska ARIA-E). Förekomsten av ARIA-H vid upprepade MR-undersökningar var 31,4 procent med donanemab (mikroblödning 26,8%; yttlig sideros 15,7 %) och 13,6 procent med placebo (mikroblödning 12,5 %; yttlig sideros 3%).

## Pipeline

<b>Andra läkemedel med indikationen</b>	<p>Enligt databasen Citeline (2023-10-18) befinner sig följande preparat i pipeline i fas III för behandling av alzheimer sjukdom inom EU:</p> <p><b>ALZ-801</b> (valiltramiprosate) vid mild AD-demens hos homozygota bärare av APOE-ε4+ (Alzheon)</p> <p><b>Blarcamesin</b> en sigma-1 receptor-agonist för per oralt bruk (Anavex)</p> <p><b>E-2814</b> anti tau-antikropp (Esai)</p> <p><b>FNP122</b> oral form av edaravone (Treeway)</p> <p><b>Leuco-methylthioninium</b>, modifierat metylenblått ett per oralt preparat som hämmar aggregeringen av Tauprotein (TauRx Therapeutics)</p> <p><b>Masitinib</b> tyrosinkinashämmare (AB Science)</p> <p><b>Masupirdine</b> 5-HT<sub>6</sub> antagonist (Suven Life Sciences)</p> <p><b>Obicetarib</b> CETP-inhibitor (NewAmsterdamPharma)</p> <p><b>Traneurocin</b> neuroprotektivt agens (NeuroActiva)</p>
<b>Andra indikationer för läkemedlet</b>	För närvarande pågår inga kliniska studier på andra indikationer.

## Författare

Författarna har lämnat jävsdeklaration. Inga jäv bedöms föreligga.

Mehrnoush Khoshnevis  
ST-läkare klinisk farmakologi  
Klinisk farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Stockholm

Carl-Olav Stiller  
Docent, överläkare  
Klinisk farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Stockholm

## Referenser

1. Esai. *EISAI'S APPROACH TO U.S. PRICING FOR LEQEMBI™ (LECANEMAB), A TREATMENT FOR EARLY ALZHEIMER'S DISEASE, SETS FORTH OUR CONCEPT OF "SOCIAL VALUE OF MEDICINE" IN RELATION TO "PRICE OF MEDICINE*. 2023 [cited 2023-11-28]; Available from: <https://www.eisai.com/news/2023/news202302.html>.
2. Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom*. 2017 [cited 2023-11-26]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2017-12-2.pdf>.
3. Prioriteringscentrum i Linköping. *Sjukdomsmodifierande läkemedel mot Alzheimers sjukdom - etiska aspekter av prioriteringar och screening*. 2020 [cited 2023-11-26]; Available from: <https://liu.diva-portal.org/smash/get/diva2:1470544/FULLTEXT01.pdf>.
4. Clinicaltrials.gov. *NCT03367403 A Study of LY3002813 in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ)*. Oct 13. 2022 [cited 2023-11-26]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03367403?term=NCT03367403&rank=1>.



5. Mintun, M.A., et al., *Donanemab in Early Alzheimer's Disease*. N Engl J Med, 2021. **384**(18): p. 1691-1704.
6. Clinicaltrials.gov. *NCT04437511 A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2)*. 29 Aug. 2023 [cited 2023-11-26]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437511?term=NCT04437511&rank=1>.
7. Sims, J.R., et al., *Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial*. Jama, 2023. **330**(6): p. 512-527.

## 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

---