Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 82 27

Contactpersoon
[redacted]

2026003369

Onze referentie
2026003369

Datum 13 februari 2026
Betreft Advies sluisgeneesmiddel lecanemab (Leqembi®) voor de ziekte van Alzheimer

Geachte heer Bruijn,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van lecanemab (Leqembi®) voor de behandeling van volwassen patiënten met een diagnose van milde cognitieve stoornissen en milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van lecanemab in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.
Het Zorginstituut adviseert u om lecanemab voor deze indicatie niet op te nemen in het basispakket.

Bij de ziekte van Alzheimer kunnen de hersenen informatie niet meer goed verwerken. Dit wordt een cognitieve stoornis genoemd. Het verschilt per patiënt hoe dit zich uit. Vergeetachtigheid, verwarring over de tijd en plaats waarin ze zijn en moeite met taal en spraak komen veel voor. Alzheimer is een progressieve ziekte en is niet te genezen. De ziekte van Alzheimer ontwikkelt zich meestal geleidelijk en verloopt in verschillende stadia. Eén op de vijf mensen krijgt dementie. De prevalentie van dementie in Nederland is momenteel 310.000 personen. Circa 70% van deze patiënten heeft de ziekte van Alzheimer (217.000). Op dit moment zijn er zo'n 80.000 beginnende Alzheimerpatiënten bekend. Hoe Alzheimer precies ontstaat, is nog niet bekend. Mogelijk leidt de ophoping van bepaalde eiwitten in zogenaamde amyloïde plaques in de hersenen tot het ontstaan en progressie van de ziekte van Alzheimer. Deze plaques in de hersenen zijn kenmerkend voor de ziekte van Alzheimer, maar kunnen ook bij mensen zonder dementie in de hersenen voorkomen. Lecanemab vermindert deze plaques in de hersenen en is gericht op de behandeling van patiënten met beginnende ziekte van Alzheimer. Een zeer beperkt aantal patiënten komt potentieel in aanmerking voor lecanemab.
Een belangrijke risicofactor voor ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer is, naast een hogere leeftijd, het hebben van een bepaalde genetische variatie (het allel ApoE-ε4). Mensen die drager zijn hebben een hogere kans op de ziekte van Alzheimer. Er is op dit moment nog geen genezende medicatie beschikbaar voor de ziekte van Alzheimer. Er zijn wel geneesmiddelen die worden ingezet om de symptomen van de ziekte te bestrijden afhankelijk van het stadium van de ziekte. Samen met een behandel- en begeleidingsplan betreft dit best ondersteunende zorg.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
13 februari 2026

Onze referentie
2026003369

Geregistreerde indicatie
Lecanemab (Leqembi®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een klinische diagnose van milde cognitieve stoornissen en milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer (beginnende ziekte van Alzheimer) die apolipoproteïne E ε4 (ApoE ε4) niet-drager of heterozygoot zijn met bevestigde amyloïdpathologie.

Claim registratiehouder
Lecanemab (Leqembi®) heeft een meerwaarde t.o.v. best ondersteunende zorg bij de geregistreerde indicatie.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om lecanemab voor de geregistreerde indicatie niet op te nemen in het basispakket. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat lecanemab bij genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.
Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen
Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria[1]: effectiviteit[2], kosteneffectiviteit[3], noodzakelijkheid[4] en uitvoerbaarheid[5]. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Aangezien lecanemab bij de genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is een integrale weging van de vier pakketcriteria en advisering door de Adviescommissie Pakket (ACP) niet aan de orde.

Inhoudelijke beoordeling
Effectiviteit
Stand van de wetenschap en praktijk
In de gerandomiseerde studie (RCT) Clarity AD is lecanemab vergeleken met placebo bij patiënten met beginnende ziekte van Alzheimer die amyloïde plaques in de hersenen hadden. Alle patiënten in de studie kregen daarbij best ondersteunende zorg. In totaal werden 1795 patiënten geïncludeerd in de studie. Patiënten werden 18 maanden behandeld met lecanemab of placebo, gevolgd

[1] Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[2] Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[3] Rapport kosteneffectiviteit van zorg (2024) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[4] Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

[5] Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
13 februari 2026

Onze referentie
2026003369

door een eenarmige extensie fase van 18 maanden, waarbij alle patiënten met lecanemab werden behandeld. De subgroepanalyse waarop de geregistreerde indicatie en de claim is gebaseerd, betreft 84,7% (n=1.466) van de totale studiepopulatie.

De effectiviteit van lecanemab is in de studie onderzocht aan de hand van vragenlijsten die het cognitief functioneren, het functioneren in het dagelijks leven en de kwaliteit van leven meten. Het Zorginstituut beoordeelt of een effect van een geneesmiddel klinisch relevant is aan de hand van klinische relevantiegrenzen. Deze worden opgesteld aan de hand van literatuur, (Nederlandse) richtlijnen en input van beroepsgroepen. Wat betreft cognitief functioneren en functioneren in het dagelijks leven werd er in de studies een klein statistisch significant effect in het voordeel van lecanemab gemeten, maar dit effect is niet klinisch relevant. De eenarmige extensie is vergeleken met een historisch cohort om de lange termijn effectiviteit van lecanemab te bepalen. Bij deze indirecte vergelijking werd ook na 36 maanden geen klinisch relevant effect geobserveerd. Er is onvoldoende bewijs om een uitspraak te doen over het effect van lecanemab op de kwaliteit van leven. De kwaliteit van leven data van de subgroep waren ten tijde van de beoordeling niet gepubliceerd.

In de studie bleek klaring van de amyloïde plaques, welke kenmerkend zijn voor de ziekte van Alzheimer, slecht gecorreleerd met een verbetering op klinische uitkomsten zoals cognitief functioneren. Dat houdt in dat het verwijderen van de amyloïde plaques niet per definitie resulteerde in verbetering van bijvoorbeeld het cognitief functioneren. Het blijft onduidelijk in hoeverre het klaren van amyloïde plaques gerelateerd is aan het verbeteren van het dagelijks functioneren.

Behandeling met lecanemab leidt mogelijk tot meer ernstige ongunstige effecten. Er is onzekerheid over de ernstige ongunstige effecten voor de subgroep die ter beoordeling voorligt vanwege het feit dat enkel ernstige ongunstige effecten gepubliceerd zijn voor de gehele studiepopulatie. Behandeling met lecanemab leidt tot meer amyloïde gerelateerde imaging abnormaliteiten (ARIA) ten opzichte van placebo. ARIA verwijst naar een spectrum van afwijkingen die op MRI-scans van de hersenen worden gezien. Het wordt vaker gezien bij mensen die behandeld worden met medicijnen die gericht zijn op het verminderen van amyloïde-eiwitten in de hersenen, maar het kan ook spontaan ontstaan.
De meeste ARIA waren asymptomatisch. Symptomatische ARIA worden gekenmerkt door hoofdpijn, verwardheid, verandering in het vermogen van het oog om details te kunnen onderscheiden, duizeligheid, misselijkheid, loopstoornissen en insulten. ARIA's kunnen in zeldzame gevallen echter ernstig en dodelijk zijn.

Het Zorginstituut komt tot de conclusie dat niet is aangetoond dat lecanemab toegevoegd aan best ondersteunende zorg resulteert in een klinisch relevante vertraging in progressie ten opzichte van best ondersteunende zorg alleen, op het cognitief functioneren en het functioneren in het dagelijks leven bij volwassen patiënten met beginnende ziekte van Alzheimer volgens de geregistreerde indicatie. Er is onvoldoende bewijs om een uitspraak te doen over het effect van lecanemab op de kwaliteit van leven in deze populatie. Daarbij is er met lecanemab een groter risico op ernstige ongunstige effecten, zoals symptomatische ARIA, t.o.v. best ondersteunende zorg.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat lecanemab bij genoemde indicatie niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

Hoogachtend,

[redacted]

M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:
-Farmacotherapeutisch rapport

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
13 februari 2026

Onze referentie
2026003369

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport lecanemab (Leqembi®) bij de behandeling van Alzheimer

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 22 januari 2025

Colofon

Zaaknummer	2025008284
Contactpersoon Contactgegevens	A.van der Waal vragen@zinl.nl 020 - 797 82 27
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
	Afkortingen	**5**
	Samenvatting	**6**
1	**Inleiding**	**7**
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	7
1.2.1	Aandoening	7
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
1.2.5	Aanpassingen infrastructuur en expertise nodig voor inzet lecanemab in praktijk	12
2	**Methode systematisch literatuuronderzoek**	**14**
2.1	Vraagstelling	14
2.1.1	PICO	14
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	14
2.1.3	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	14
2.2	Zoekstrategie	17
2.3	Selectiecriteria	17
3	**Resultaten**	**18**
3.1	Resultaten literatuursearch	18
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	18
3.3	Gunstige effecten interventie	20
3.3.1	Overige overwegingen	23
3.4	Ongunstige effecten	27
3.4.1	Overige overwegingen	27
3.5	Ervaring	29
3.6	Toepasbaarheid	29
3.7	Gebruiksgemak	30
4	**Eindbeoordeling**	**31**
4.1	Bespreking relevante aspecten	31
4.1.1	Indicatie, claim en positionering	31
4.1.2	Effectiviteitsargumenten	31
4.1.3	Overige effectiviteitsargumenten	32
4.1.4	Passend onderzoeksargumenten	33
4.1.5	Medische argumenten	33
4.1.6	Overige argumenten	33
4.1.7	Evidence to conclusion	33
4.2	Eindconclusie	33
5	**Farmacotherapeutisch Kompas**	**34**
5.1	Oud advies	34
5.2	Nieuw advies	34
	Bijlage 1: Zoekstrategie	**35**
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	**36**

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 38

Bijlage 5: Baseline tabel 39

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 40

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 42

Literatuur 45

Afkortingen

Afkorting	**Omschrijving**
AD	Ziekte van Alzheimer *(Alzheimer's disease*)
ADAS-Cog	*Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale*
ADCS-ADL	*Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living*
ADCS-MCI-ADL	*Activities of Daily Living for use in Mild Cognitive Impairment*
ADNI	*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*
ApoE-ε4	Apolipoproteine E-ε4
ARIA	Amyloïdegerelateerde imagingabnormaliteiten
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CDR-SB	*Clinical Dementia Rate-Sum of Boxes*
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
DOAC	Directwerkend oral anticoagulans
EMA	*European Medicine Agency*
EPAR	*European public assessment reports*
FU	*Follow up*
GRADE	*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HR	*Hazard ratio*
iADL	Instrumentele algemene dagelijkse levensverrichtingen
ICH	Intracerebrale bloeding
INR	*International Normalized Ratio*
IRR	Infusiegerelateerde reactie
MCI	Milde cognitieve stoornis
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (*minimal clinically important difference*)
MMSE	*Mini-Mental State Examination*
MRI	*Magnetic Resonance Imaging*
QoL-AD	*Quality of Life-Alzheimer's diseaes*
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (*risk ratio*)
SAE	Ernstige ongunstige effecten (*serious adverse events*)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (*standardized mean difference*)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van lecanemab (Leqembi®) bij behandeling van volwassen patiënten met een klinische diagnose van milde cognitieve stoornissen (MCI) en milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer (beginnende ziekte van Alzheimer) die apolipoproteïne E ε4 (ApoE ε4) niet-drager of heterozygoot zijn en waarbij amyloïdpathologie bevestigd is. Lecanemab (Leqembi®) is vergeleken met best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Bij de ziekte van Alzheimer kunnen de hersenen informatie niet meer goed verwerken. Dat noemen we ook wel een cognitieve stoornis. Het verschilt per patiënt hoe zij daar last van hebben. Klachten die bij veel patiënten voorkomen zijn: vergeetachtigheid, verwarring over de tijd en plaats waarin ze zijn, en moeite met taal en spraak. Alzheimer is een progressieve ziekte. Progressief betekent dat de klachten steeds erger worden.

De ziekte van Alzheimer verloopt in verschillende stadia: van geen klachten naar milde cognitieve stoornis tot uiteindelijk dementie. Ook dementie kent verschillende vormen: milde dementie, matig-ernstige dementie en ernstige dementie. Als een patiënt een milde cognitieve stoornis heeft én milde dementie, dan noemen we dat beginnende ziekte van Alzheimer. Dit betekent dat patiënten wel moeite hebben met het onthouden van zaken maar dat zij nog wel thuis kunnen wonen, eventueel met de nodige aanpassingen en ondersteuning.

Een effectieve behandeloptie voor de ziekte van Alzheimer is er nog niet. Lecanemab is het eerste geneesmiddel tegen beginnende ziekte van Alzheimer dat is toegelaten tot de Europese markt. Op basis van een passende studie is niet aangetoond dat lecanemab ten opzichte van best ondersteunende zorg resulteert in een klinisch relevante vertraging van de verergering van het cognitief functioneren en het functioneren in het dagelijks leven bij volwassen patiënten met MCI en milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer die ApoE ε4 niet-drager of heterozygoot zijn. Daarbij is er met lecanemab ten opzichte van best ondersteunende zorg een groter risico op ernstige bijwerkingen, zoals afwijkingen op MRI die gepaard gaan met hoofdpijn, verwardheid, verandering van het gezichtsvermogen, duizeligheid, misselijkheid, loopstoornissen, en aanvallen met verminderd bewustzijn en stuiptrekkingen. Alles wegende is het Zorginstituut tot de conceptconclusie gekomen dat lecanemab niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met een klinische diagnose van milde cognitieve stoornissen (MCI) en milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer (beginnende ziekte van Alzheimer), die apoE ε4 niet-drager of heterozygoot zijn met bevestigde amyloïdpathologie.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 19 januari 2026.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van lecanemab bij beginnende ziekte van Alzheimer t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

lecanemab (Leqembi®)[1]
Type toedieningsvorm: 100 mg/ml oplossing voor infusie
Geregistreerde indicatie: Lecanemab (Leqembi®) bij behandeling van volwassen patiënten met een klinische diagnose van milde cognitieve stoornissen en milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer (beginnende ziekte van Alzheimer) die apolipoproteïne E ε4 (ApoE ε4) niet-drager of heterozygoot zijn met bevestigde amyloïdpathologie.
Claim van de registratiehouder: Lecanemab heeft een therapeutische meerwaarde t.o.v. huidige standaardbehandeling bij de geïndiceerde patiëntenpopulatie.
Doseringsadvies: 10 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus elke twee weken. Behandeling met lecanemab moet worden gestaakt wanneer de patiënt matig-ernstige ziekte van Alzheimer ontwikkelt.
Samenstelling: een injectieflacon van 5 ml bevat 500 mg lecanemab (500 mg/5 ml) en 2,5 mg polysorbaat 80 (E 433). Eén injectieflacon van 2 ml bevat 200 mg lecanemab (200 mg/2 ml) en 1,0 mg polysorbaat 80 (E 433).
Werkingsmechanisme: Lecanemab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (IgG1) dat is gericht tegen geaggregeerde oplosbare en niet-oplosbare vormen van amyloïd-bèta en amyloïd-bètaplaques vermindert.
Bijzonderheden: Lecanemab is het eerste geneesmiddel in 25 jaar tegen de ziekte van Alzheimer dat in Europa is goedgekeurd. Na een aanvankelijk negatief advies vanwege geringe effectiviteit in verhouding tot de bijwerkingen, heeft de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) op 14 november 2024 een positief advies gegeven voor een subgroep, namelijk patiënten die ApoE ε4-negatief of heterozygoot zijn. Dit met name vanwege een gunstiger bijwerkingenprofiel in deze patiënten t.o.v. de ApoE ε4-homozygoten. De CHMP was verdeeld: van de 27 lidstaten waren 16 het niet eens met de positieve CHMP-opinie voor deze subgroep. De Europese Commissie stemde uiteindelijk in. Op 15 april 2025 heeft lecanemab een Europese handelsvergunning gekregen. Het tweede geneesmiddel tegen Alzheimer, donanemab, heeft op 24 juli 2025 een positieve CHMP-opinie gekregen.[2] Op 22 januari 2025 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport lecanemab in de 'sluis' geplaatst.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

De ziekte van Alzheimer is een progressieve, ongeneeslijke, neurodegeneratieve aandoening.[3] De ziekte van Alzheimer is de bekendste en meest voorkomende vorm van dementie. Ongeveer 70% van de mensen met dementie heeft Alzheimer. Dementie is een verzamelnaam voor ruim vijftig hersenziektes. Het is de naam voor een combinatie van symptomen, waarbij de hersenen informatie niet meer goed verwerken.[4]

Hoe Alzheimer precies ontstaat, is nog niet bekend. Bekend is dat de ophoping van bepaalde eiwitten (amyloïde en tau) tussen de zenuwcellen in de hersenen een rol spelen in het ontstaan en progressie van de ziekte van Alzheimer. De vorming van zogenaamde amyloïde plaques en *tau tangles* zou de samenwerking tussen zenuwcellen verstoren, waardoor de zenuwcellen afsterven.[3]

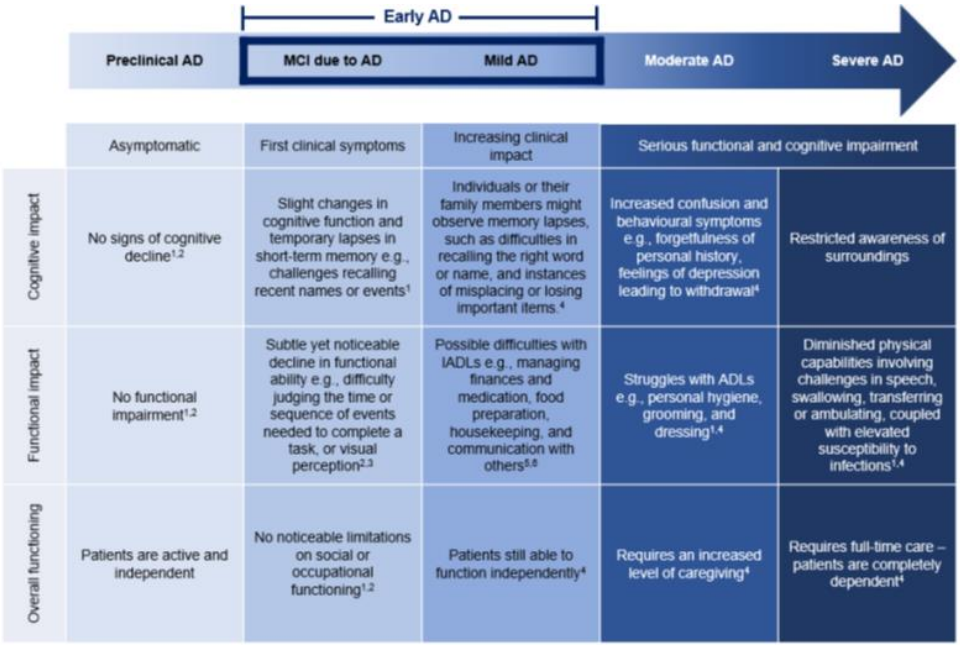
De belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer zijn een oudere leeftijd (ouder dan 65 jaar) en drager zijn van ten minste één allel van het Apolipoproteïne E (ApoE)-gen.[5] Vergeleken met patiënten die geen ε4-allel hebben, is het risico op de ziekte van Alzheimer 2-3 keer groter in mensen met één ε4-allel (heterozygoot) en 12 keer groter in mensen twee ε4-allelen (homozygoot).[6] Daarnaast hebben vrouwen een hoger risico op het ontwikkelen van Alzheimer dan mannen en zijn cardiovasculaire risicofactoren en een ongezonde leefstijl geassocieerd met een hoger risico op de ziekte van Alzheimer.[5]

1.2.2 Symptomen en ernst

De ziekte van Alzheimer begint vaak met vergeetachtigheid. Naarmate de ziekte voortschrijdt, nemen de cognitieve stoornissen toe. Dit kan zich uiten in gedragsproblemen, zoals gedragsveranderingen en een achteruitgang in verschillende hersenfuncties gericht op praxis (of uitvoeren van handelingen of handelen), plannen maken, taal, aandacht, executief functioneren, ruimtelijke vaardigheden en visuele (perceptie) problemen. Het dagelijks functioneren wordt hierdoor meer en meer belemmerd. Daarnaast wordt iemand steeds afhankelijker van zorg van anderen. Uiteindelijk kan het verlies in functies en/of de belasting van mantelzorgers dermate groot zijn, dat het niet meer mogelijk is om thuis te wonen. Dan is verhuizing naar een woonvorm noodzakelijk.[7]

De ziekte van Alzheimer ontwikkelt zich meestal geleidelijk en verloopt in verschillende stadia: asymptomatisch, milde cognitieve stoornis (MCI), milde dementie, matig ernstige dementie en ernstige dementie, allen als gevolg van de ziekte van Alzheimer.[3] In figuur 1 staan de belangrijkste klachten per stadium aangegeven. Hoe lang elk stadium duurt en welke specifieke klachten aanwezig zijn, verschilt van persoon tot persoon.

Figuur 1. Verschillende stadia van de ziekte van Alzheimer met bijbehorende klachten (bron: dossier Leqembi® registratiehouder)



De ziektelast van dementie, uitgedrukt in *Disability-Adjusted Life-Years* (DALY's), neemt sterk toe met het vorderen van de ziekte. Zo is de ziektelast (DALY's) bij milde dementie 0,73 (95%-

BI: 0,58 – 0,87), bij matig ernstige dementie 0,37 (95%-BI (0,14 – 0,59) en bij ernstige dementie (0,06 (95%-BI: 0,05 – 0,07).[46] Hoe hoog de ziektelast (DALY's) is bij MCI is niet gerapporteerd. Zie ook tabel 1.

Tabel 1. Ziektelast in de verschillende stadia van dementie

Diagnostic group	Disease stages	EQ 5D+ classification	Remarks[a]	Diability weight (95% C.I.)
14 Dementia	14.1 mild (only significant impairment of daily activities)	112112	14.1 interpolation, chronic	0.73 (0.582;0.871)
	14.2 moderate (independent living living is not possible without limited supervision)	123122	14.2 interpolation, chronic	0.37 (0.144;0.586)
	14.3 severe (permanent supervision required)	233123 (50%), 333133 (50%)	14.3 indicator condition	0.06 (0.046;0.073)

MCI en milde dementie op basis van de ziekte van Alzheimer worden samen beginnende ziekte van Alzheimer genoemd. MCI is een cognitieve stoornis waarbij iemand objectieve problemen heeft met het geheugen of een andere cognitieve functie, zonder interferentie in het dagelijks leven. MCI kan een voorstadium van dementie zijn, maar dit hoeft niet.[8] Bij milde dementie nemen de cognitieve klachten toe en is er daarnaast sprake van functionele klachten bij dagelijkse taken. Het betreft hier met name de instrumentele algemeen dagelijkse levensverrichtingen (IADL), zoals koken, boodschappen doen en werken. Basale ADL, zoals persoonlijke hygiëne, aan- en uitkleden en naar het toilet gaan, kan een persoon met milde Alzheimer zelf. Deze worden aangetast in de matig-ernstige fase van de ziekte van Alzheimer.[9] De meeste personen met milde Alzheimer kunnen, eventueel met de nodige aanpassingen en ondersteuning, met voldoende kwaliteit van leven thuis wonen.[7]

De diagnose van beginnende ziekte van Alzheimer (MCI of milde AD dementie) begint doorgaans in de huisartsenpraktijk, waar patiënten zich melden met cognitieve klachten. De huisarts voert een eerste inschatting uit, bijvoorbeeld met behulp van korte cognitieve tests, zoals de *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Indien er sprake is van milde cognitieve stoornissen of twijfel over de aard van de klachten, wordt de patiënt doorverwezen naar de tweede lijn. De Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG)-standaard adviseert verwijzing bij duidelijke achteruitgang, lijdensdruk of diagnostische onzekerheid.[8]

In de tweede lijn stelt de specialist vast of het om de ziekte van Alzheimer gaat of om een andere vorm van dementie. Dit gebeurt doorgaans op een geheugenpolikliniek, waar klinisch geriaters, neurologen, internisten-ouderengeneeskunde en (ouderen)psychiaters samenwerken, vaak in samenspraak met (neuro)psychologen en verpleegkundigen. Voor de diagnose worden meerdere onderzoeken verricht: een uitgebreide anamnese en heteroanamnese, lichamelijk en neurologisch onderzoek, en waar nodig gestandaardiseerde cognitieve tests (NPT) en aanvullende beeldvorming of biomarkeronderzoek. Vaak vindt dit plaats in multidisciplinair overleg om diagnostiek en beleid zorgvuldig af te stemmen.[8]

De ziekte van Alzheimer is niet te genezen. De mediane overleving voor patiënten met dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer is 6,2 jaar na diagnose.[10] Dementie was in 2023 de belangrijkste doodsoorzaak in Nederland met ruim 17.000 personen die eraan zijn overleden.[11] Mensen overlijden aan dementie omdat zij niet meer kunnen eten of drinken, slikstoornissen ontwikkelen, of een luchtweg- of urineweginfectie oplopen. Naast dat patiënten vroegtijdig komen te overlijden, is de ziektelast van patiënten die leven met dementie hoog.[12]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Eén op de vijf mensen krijgt dementie. De prevalentie van dementie in Nederland is momenteel 310.000 personen. Circa 70% van deze patiënten heeft de ziekte van Alzheimer (217.000).[13] Vanwege de vergrijzing zal dit aantal naar verwachting verdubbelen rond 2050.[14] In 2023 kregen naar schatting 22.400 personen in Nederland de diagnose dementie bij de huisarts: 9.200 mannen en 13.200 vrouwen. Het aantal nieuwe patiënten met dementie neemt toe met de leeftijd.[13] Vanwege de vergrijzing zullen er elk jaar meer patiënten gediagnosticeerd worden met dementie.

Specifiek voor patiënten met beginnend Alzheimer zijn er naar verwachting momenteel 76.229 prevalente beginnende AD patiënten (25.239 MCI en 50.990 milde AD) in Nederland bij de behandelende specialisten bekend.[15-18] Hiervan voldoet naar verwachting 40,5% aan de behandelcriteria uit de klinische studie van lecanemab (30.873 patiënten).[19] Het percentage dat vervolgens ApoE-ε4 niet drager of heterozygoot is, wordt geschat op 84,5%.[19] In totaal komt dit neer op 26.087 prevalente Nederlandse patiënten die in aanmerking komen voor de behandeling met lecanemab. De NVN schat echter in dat tussen de 8% en 15% van de prevalente patiënten voldoet aan de behandelcriteria uit de klinische studie van lecanemab (6.098 tot 11.434 patiënten)[47,48]. In totaal komt dat neer op 5.153 tot 9.662 prevalente Nederlandse patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met lecanemab.

Dit aantal zal naar verwachting toenemen in de daaropvolgende jaren vanwege de vergrijzing.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Voor de beschrijving van de huidige standaardbehandeling in de Nederlandse dagelijkse praktijk wordt in eerste instantie gekeken naar de richtlijnen, standaarden en standpunten die door de Nederlandse beroepsgroep worden gedragen. Over het algemeen betreft dit de Nederlandse richtlijnen. In sommige gevallen verwijst de Nederlandse beroepsgroep naar en handelt (ook) conform de Europese of internationale richtlijnen en standaarden. Deze informatie wordt dan tevens beschreven en meegewogen voor het in kaart brengen van de behandelpraktijk.

Richtlijn Dementie (Cluster Cognitieve stoornissen en dementie, 2024)[20]
De totale behandeling bij dementie bestaat uit een behandel- en begeleidingsplan ('zorgplan') dat periodiek dient te worden geëvalueerd en bijgesteld. Casemanagement of zorgtrajectbegeleiding, door welke professional dan ook geboden, maakt hier vaak ook deel van uit. Een zorgplan kan zowel in de eerste als in de tweede lijn worden opgesteld en uitgevoerd.

De behandeling in engere zin kan bestaan uit het voorschrijven van geneesmiddelen, het starten van psychosociale interventies (bijvoorbeeld ergotherapie of dagbesteding), of uit andere vormen van behandeling (bijvoorbeeld een medicatiereview of aangepaste behandeling van andere bijdragende ziekten).

Er is op dit moment nog geen genezende medicatie beschikbaar voor de ziekte van Alzheimer. Wel zijn er geneesmiddelen die geïndiceerd zijn voor de symptomatische behandeling van dementie op basis van de ziekte van Alzheimer. Bij lichte tot matig-ernstige dementie[1] op basis van de ziekte van Alzheimer kunnen cholinesteraseremmers (rivastigmine, galantamine en donepezil) worden overwogen. De voorkeur gaat uit naar rivastigmine in pleistervorm of galantamine in vertraagde afgifte. Donepezil wordt nauwelijks in Nederland voorgeschreven.

De behandeling met cholinesteraseremmers moet worden gestopt wanneer er sprake is van hinderlijke bijwerkingen of progressie naar ernstige dementie. Vanwege het risico op syncope en ritme- of geleidingsstoornissen is het voorschrijven van cholinesteraseremmers gecontra-indiceerd in geval van ernstig hartfalen, 'sick sinus syndrome', sinoatriaal en atrioventriculair block, en syncope ten gevolge van ritmeproblemen in de voorgeschiedenis (tenzij hier al een pacemaker voor is gegeven).

Het gebruik van memantine kan overwogen worden bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer, waarbij het doelsymptoom gedragsproblemen zijn. Memantine wordt in Nederland weinig voorgeschreven. Psychiatrische comorbiditeiten, zoals angst, depressie en psychose, worden voornamelijk behandeld met psychofarmaca.

Richtlijn *Mild Cognitive Impairment* (Nederlandse Vereniging voor Neurologie, 2018)[8]
De richtlijn doet aanbevelingen voor zowel de medicamenteuze behandeling als niet-medicamenteuze behandelingen voor de behandeling van MCI. N.B.: De aanbevelingen in de

[1] MMSE score 10-26 en overeenkomend met een dementie ernst CDR 1-2. Aanbevolen wordt om de CDR-classificatie te gebruiken voor de indicatiestelling.

richtlijn zijn voor patiënten met MCI ongeacht of hier de ziekte van Alzheimer aan ten grondslag ligt.

Het gebruik van cholinesteraseremmers of een andere medicamenteuze behandeling, zoals vitaminesupplementen, wordt volgens de richtlijn afgeraden bij de behandeling van MCI. Voor geen van deze middelen is er voldoende wetenschappelijk bewijs voor effectiviteit.

Niet-medicamenteuze behandelingen, zoals psychologische behandelingen of cognitieve revalidatie, lijken voornamelijk zinvol als ze aansluiten bij de behoefte en interesse van de patiënt en/of de mantelzorger. Over de effectiviteit van veel niet-medicamenteuze behandelingen is de bewijslast gering.

Standaard Dementie (Nederlands Huisartsen Genootschap, 2020)[8]
In de standaard staat beschreven dat het beleid bij dementie bestaat uit:
- voorlichting over dementie aan patiënt en mantelzorger(s)
- niet-medicamenteuze interventie(s) voor patiënt en/of mantelzorger
- ontraden van medicamenteuze behandeling
- opstellen van een individueel zorgplan

De effectiviteit van niet-medicamenteuze interventies, zoals ergotherapie aan huis, muziektherapie, sport of beweging, cognitieve training en communicatietraining, is onzeker. Een niet-medicamenteuze interventie lijkt desondanks zinvol als deze aansluit bij de behoefte en interesse van de patiënt, bijdraagt aan het welzijn en de dagstructuur voor de patiënt, en ontlasting biedt voor de mantelzorger.

Ook voor mantelzorgers van patiënten met dementie geldt dat de effectiviteit van de meeste niet-medicamenteuze interventies (zoals respijtzorg, groepsinterventie zoals lotgenotencontact, communicatietraining, sport/beweging, psycho-educatie) onzeker is. Bij depressieve klachten of stress kunnen de volgende interventies overwogen worden: cognitieve gedragstherapie, mindfulness, of een interventie die bij de behoefte en/of interesse van de mantelzorger past.

Cholinesteraseremmers (rivastigmine, galantamine, donepezil) of memantine worden afgeraden in de standaard bij patiënten met de ziekte van Alzheimer of vasculaire dementie. Deze zijn niet of weinig effectief is, maar geven wel bijwerkingen (met name gastro-intestinale bijwerkingen). Wanneer de patiënt na uitleg aangeeft toch een proefbehandeling te willen, verwijs dan naar een specialist die ervaring heeft met deze middelen.

Daarnaast wordt het gebruik afgeraden van voedingssupplementen en farmacotherapeutische middelen (omega 3-vetzuren, vitamine E, ginkgo biloba, antihypertensiva en antihistaminica).

Het opstellen van een individueel zorgplan kan helpen om de zorg af te stemmen op de doelen, behoeften en wensen van de patiënt en diens naaste(n), en om inzicht te krijgen in de verschillende betrokken zorgverleners. In het zorgplan staat wie dit coördineert en wanneer er wordt geëvalueerd.

Positionering Nederlandse beroepsgroepen
Het Zorginstituut heeft informatie opgevraagd bij de relevante beroepsgroepen.[2] Uit deze communicatie blijkt dat geen van de beroepsgroepen een duidelijke plaats voor lecanemab ziet bij de behandeling van beginnend Alzheimer. De voornaamste reden die wordt genoemd is dat de effecten van lecanemab niet of nauwelijks klinisch relevant zijn. De Nederlandse Vereniging voor Neurologie bereikte geen consensus ten aanzien van de introductie van lecanemab. Een deel van de neurologen reageert terughoudend of afwijzend op het voorschrijven van dit middel, gezien het gebrek aan klinisch relevant effect en de intensiteit van de behandeling en potentiële bijwerkingen. Een ander deel vindt dat er reden is om de mogelijkheden voor introductie van

[2] Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Internisten Vereniging – Kerngroep Ouderengeneeskunde en het Nederlands Huisartsen Genootschap.

lecanemab te exploreren. Als reden noemen zij de puntschatter die in het voordeel is van de behandelarm op bijna alle secundaire, exploratieve en post-hoc uitkomsten.

Wat betreft de vergelijkende behandeling geven de beroepsgroepen aan dat de huidige behandeling bestaat uit niet-medicamenteuze en medicamenteuze opties. Bij het gebruik van cholinesteraseremmers wordt momenteel geen onderscheid gemaakt in ApoE-ε4-status. Volgens een beroepsgroep wordt een deel van de patiënten met MCI (schatting 20%) behandeld met cholinesteraseremmers, ondanks dat dit afgeraden wordt in de richtlijn *Mild Cognitive Impairment*.

De verwachting van de Nederlandse beroepsgroepen is dat lecanemab de bestaande behandeling niet zal vervangen. Wat betreft de volgordelijkheid geeft een beroepsgroep aan dat patiënten met een cholinesteraseremmer behandeld worden alvorens behandeling met lecanemab te starten. Dit omdat het gedocumenteerde effect van cholinesteraseremmers groter is dan dat van lecanemab en omdat behandeling oraal of cutaan (via pleister) kan worden gegeven, waarbij de patiënt binnen twee à drie maanden de definitieve dosering bereikt. Een andere beroepsgroep is echter van mening dat lecanemab en een cholinesteraseemmer twee verschillende behandelingen zijn die naast elkaar kunnen worden gegeven.

Vergelijkende behandeling
Er is geen sprake van één specifieke (medicamenteuze) standaardbehandeling bij patiënten met MCI en milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer. De behandeling verschilt van patiënt tot patiënt. Voor de meeste patiënten geldt dat de behandeling bestaat uit het opstellen van een individueel zorgplan, eventueel aangevuld met niet-medicamenteuze zorg en cholinesteraseremmers als symptoombestrijding. Op basis van de gegevens uit de GIP-databank (geraadpleegd in juli 2025) blijkt dat de minderheid van patiënten met beginnend Alzheimer ook daadwerkelijk een behandeling met een cholinesteraseremmer krijgt (maximale schatting 21%[3]). Het Zorginstituut acht cholinesteraseremmers om de voorgaande redenen dan ook niet als de behandeling waarmee lecanemab vergeleken moet worden. De vergelijkende behandeling is best ondersteunende zorg.

1.2.5 Aanpassingen infrastructuur en expertise nodig voor inzet lecanemab in praktijk

Lecanemab zal toegevoegd worden aan de huidige zorg. De inzet van lecanemab stelt aanvullende diagnostische eisen, zowel in infrastructuur als expertise op het gebied van diagnose, behandeling en herkenning van bijwerkingen. De capaciteit binnen de Nederlandse behandelcentra zal uitgebreid moeten worden ten opzichte van de huidige infrastructuur. Hierbij gaat het onder meer over:

- het opzetten van meer IV-toedieningsfaciliteiten;
- toegang tot cerebrale beeldvorming: MRI-cerebrum (bij indicatiestelling en tenminste 3x gedurende behandeling vanwege ARIA);
- uitvoering van amyloïddiagnostiek (met PET of lumbaalpunctie; bij indicatiestelling en na 6 en/of 12 maanden);
- het implementeren van ApoE-genotypering en counseling (vanwege eventuele gevolgen voor familie van patiënten).

Alle benodigde technieken zijn beschikbaar maar vormen geen onderdeel van de standaarddiagnostiek. Amyloïd-PET-scan wordt momenteel zeer beperkt gedaan. Dit onder andere vanwege het feit dat een positieve amyloïd-scan ook kan voorkomen bij (nog) cognitief gezonde ouderen, en de hoge kosten. De ApoE-genotypering heeft eveneens geen plaats in de richtlijn vanwege onvoldoende prognostische meerwaarde en toename onzekerheid. Bij de indicatiestelling van lecanemab kan genotypering ertoe leiden dat iemand een dubbele slechte boodschap krijgt: niet geschikt om te starten met de medicatie en meer kans voor familieleden op de ziekte van Alzheimer of snelle progressie ervan.

[3] In 2024 waren er 18.148 unieke gebruikers in Nederland van cholinesteraseremmers (donepezil, galantamine en rivastigmine). Hierin zitten ook patiënten die matig-ernstige Alzheimer hebben. Daarnaast is rivastigmine ook geïndiceerd voor patiënten met Parkinson. Het percentage patiënten dat cholinesteraseremmers gebruikt is derhalve maximaal 21% (18.148 van 76.229 totaal aantal Nederlandse patiënten met MCI en milde dementie).

Cognitieve maten dienen gedurende de behandeling met lecanemab te worden vastgelegd. Deze werkwijze is personeelsintensief. Patiënten die lecanemab krijgen, zullen frequente klinische follow-up bezoeken nodig hebben met het oog op veiligheid. Er zal een groot beroep gedaan worden op de bestaande MRI-capaciteit.

Op dit moment wordt de helft van de diagnose dementie door de huisarts of specialist ouderengeneeskunde in de eerste lijn gesteld. Dit betekent dat de huisarts goed op de hoogte zal moeten zijn van de voor- en nadelen van lecanemab, de indicatie en contra-indicaties. Hiermee komt er een extra belasting bij de huisarts om veel mensen voor te lichten. Dit zal waarschijnlijk leiden tot meer verwijzingen naar tweedelijns geheugenpoliklinieken waarbij een groter deel van de patiënten dan in de huidige praktijk uitgebreide diagnostiek zal ondergaan, terwijl slechts een klein deel van de mensen met MCI of beginnende dementie daadwerkelijk in aanmerking zal komen om te starten met lecanemab.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet lecanemab (Leqembi®) bij beginnend Alzheimer aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 2 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met een klinische diagnose van milde cognitieve stoornissen en milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer (beginnende ziekte van Alzheimer) die ApoE-ε4 niet-drager of heterozygoot zijn met bevestigde amyloïdpathologie
Interventie	Lecanemab[a] toegevoegd aan best ondersteunende zorg
Controle-interventie	Best ondersteunende zorg
Cruciale uitkomsten	• Cognitief functioneren • Functioneren in het dagelijks leven • Kwaliteit van leven • Ernstige ongunstige effecten • Stakers vanwege bijwerkingen
Relevante follow-up duur	2 jaar[b]

[a] De afweging om een patiënt te behandelen met lecanemab zal door de behandelend specialist (neuroloog, psychiater, klinisch geriater of internist-ouderengeneeskunde) in overleg met de patiënt en zijn eventuele mantelzorger besproken worden. Om een patiënt in aanmerking te laten komen voor behandeling met lecanemab moeten niet-Alzheimer oorzaken van cognitieve stoornissen worden uitgesloten. Een voorwaarde voor behandeling met lecanemab is dat amyloïdpathologie bevestigd moet zijn. Daarnaast dient eveneens bevestigd te zijn dat een patiënt geen homozygoot drager is van het ApoE-ε4-gen.
[b] Gekeken naar het natuurlijk beloop van ziekte van Alzheimer blijven patiënten gemiddeld 3,2 jaar in het MCI stadium en 2,2 jaar in het milde dementie stadium.[21] In die 5,4 jaar tijd is er sprake van een afname in CDR-SB-score van minstens 0,5 (MCI; definitie CDR-SB 0,5-4,0) naar minstens 4,5 punten (milde dementie; definitie CDR-SB 4,5-9,0) en dus een gemiddeld verschil in CDR-SB van 4 punten. Dit komt overeen met een gemiddelde afname in CDR-SB score van afgerond 0,7 punt per jaar. De spreiding tussen patiënten is echter groot. Een klinisch relevant verschil wordt gezien als 1-2 punten verschil op de CDR-SB-score. Dat betekent dat de relevante follow-up minimaal 1,5-3 jaar is om een klinisch relevant effect aan te tonen op de CDR-SB-schaal. De beroepsgroepen geven een gewenste follow-up van minstens 2 jaar aan, aangezien patiënten gemiddeld genomen 2 jaar in een stadium zitten.

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd, vergelijkend onderzoek (RCT) wenselijk en haalbaar is om de effectiviteit van lecanemab als toevoeging aan best ondersteunende zorg aan te tonen. Gezien de subjectieve uitkomsten is de blindering van patiënt, behandelaar en *outcome assessor* wenselijk.

2.1.3 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Veel verschillende uitkomsten zijn potentieel relevant voor patiënten met Alzheimer. Het Zorginstituut heeft mogelijke uitkomsten geïnventariseerd. Hiervoor zijn Nederlandse

beroepsgroepen en patiëntenverenigingen geraadpleegd. Daarnaast is gezocht in de *Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease* van de EMA[22], beoordelingen van andere HTA-organisaties, de uitkomstenset van *International Consortium for Health Outcomes Measurements* (ICHOM)[23] en de wetenschappelijke literatuur.

Vanuit pragmatisch oogpunt selecteert het Zorginstituut alleen de meest cruciale uitkomsten voor de PICO. Bij de keuze is gelet op:

- of de uitkomst relevant was voor patiënten met beginnend Alzheimer;
- of de uitkomst niet slechts pathofysiologisch was;
- of de uitkomst meetbaar was in alle patiënten;
- of er geen overlap was met een reeds geïncludeerde uitkomst;
- of er geen sprake was van categorisatie van een reeds geïncludeerde uitkomst (met verlies van statistische power als gevolg);
- of de uitkomst onafhankelijk was van andere factoren.

De volgende geïdentificeerde uitkomsten zijn om deze redenen *niet* meegenomen in de beoordeling: amyloïdclearance, mantelzorgbelasting, neuropsychiatrische aandoeningen, progressie van MCI naar milde dementie, progressie van milde dementie naar matig-ernstige dementie, tijd tot opname verpleeghuis, sociaal functioneren en overleving.

Cognitief functioneren

Cognitief functioneren wordt beschouwd als een cruciale uitkomst voor het beoordelen van de effectiviteit van lecanemab. Bij beginnend Alzheimer zijn cognitieve klachten, waaronder geheugenverlies, het meest zichtbaar en merkbaar.

Er zijn verschillende gevalideerde vragenlijsten beschikbaar om het cognitief functioneren te meten. De meest gebruikte zijn:

- De *Clinical Dementia Rating* (CDR) is een gevalideerde vragenlijst die wordt gebruikt in klinische onderzoeken naar de ziekte van Alzheimer om cognitie en functioneren[4] vast te stellen. Het interview wordt afgenomen door een gekwalificeerde klinische professional en gerapporteerd door de patiënt en studiepartner. Het meet zes domeinen die patiënten en mantelzorgers belangrijk vinden: geheugen, oriëntatie, beoordelingsvermogen en probleemoplossing, gemeenschapszaken, thuis en hobby's, en persoonlijke verzorging. De CDR is gebaseerd op een schaal van 0 tot 3, variërend van geen dementie (CDR = 0) tot ernstige cognitieve stoornissen (CDR = 3). De globale CDR-score kan worden gebruikt om het stadium van dementie te bepalen. De CDR-*Sum of Boxes* (CDR-SB) is een som van de scores van de zes categorieën (maximaal 3 punten per categorie), wat een totale mogelijke score oplevert van 0 tot 18, waarbij hogere scores duiden op een grotere stoornis.[24]
- De *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive* (ADAS-Cog) is een schaal voor mentale beoordeling, gebruikt in klinische onderzoeken, die tekortkomingen in geheugen, praktijk (aangeleerde motorische activiteit) en taal evalueert bij specifiek de ziekte van Alzheimer met behulp van 11 (in de ADAS-Cog11) of 14 taken (in de ADAS-Cog14).[24-26] De taken omvatten woordherinnering, het benoemen van voorwerpen en vingers, commando's, constructieve en creatieve ideeënvorming, oriëntatie, woordherkenning, taal, begrip van gesproken taal, moeite met woordvinding en het onthouden van taakinstructies. De ADAS-Cog14 is een uitgebreide versie van de ADAS-Cog11 die drie extra items bevat om de executieve functie en vertraagde verbale herinnering te beoordelen. Voorbeelden van de 14 taken zijn het vermogen om commando's op te volgen (bijv. "Leg het potlood bovenop de kaart, leg het dan terug"), woorden te onthouden en het vermogen om lijntekeningen van vormen te kopiëren (de moeilijkste is een kubus). De score wordt toegekend door de klinische professional en omvat zowel door de patiënt ingevulde testen als beoordelingen die door de klinische professional zijn waargenomen. Hogere scores duiden op een grotere cognitieve stoornis.

[4] De CDR-SB is als uitkomstmaat voor de cruciale uitkomst cognitief functioneren geselecteerd. Het bevat echter ook een aantal vragen over het functioneren in het dagelijks leven.

Klinische relevantiegrens: de klinische relevantiegrens verschilt per meetinstrument.

- CDR-SB: in de wetenschappelijke literatuur wordt een verschil van 1 of meer als klinische relevantiegrens (*minimal important difference,* MID) gedefinieerd voor patiënten met MCI, en een verschil van 2 of meer voor patiënten met milde Alzheimer.[28-30] Ook de Nederlandse beroepsgroepen en SAG-Neurology van de EMA ondersteunen deze grenzen.[31]
- ADAS-Cog: bij patiënten met MCI wordt een MID van 2-3 punten gesuggereerd en bij patiënten met milde Alzheimer een verbetering van minstens 3 punten.[28, 29] Specifiek voor de ADAS-Cog14 wordt een MID van 4 punten of meer gedefinieerd als klinische relevantiegrens.[32]

Functioneren in het dagelijks leven

Functioneren in het dagelijks leven wordt tevens beschouwd als een cruciale uitkomst. Moeite met instrumentele ADL is een van de eerste klachten bij beginnend Alzheimer en met name aanwezig in het milde dementie-stadium.

Er zijn verschillende gevalideerde vragenlijsten beschikbaar:

- ADCS-ADL of ADCS-MCI-ADL: deze schalen worden gebruikt om het niveau van dagelijks functioneren bij beginnende Alzheimer te beoordelen door vragen te stellen over in welke mate de patiënt basale en instrumentele activiteiten van het dagelijks leven uit kan voeren (onafhankelijk of met hulp). De vragenlijst wordt door een klinisch professional afgenomen bij de mantelzorger. Er wordt een score van 0 tot 53 gegeven. Lagere scores wijzen op een grotere beperking. De zorgpartner rapporteert ook het functioneren in de afgelopen vier weken. Vergeleken met de ADCS-ADL is de ADCS-MCI-ADL vragenlijst sensitiever in het onderscheiden van patiënten met MCI van gezonde controles.[33]

Klinische relevantiegrens: de klinische relevantiegrens verschilt per meetinstrument.

- ADCS-ADL: in de literatuur wordt een MID van 5,5 genoemd.[32]
- ADCS-MCI-ADL: in de literatuur wordt een MID van 3,7 genoemd.[32]

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven beschouwt het Zorginstituut als cruciale uitkomst. Ondanks dat de kwaliteit van leven van patiënten over het algemeen het sterkst afneemt in de vergevorderde stadia van dementie, neemt de kwaliteit van leven in mindere mate al af in de vroege stadia.[34] Dit is met name gedreven door geheugenverlies of stemmingswisselingen.

Bij beginnend Alzheimer is de patiënt nog goed in staat zelf zijn of haar kwaliteit van leven in te schatten. Naarmate de ziekte vordert, is bekend dat de mantelzorger de kwaliteit van leven van de patiënt slechter inschat dan dat de patiënt zelf doet.[35] Afnemend zelfbewustzijn en inzicht bij vorderende ziekte zijn een mogelijke verklaring voor de steeds groter wordende verschillen tussen de scores van de patiënt zelf en mantelzorger. De kwaliteit van leven van de mantelzorger neemt bij vorderende ziekte steeds verder af.

Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar, zoals bijvoorbeeld de EuroQoL 5-Dimension questionnaire (EQ-5D), inclusief een visuele analoge score (VAS). Voor Alzheimer-specifieke kwaliteit van leven bestaat de QoL-AD.[36] De QoL-AD wordt gebruikt om de globale levenskwaliteit van een patiënt te beoordelen via een interview. De QoL-AD is een op voorkeur gebaseerde meting die gebruik maakt van een vierpuntsschaal om een aantal levensdomeinen te beoordelen, waaronder de fysieke gezondheid van de patiënt, stemming, relaties en het vermogen om taken uit te voeren. De antwoordopties zijn 1 (slecht), 2 (redelijk), 3 (goed) en 4 (uitstekend). Elk item wordt opgeteld tot een totaalscore van 13-52, waarbij een hogere score duidt op een betere kwaliteit van leven. Zowel de patiënt zelf als de mantelzorger kunnen de vragenlijst invullen om zo een inschatting te maken van de kwaliteit van leven van de patiënt.[37]

Klinische relevantiegrens:

- QoL-AD: geen vastgestelde klinische relevantiegrens. In de literatuur wordt een MID van 3,9 genoemd, maar dit is gebaseerd op patiënten met Parkinson.[38] Vanuit klinisch- en patiëntperspectief is behoud van functioneren relevant, dus bijvoorbeeld een gelijkblijvende score.

Ongunstige effecten
Hiervoor analyseert het Zorginstituut de incidentie ernstige ongunstige effecten (SAE) en het percentage stakers vanwege bijwerkingen.

Klinische relevantiegrens: geen.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in augustus 2025 een literatuursearch gedaan naar publicaties over lecanemab bij beginnend Alzheimer. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

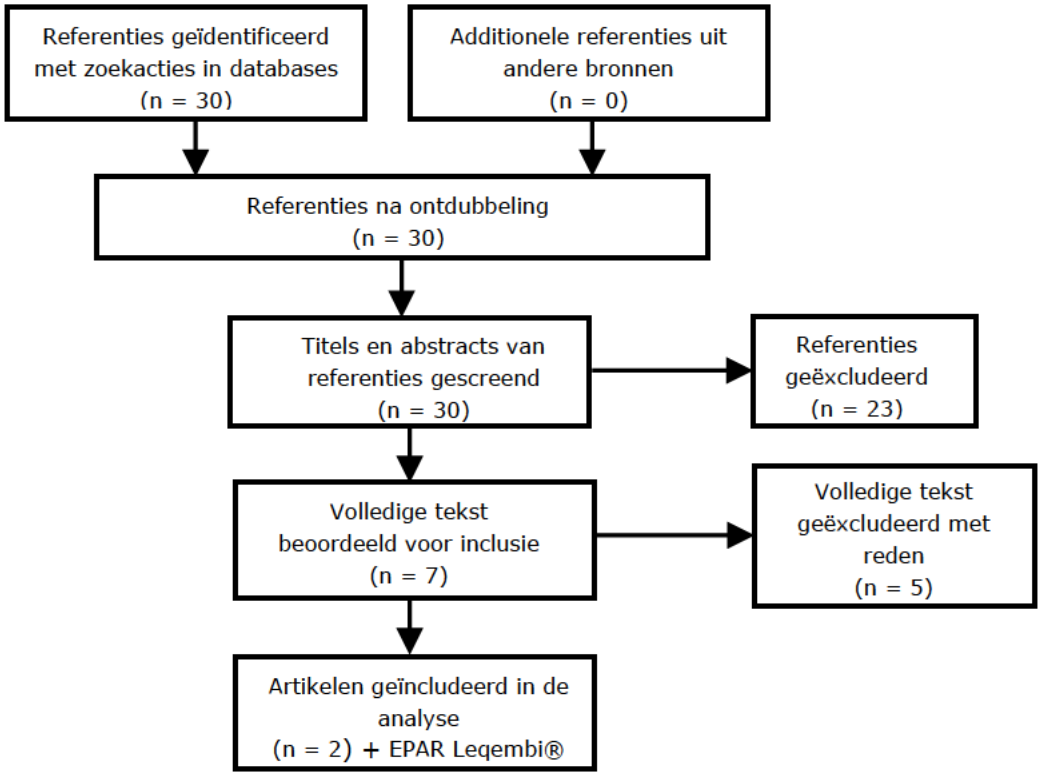
Het volgende inclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- RCT's

Het volgende exclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- Congresbijdragen, beschouwende artikelen, case reports

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 30 referenties, waarvan 2 gepubliceerde artikelen voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De effectiviteit en veiligheid van lecanemab is onderzocht in één gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III studie (Clarity AD) bij patiënten met beginnende ziekte van Alzheimer. De studie bestaat uit een hoofdstudie van 18 maanden gevolgd door een enkelarmige extensiefase tot 36 maanden.

De belangrijkste inclusiecriteria van de Clarity AD-studie zijn:
- Een diagnose van MCI[5] of milde dementie[6] als gevolg van de ziekte van Alzheimer;
- Mannen en vrouwen tussen de 50 en 90 jaar;
- Een aangetoonde stoornis in geheugen (1 standaarddeviatie onder het voor leeftijd gecorrigeerde gemiddelde op de *Wechsler Memory Scale IV-Logical Memory (subscale)* II;
- Patiënten hadden amyloïde plaques in de hersenen, aangetoond met een PET-scan of met onderzoek van de liquor;
- MMSE-score tussen 22 en 30;

[5] Gedefinieerd als: 1) voldoen aan de NIA-AA klinische kerncriteria voor MCI als gevolg van AD - intermediaire waarschijnlijkheid 2) een globale CDR-score van 0,5 en een Memory Box-score van 0,5 of hoger 3) een voorgeschiedenis van subjectieve achteruitgang van het geheugen met langzame progressie in het afgelopen jaar, bevestigd door de studiepartner.

[6] Gedefinieerd als: 1) voldoen aan de NIA-AA klinische kerncriteria voor waarschijnlijke milde dementie 2) een globale CDR-score van 0,5 tot 1,0 en een Memory Box-score van 0,5 of hoger.

- Gebruik van een cholinesteraseremmer of memantine was toegestaan, mits er sprake was van een stabiele dosering gedurende 12 weken;
- Aanwezigheid van een studiepartner (een persoon die de patiënt kan ondersteunen gedurende de hele studie en die minstens 8 uur per week bij de patiënt is).

De belangrijkste exclusiecriteria van de Clarity AD-studie zijn:
- Op de MRI of klinisch aanwijzingen voor een andere neurologische oorzaak voor de MCI of milde dementie dan Alzheimer;
- TIA, CVA of epilepsie in de afgelopen 12 maanden;
- Enige psychiatrische diagnose of symptomen (hallucinaties, depressie, waanideeën) die de studieprocedures van de deelnemer zouden kunnen verstoren;
- Pathologische afwijkingen op de MRI van de hersenen, zoals >4 microbloedingen op een 3T MRI-scan, superficiële siderose, bloedingen/infarcten en ernstige wittestofafwijkingen;
- Personen met stollingsstoornissen die onvoldoende onder controle zijn (bloedplaatjesaantal < 50,000 of *international normalized ratio* (INR) > 1,5) en patiënten die behandeld worden met anticoagulantia.

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om intraveneus lecanemab (10 mg per kilogram elke 2 weken) of placebo te ontvangen, beiden toegevoegd aan best ondersteunende zorg. De randomisatie werd gestratificeerd op de volgende factoren:
- klinische subgroep (milde cognitieve stoornis of milde dementie als gevolg van AD)
- aan- of afwezigheid van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen voor behandeling van symptomen van AD op baseline (bijvoorbeeld cholinesteraseremmers, memantine of beide)
- ApoE ε4-dragersschap (dragers vs. niet-dragers)
- Geografische regio

De primaire uitkomst van de Clarity AD-studie is het verschil in CDR-SB score tussen baseline en na 18 maanden behandeling. Secundaire uitkomsten zijn onder andere amyloïde clearance, ongunstige effecten en ADAS-Cog14, ADCOMS (niet gevalideerd) en ADCS-MCI-ADL na 18 maanden.

Volgens het ontwerp van de studie waren er 1.566 patiënten nodig, zodat een verschil in CDR-SB van 0,373 na 18 maanden kon worden vastgesteld met 90 procent power bij een tweezijdige alfa van 0,05, rekening houdend met een uitval van 20%. In de COVID-19 pandemie hebben ongeveer 200 personen 3 of meer opeenvolgende dosis gemist. Er zijn daarom 200 extra patiënten geïncludeerd in de studie, zodat de power op 90% bleef.

In totaal werden er bijna 6,000 patiënten gescreend. Van deze patiënten voldeden er 1.795 aan alle criteria en werden geselecteerd voor een 1:1 randomisatie, waarbij 898 patiënten lecanemab kregen en 897 patiënten placebo. De grootste uitval tijdens de screening vond plaats doordat patiënten niet voldeden aan de in- en exclusiecriteria (60%) met als meest voorkomende de cognitie criteria (i.e. patiënt was cognitief niet aangedaan of had juist een ernstigere variant van Alzheimer; 51%) gevolgd door een gebrek aan bevestigde amyloïdepathologie op de PET-scan (17%).

In de totale studiepopulatie zijn de baselinekarakteristieken goed verdeeld over beide armen. Dit betreft de ApoE-ε4 dragers (68,1% in lecanemab-arm versus 69,0% in de placebo-arm), de klinische subgroepen (61,9% MCI versus 61,5%) en het gebruik van symptoombestrijdende medicatie (53,2% versus 51,9%). De gemiddelde leeftijd was 71,3 jaar, 52,3% was vrouw en de meerderheid was van Kaukasische afkomst (76,9%). Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de Clarity AD-studiepopulatie.

Subgroep ApoE-ε4 niet-dragers en heterozygoten
In het klinisch onderzoek van lecanemab werden zowel homozygoten als heterozygoten als niet-dragers van het ApoE-ε4 allel geïncludeerd. Na een herbeoordeling door de EMA sluit de uiteindelijke geregistreerde indicatie van lecanemab ApoE-ε4 homozygote dragers uit. Dit

vanwege met name een groter risico op ernstige bijwerkingen (met name amyloïde gerelateerde imaging abnormaliteiten [ARIA]).

De ApoE-ε4 homozygoten maakten 15,3% van de totale populatie uit. De subgroepanalyse waarop de geregistreerde indicatie en de claim is gebaseerd, betreft derhalve de overige 84,7% (n=1.466) van de totale studiepopulatie, waarvan 53,3% ApoE-ε4 heterozygoot (n=957) en 31,4% niet-drager (n=564).

Let op: het betreft hier een exploratieve post-hoc subgroepanalyse. Er is niet op de subgroep van heterozygoten en niet-dragers gerandomiseerd, gestratificeerd, vooraf gespecificeerd of gepowered.

Het Zorginstituut accepteert in de farmacotherapeutische beoordelingen enkel peer-reviewed publicaties in wetenschappelijke tijdschriften en data gepubliceerd in het EPAR door de EMA. De informatie in het EPAR over de post-hoc subgroepanalyse in patiënten die ApoE-ε4 niet-drager en heterozygoot zijn is echter heel summier. Zo ontbreekt er informatie over de baselinekarakteristieken, de kwaliteit van leven, de incidentie ernstige ongunstige effecten en het percentage stakers vanwege bijwerkingen. Het artikel van de Clarity AD-studie is gebaseerd op de totale populatie.[19] De registratiehouder heeft het ontbrekende bewijs over de subgroep aangeleverd in het dossier voor het Zorginstituut. Daarnaast heeft de fabrikant uit het rapport dat voor EMA doeleinden gecreëerd was, een document gesynthetiseerd waar alle analyses gerapporteerd zijn die betrekking hebben op de geregistreerde patiëntenpopulatie. Deze analyses zijn voor het Zorginstituut echter niet acceptabel, omdat ze niet gepubliceerd zijn. Hierom betrekt het Zorginstituut de gegevens van de totale populatie bij de beoordeling als ondersteunend bewijs.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Cognitief functioneren

Het cognitief functioneren werd in de Clarity AD-studie met twee verschillende vragenlijsten gemeten: de CDR-SB en ADAS-Cog14.

De mediane follow-up duur van de studie is niet gerapporteerd voor de subgroep.

CDR-SB

In de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten was er data beschikbaar van 723 van de 757 (95,5%) patiënten in de lecanemab-arm en van 743 van de 764 (97,2%) patiënten uit de placebo-arm. De gemiddelde CDR-SB score (±SD) bij de start van het onderzoek is niet gerapporteerd voor de subgroep. Na 18 maanden was de gemiddelde verandering t.o.v. baseline in de lecanemab-arm -1,15 punten (standaarddeviatie [SD] 0,09) en in de placebo-arm -1,73 punten (SD 0,09). Het verschil na 18 maanden op de CDR-SB score tussen lecanemab t.o.v. placebo was **0,58** (95% BI 0,35 – 0,81) punten minder achteruitgang.

Dit betreft een statistisch significant verschil. Wanneer een MID gebruikt wordt van 1 voor patiënten met MCI en 2 voor patiënten met milde dementie op een totale score van 18, is het verschil van 0,58 punten tussen lecanemab en placebo niet klinisch relevant.

Het betreft hier een post-hoc subgroepanalyse. Er is niet op de subgroep van heterozygoten en niet-dragers gerandomiseerd, gestratificeerd, vooraf gespecificeerd of gepowered. Vanwege een mogelijke risico op vertekening van resultaten, betrekt het Zorginstituut de gegevens over de totale populatie bij de beoordeling waar wél gerandomiseerd en gepowered is.

In de totale populatie was complete informatie beschikbaar van 714 van 859 (83,1%) patiënten in de lecanemab-arm en 757 van 875 (86,5%) in de placebo-arm. De gemiddelde CDR-SB score bij de start van het onderzoek was in 3,17 (SD 1,34) versus 3,22 (SD 1,34) in de lecanemab en placebo-arm respectievelijk. Na 18 maanden was de gemiddelde verandering t.o.v. baseline in de lecanemab-arm -1,21 punten (SE 0,08) en in de placebo-arm -1,66 punten (SE 0,08). Het verschil na 18 maanden op de CDR-SB score voor lecanemab t.o.v. placebo was **0,45** (95% BI 0,23 – 0,67) punten minder achteruitgang. De resultaten komen overeen met de resultaten in de subgroep. Ook in de totale populatie is er geen sprake van een klinisch relevant verschil in de CDR-SB score na 18 maanden.

ADAS-Cog14
In de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten zijn 591 van de 719 (82,2%) in de lecanemab-arm en 621 van de 740 (84,0%) in de placebo-arm geanalyseerd. De gemiddelde ADAS-Cog14-score bij de start van het onderzoek is niet gerapporteerd voor de subgroep. Na 18 maanden was de gemiddelde verandering t.o.v. baseline in de lecanemab-arm -4,39 punten en in de placebo-arm -5,90 punten. Het verschil na 18 maanden op de ADAS-Cog14 voor lecanemab t.o.v. placebo was **1,51** (95% BI 0,54 – 2,49) punten minder achteruitgang.

Er is sprake van een statistisch significant verschil. Bij een klinische relevantiegrens van 4 punten bij een maximale score van 85 punten op de ADAS-Cog14 is het verschil niet klinisch relevant. In beide groepen is wel sprake van een klinisch relevante verslechtering t.o.v. baseline.

In de totale populatie was er complete data beschikbaar van 703 van de 859 (81,8%) patiënten in de lecanemab-arm en 738 van de 875 (84,3%) patiënten in de placebo-arm. De gemiddelde ADAS-Cog14-score bij de start van het onderzoek was 24,4 (SD 7,08) in de lecanemab-arm en 24,4 (SD 7,56) in de placebo-arm. Na 18 maanden was de gemiddelde verandering t.o.v. baseline in de lecanemab-arm 4,14 punten (SE 0,31) en in de placebo-arm 5,58 punten (SE 0,31) hoger. Het verschil na 18 maanden op de ADAS-Cog14 voor lecanemab t.o.v. placebo was **1,44** (95% BI 0,61 – 2,27) punten minder achteruitgang. Dit is in lijn met het effect gevonden in de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten. Zowel in de subgroep als in de totale populatie is er geen sprake van een klinisch relevant verschil in de ADAS-Cog14-score na 18 maanden.

De kwaliteit van het bewijs wordt lager ingeschaald voor zowel de CDR-SB-schaal als voor de ADAS-Cog14 voor de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten vanwege **risico op bias**. Dit vanwege een risico op overschatting van het effect door missende gegevens en vertekening van subjectieve uitkomstmaten door functionele deblindering. Het feit dat er slechts één studie beschikbaar is, is volgens de GRADE-methodiek reden om extra streng te zijn op het risico op bias-criterium. Omdat de resultaten in de subgroep in lijn zijn met de resultaten van de totale populatie, wordt de kwaliteit van het bewijs in de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten niet verder verlaagd vanwege risico op bias door de post-hoc subgroepanalyse. Er is sprake van redelijke kwaliteit van bewijs.

GRADE-conclusie: bij patiënten die ApoE-ε4 niet-drager of heterozygoot zijn resulteert lecanemab weliswaar in een statistisch significant verminderde achteruitgang in het cognitief functioneren, maar het effect is waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) niet klinisch relevant.

Functioneren in het dagelijks leven
Functioneren in het dagelijks leven werd in de studie gemeten middels de ADCS-MCI-ADL vragenlijst. Deze is gevalideerd voor patiënten met MCI. In de Clarity AD-studie zaten ook

patiënten met milde dementie (~40%). De onderbouwing ontbreekt waarom dit ook kan worden toegepast bij patiënten met milde dementie.

In de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten zijn 568 van de 656 (86,6%) in de lecanemab-arm en 599 van de 675 (88,7%) in de placebo-arm geanalyseerd. De registratiehouder geeft aan dat vanwege vertraging bij de implementatie van de vragenlijst, bij 6% van de deelnemers geen baseline bepaling kon worden gedaan. De gemiddelde ADCS-MCI-ADL-score bij de start van het onderzoek is niet gerapporteerd voor de subgroep. Na 18 maanden was de gemiddelde verandering t.o.v. baseline in de lecanemab-arm -3,87 punten en in de placebo-arm -5,81 punten. Het verschil na 18 maanden op de ADCS-MCI-ADL voor lecanemab t.o.v. placebo was **1,94** (95% BI 1,03 – 2,84) punten minder achteruitgang.

Er is sprake van een statistisch significant verschil. Bij een MID van 3,7 punten bij een maximale score van 53 punten op de ADCS-MCI-ADL is het verschil van 1,94 punten niet klinisch relevant. In beide groepen is wel sprake van een klinisch relevante verslechtering t.o.v. baseline.

In de totale populatie zijn 676 van de 859 (78,7%) in de lecanemab-arm en 707 van de 875 (80,8%) in de placebo-arm geanalyseerd. De gemiddelde ADCS-MCI-ADL-score bij de start van het onderzoek was 41,2 punten (SD 6,6) in de lecanemab-arm en 40,9 punten (SD 6,9) in de placebo-arm. Na 18 maanden was de gemiddelde verandering t.o.v. baseline in de lecanemab-arm -3,48 punten (SE 0,31) en in de placebo-arm -5,50 punten (SE 0,31). Het verschil na 18 maanden op de ADCS-MCI-ADL voor lecanemab t.o.v. placebo was **2,02** (95% BI 1,21 – 2,82) punten minder achteruitgang. Bij een MID van 3,7 punten is er ook in de totale populatie geen sprake van een klinisch relevant verschil in ADCS-MCI-ADL na 18 maanden.

De kwaliteit van het bewijs wordt lager ingeschaald vanwege **risico op bias** (om dezelfde redenen als bij 'Cognitief functioneren'). Omdat de resultaten in de subgroep in lijn zijn met de resultaten van de totale populatie, wordt de kwaliteit van het bewijs in de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten niet verder verlaagd. Er is sprake van redelijke kwaliteit van bewijs.

GRADE-conclusie: bij patiënten die ApoE-ε4 niet-drager of heterozygoot zijn resulteert lecanemab weliswaar in een statistisch significant verminderde achteruitgang in het functioneren in het dagelijks leven, maar het effect is waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) niet klinisch relevant.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is gemeten met behulp van de ziektespecifieke QoL-AD vragenlijst, bij aanvang en tijdens bezoeken (om de zes maanden). Om de validiteit van de antwoorden van de proefpersonen te bevestigen, vullen – naast de patiënten zelf – ook de studiepartners van de proefpersonen de QoL-AD voor elke proefpersoon in.

De gegevens over QoL-AD zijn niet gepubliceerd specifiek voor de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten. Voor de totale populatie zijn de resultaten van o.a. de QoL-AD beschreven in het artikel van Cohen *et al.* (2023), gerapporteerd door de patiënt zelf en door de mantelzorger.[39] Omdat de kwaliteit van leven in deze vroege fase relatief goed wordt ingeschat door de patiënt, focust de beoordeling zich op de door de patiënt gerapporteerde gegevens over zijn of haar kwaliteit van leven. De resultaten op de QoL-AD gerapporteerd door de mantelzorger lieten overigens eenzelfde beeld zien.

In totaal waren er data beschikbaar van 715 van de patiënten in de lecanemab-arm versus 753 van de patiënten in de placebo-arm. Bij baseline was de score op de QoL-AD in de lecanemab-arm 39,0 (SD 6,2) punten en in de placebo-arm 39,1 (SD 6,1) punten. Er is niet gerapporteerd hoeveel de QoL-AD verslechtert in de respectievelijke armen. Na 18 maanden was het verschil ten opzichte van baseline tussen lecanemab en placebo **0,66** punten (95%-BI is niet gerapporteerd) minder achteruitgang.

Bij het gebruik van een MID van 3,9 is er geen sprake van een klinisch relevant verschil op de QoL-AD tussen lecanemab en placebo. Deze MID is echter gevalideerd in een populatie met Parkinson en verschilt mogelijk voor patiënten met beginnend Alzheimer.[38] Wanneer er onduidelijkheid is over de klinische relevantiegrens kan het Zorginstituut *default* grenswaarden hanteren die overeenkomen met een matig tot redelijk effect. Voor continue uitkomsten geldt dat een SMD van 0,5 of meer als klinisch relevant wordt gezien. De informatie, nodig om het effect om te rekenen naar een SMD, was echter niet beschikbaar in het artikel. Ook niet in de recente publicatie van Van Dyck *et al.* (2025)[49]. Of het effect voldoet aan deze *default* grenswaarde is derhalve niet te bepalen.

De kwaliteit van het bewijs wordt lager ingeschaald vanwege **risico op bias** (om dezelfde redenen als bij 'Cognitief functioneren'). Er is daarbij ook afgewaardeerd voor **indirect bewijs**. Vanwege het ontbreken van een MID en omdat niet alle gegevens voorhanden zijn om een SMD te berekenen, is de **nauwkeurigheid** van het effect niet te beoordelen. Kwaliteit van leven kan afhankelijk zijn van het aantal en de ernst van de bijwerkingen die men ervaart. Bijwerkingen, met name ARIA, kwamen minder vaak voor in de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten t.o.v. de totale populatie. Dit was tevens de reden dat de EMA de indicatie van lecanemab heeft ingeperkt. Het vertrouwen in het gebruik van de resultaten uit de totale populatie is daardoor kleiner. Er is sprake van lage kwaliteit van bewijs.

GRADE-conclusie: bij patiënten die ApoE-ε4 niet-drager of heterozygoot zijn resulteert lecanemab weliswaar in een statistisch significant verminderde achteruitgang in de kwaliteit van leven, maar het is onbekend of dit effect ook klinisch relevant is. Dit omdat een MID ontbreekt en niet alle gegevens voorhanden zijn om een SMD te berekenen.

3.3.1 Overige overwegingen

Gelijktijdige symptomatische behandeling
Patiënten konden gedurende de studie starten, stoppen of wisselen van cholinesteraseremmers en/of memantine. Bij aanvang van de studie kreeg 57,5% cholinesteraseremmers en/of memantine. Dit was gelijk verdeeld over beide armen (57,9% versus 57,2% in respectievelijk de lecanemab- en placebo-arm). De ruime meerderheid van de patiënten (89%) die bij de start van de studie op een stabiele dosis zaten, bleven dit doorgebruiken. Slechts 11% startte met een nieuw middel (2,1%), wisselde van dosering (3,9%) of stopte (2,4%). Van de patiënten die geen Alzheimer-medicatie gebruikte bij baseline startte 11% met medicatie. Er waren geen substantiële verschillen tussen de interventie- en de placebo-arm.

Er zijn wel verschillen geïdentificeerd in het gebruik van cholinesteraseremmers tussen de studiepopulatie en de Nederlandse dagelijkse praktijk:

- In Nederland gebruikt maximaal 21% van de patiënten een cholinesteraseremmer t.o.v. bijna 60% in de klinische studie.
- Donepezil (oraal) werd in de studie het meest gebruikt (40%) terwijl dit nauwelijks in Nederland wordt voorgeschreven. In Nederland ligt de voorkeur bij rivastigmine (oraal en cutaan (pleister)), wat maar in 9% van de studiepopulatie werd gegeven. In de Nederlandse praktijk worden cholinesteraseremmers vaker cutaan dan oraal toegediend.
- Patiënten uit de studie werden ook behandeld met memantine (14%). Dit geneesmiddel is in Europa geïndiceerd voor matig-ernstige dementie terwijl deze patiënten niet in de studie zaten.

Op basis van systematische reviews kwam het gemiddelde verschil na 6 maanden door toevoeging van cholinesteraseremmers neer op ongeveer 2 punten op het cognitief functioneren (gemeten met de ADAS-Cog).[40, 41] Ook deze geneesmiddelen bereiken geen klinisch relevant verschil t.o.v. placebo. Het effect is daarnaast vergelijkbaar met het geobserveerde effect van de toevoeging van lecanemab aan de standaardbehandeling (1,51 punten op de ADAS-Cog14).

Er is een subgroepanalyses gepubliceerd over de effectiviteit van lecanemab bij wel/niet gebruikers van symptomatische medicatie, ongeacht ApoE4-genotype status.[19] Daaruit maken wij op dat er geen aanwijzingen zijn dat het gebruik van cholinesteraseremmers interacteert met

lecanemab. Gezien de beperkte effectiviteit van cholinesteraseremmers en de gelijke verdeling tussen beide armen is een geringe impact op het behandeleffect van lecanemabi ook te verwachten. De kwaliteit van het bewijs wordt derhalve niet verlaagd (m.a.w. geen indirect bewijs).

Klaring van amyloïde plaques als surrogaat
In de studie bleek klaring van de amyloïde plaques slecht gecorreleerd met een verbetering op klinische uitkomsten. Volgens de EMA heeft de registratiehouder hiermee onvoldoende aangetoond dat er sprake is van een surrogaat. Om deze reden moest de term 'disease modifying agent' uit de geregistreerde indicatie van lecanemab worden verwijderd.[31]

Sensitiviteitsanalyses
In de bovenstaande analyse en de GRADE-tabel is de primaire analyse voor zowel de totale populatie als de subgroep weergegeven. De primaire analyse includeerde alleen geobserveerde data. Ontbrekende waarden zijn in deze analyses niet geïmputeerd. Hierdoor wordt impliciet de aanname gedaan dat de missende gegevens willekeurig ontbreken. Dit is discutabel. In de lecanemab-arm verlieten meer patiënten de studie (o.a. vanwege bijwerkingen). Mogelijk zijn dit patiënten die slechter scoren op de cognitieve en functionele uitkomsten. Er is data verzameld na het stoppen met de studie. Dit betrof echter niet iedereen (48% vs 31% in de lecanemab en placebo-arm respectievelijk) en alleen de primaire uitkomstmaat.[31]

De EMA heeft meerdere sensitiviteitsanalyses uitgevoerd om de impact van de missende gegevens op de primaire uitkomstmaat te toetsen. Dit resulteerde over het algemeen in lagere effecten voor de totale populatie (CDR-SB: -0,24 tot -0,47; ADAS-Cog14: -0,68 tot -1,51; ADCS-MCI-ADL: 1,16 tot 1,76).[31] Voor de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers en heterozygoten zijn ook een aantal sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. In alle gevallen werden de effecten kleiner, zij het wel nog statistisch significant.

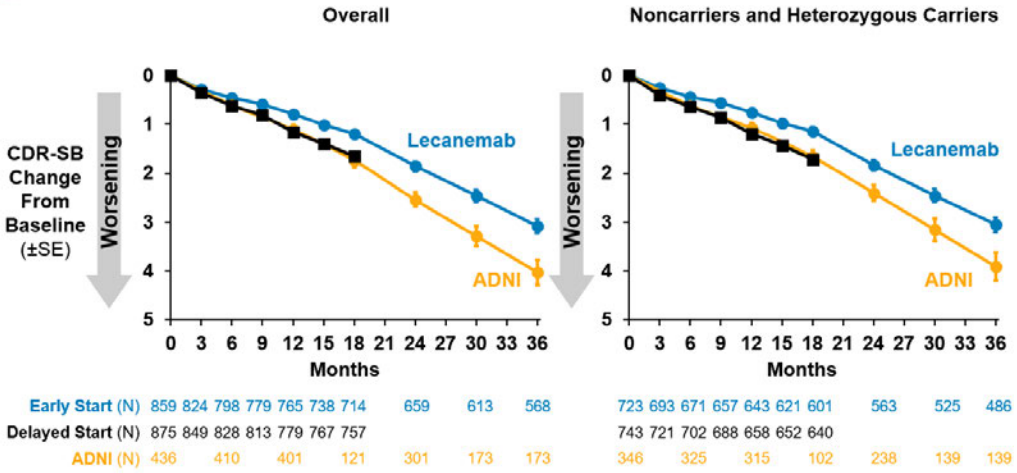
Langetermijn effectiviteit en indirecte vergelijking met natuurlijk beloop
De langetermijn effectiviteit van lecanemab is in kaart gebracht met behulp van een open-label extensiestudie (OLE) en een extern gematcht cohort. De Clarity AD-studie van 18 maanden werd gevolgd door een OLE van maximaal 36 maanden. Deze includeerde zowel patiënten uit de interventiearm die continueerden met lecanemab, als patiënten uit de controlearm die overstapten van placebo naar de behandeling met lecanemab (N=1616[7]). Bij gebrek aan een controlearm in de OLE is er gebruik gemaakt van een extern Amerikaans/Canadees controlecohort (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, ADNI). Dit cohort werd *a priori* geselecteerd en gematcht aan de studiepopulatie van de Clarity AD-studie. Matching gebeurde op de volgende variabelen: 1) een baseline diagnose van MCI of milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer, 2) baseline proportie MCI en milde dementie werd ingesteld op 60% versus 40% respectievelijk 3) baseline MMSE ≥ 22, 4) amyloïde positief aangetoond met een PET-scan of met onderzoek van de liquor. Er werd niet geselecteerd op basis van ApoE-ε4 dragerschap. In de Clarity AD-studiepopulatie en het ADNI-cohort was respectievelijk 30,8% en 30,0% een niet-drager van ApoE ε4. Van de APoE ε4-dragers was respectievelijk 53,8% en 49,3% heterozygoot. Het is onduidelijk hoe groot het cohort waaruit geselecteerd is oorspronkelijk was. Uiteindelijk voldeden 4 patiënten uit het ADNI-cohort aan de inclusiecriteria. Omdat het een niet-gerandomiseerde vergelijking betreft is er bovendien ernstig risico op bias.

Voor de totale studiepopulatie bedroeg het verschil na 36 maanden van lecanemab t.o.v. het ADNI-controlecohort **-0,95** (95%-BI niet gerapporteerd).[49] Voor de subgroep ApoE-ε4 niet-dragers en heterozygoten werd een verschil gezien van **-0,86** (95%-BI niet gerapporteerd) na 36 maanden t.o.v. het extern controlecohort.[31] Zowel in de totale populatie als in de subgroep is er na 36 maanden geen sprake van een klinisch relevant verschil in CDR-SB score tussen lecanemab en het "natuurlijk beloop". Doordat de 95%-betrouwbaarheidsintervallen in figuur 3 ontbreken, is het niet duidelijk of er sprake is van een daadwerkelijk verschil of dat er toch sprake is van overlap tussen de lecanemab arm en de controlearm. Beide groepen verslechteren

[7] Van de 1795 deelnemers bij start van Clarity AD, werden 179 patiënten uit de oorspronkelijke placebo-arm niet behandeld met ten minste één dosis lecanemab en om die reden niet meegenomen in de analyse van de OLE.

ook op de langetermijn klinisch relevant (afgelezen uit de grafiek; de exacte getallen tussen 18 en 36 maanden ontbreken). N.B.: Patiënten zullen bij meer follow-up ook meer gevorderde stadia van Alzheimer bereiken, waardoor het verschil tussen de interventiearm en controlearm groter moet zijn dan 1 om te spreken van een klinisch relevant effect.

Figuur 3. Gesimuleerde verschil bij 36 maanden t.o.v. baseline in CDR-SB score tussen lecanemab en het ADNI-controlecohort



Het ADNI-cohort is ook gebruikt om het beloop vanaf 36 maanden te voorspellen. De registratiehouder heeft hiervoor een model gebruikt gebaseerd op een Weibull-distributie waarin gecorrigeerd werd voor o.a. ziektestadium (MCI of milde dementie) en ApoE-ε4-status.[31] Op basis van dit model claimt de registratiehouder dat het behandelingsvoordeel van lecanemab ook na 36 maanden blijft toenemen. Of dit uiteindelijk resulteert in een klinisch relevant verschil is op basis van de huidige data niet te beoordelen. Daarbij merkt het Zorginstituut op dat er een vergelijking met observationele data, en vervolgens gemodelleerde data, is gemaakt. Het is niet transparant hoe deze simulaties tot stand komen (bijv. percentage data dat observationeel is vs. gemodelleerd). Daarnaast is er sprake van een observationele studieopzet, een beperkte aantal variabelen waarop gematcht is, risico op bias (60% missings in ADNI-cohort) en selectieve drop-out (mogelijk hebben de minst fitte patiënten de lecanemab-arm reeds verlaten). Het Zorginstituut komt tot de conclusie dat over de langetermijn effectiviteit van lecanemab na 18 maanden geen uitspraak te doen is.

Er was geen informatie verzameld over de ADAS-Cog14, ADCS-MCI-ADL en QoL-AD in het extern controlecohort. Een indirecte vergelijking op de langere termijn kon voor deze uitkomstmaten dan ook niet worden gemaakt.

Geen klinisch relevant effect op groepsniveau
De registratiehouder claimt voor lecanemab een meerwaarde t.o.v. de huidige standaardzorg bij de geïndiceerde patiënten. Om te komen tot een meerwaarde moet er sprake zijn van aantoonbare klinische relevante verschillen tussen de interventie en de controlebehandeling op groepsniveau. Alleen statistische significantie is niet voldoende. Met klinisch relevant wordt bedoeld dat de patiënt daadwerkelijk klinisch voordeel ervaart.

Bij de ziekte van Alzheimer vormt het definiëren van klinische relevante effecten een uitdaging. De heterogeniteit aan klachten is hier mede de oorzaak van. Daarnaast kan voor de ene patiënt iets anders betekenisvol zijn dan voor de andere patiënt. Hierdoor kan een klinisch relevant effect op groepsniveau uiteindelijk alsnog niet betekenisvol zijn voor de individuele patiënt.[28, 30]

Desalniettemin is het belangrijk om aan te tonen dat er ten minste op groepsniveau sprake is van een klinisch relevant effect. Voor het vaststellen van een MID bestaat niet een gouden standaard. De voorkeur gaat uit naar anker-gebaseerde methoden boven distributie-gebaseerde methoden. Anker-gebaseerde MID's zijn gevalideerd door, en gebaseerd op door patiënten,

mantelzorgers en artsen vastgestelde klinische relevantie. Een anker is bijvoorbeeld de bevestiging van een arts dat er sprake is van een betekenisvolle verandering.

Distributie-gebaseerde MID's zijn niet gevalideerd aan de hand van een extern, klinisch relevant 'anker', maar zijn gebaseerd op een bepaalde statistische verdeling binnen de studiepopulatie.[42] De *default* klinische relevantiegrenzen van het Zorginstituut zijn voorbeelden van op distributie-gebaseerde MID's. Deze worden gebruikt indien gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen MID's ontbreken.

De MID voor de CDR-SB vragenlijst is berekend in meerdere studies op basis van de anker-gebaseerde methode. In deze studies is het verschil in CDR-SB score na 1 jaar binnen individuele patiënten gelinkt aan een klinisch relevante verslechtering. Er werden drie verschillende klinisch relevante 'ankers' gebruikt[8] en allen kwamen uit op een MID van gemiddeld 1 voor een verschil in CDR-score na 1 jaar in een groep patiënten met MCI.

De anker-gebaseerde MID van 1 punt in patiënten met MCI is gebaseerd op een groepsgemiddelde. Dit hoeft niet te betekenen dat voor een individuele patiënt een verminderde afname van 1 punt klinisch relevant is. Echter, het Zorginstituut beoordeelt op groepsniveau en daarmee sluit de anker-gebaseerde MID juist goed aan.

Het Zorginstituut gebruikt deze klinische relevantiegrens om te bepalen of er een verschil is tussen twee groepen (*between patients*). De registratiehouder is van mening dat deze MID's niet gebruikt mogen worden. Zij baseren dit op een rapport waarin het volgende staat: "[MCID]-drempels zijn niet bedoeld om de vereiste omvang te bepalen of om de betekenis van verschillen tussen groepen in gemiddelde verandering ten opzichte van baseline te evalueren. In plaats daarvan kan de MCID informatie geven over drempelwaarden waarmee rekening moet worden gehouden in responderanalyses."

Het Zorginstituut ziet echter geen redenen om deze MID's niet te mogen gebruiken bij het duiden van klinisch relevante verschillen tussen groepen. Het is aannemelijk dat het *between groups*-verschil (behandeling versus geen behandeling) correleert met het *within patient*-verschil (patiënt wel en niet behandeld). In de Clarity AD-studie was het verschil tussen de groepen -0,58 tussen de lecanemab en de placebo-arm. Dit geobserveerde effect op groepsniveau is kleiner dan de minimale klinisch relevante afname van 1 punt. Daarmee is een klinisch relevant verschil op de CDR-SB onvoldoende aangetoond.

Als alternatief draagt de registratiehouder verschillende exploratieve analyses aan om de klinische relevantie van het behandeleffect vast te stellen (*responder-, time to event- en time saved*-analyses). De analyses zijn andere weergaven van dezelfde continue CDR-SB data, waarvoor reeds is vastgesteld dat deze niet klinisch relevant verschilt tussen beide groepen. Daarnaast is er niet gecorrigeerd voor deze analyses (*multiplicity*). Verder wordt de statistische power verkleint door continue data in te delen in groepen op basis van een 'respons'. Voor al deze analyses geldt tot slot dat er geen sprake is van een (anker-gebaseerde) gevalideerde MID. Bovendien is het noodzakelijk om de mensen met MCI en milde dementie apart te analyseren, aangezien de MCID anders is bij de twee patiëntgroepen. Het Zorginstituut ziet dan ook geen toegevoegde waarde in deze extra analyses.

Overigens komen ook leden van de *Scientific Advisory Group-Neurology* bestaande uit zowel patiënten als experts tot vergelijkbare conclusies als het Zorginstituut. Ook zij gaven aan dat de resultaten niet klinisch relevant dan wel betekenisvol zijn voor patiënten.[43] De patiëntenvereniging Alzheimer Nederland is het hier echter niet mee eens. Zij zien graag dat lecanemab voorzichtig wordt uitgerold vanuit enkele expertisecentra zodat patiënten de kans krijgen om zelf mee te beslissen of ze de behandeling betekenisvol vinden.

[8] Als ankers zijn gebruikt: door een arts bevestigde betekenisvolle verslechtering, een minimale verslechtering op de *Mild Cognitive Impairment-Clinical Global Impression of Change*, of een 1-punt verslechtering op de *Global Deterioration Scale*.

3.4 Ongunstige effecten

De voornaamste bijwerkingen van lecanemab betreffen: infusiegerelateerde reactie (IRR; 26%), ARIA-H (13%), hoofdpijn (11%) en ARIA-E (9%). Intracerebrale bloedingen (ICH) met een diameter van meer dan 1 cm werden gemeld bij 0,5% (4/757) van de patiënten na behandeling met lecanemab vergeleken met 0,1% (1/764) van de patiënten die placebo kregen. Er zijn fatale voorvallen van ICH waargenomen bij patiënten die lecanemab kregen (gedurende of na de studie).

Incidentie ernstige ongunstige effecten (SAE)
Specifiek over de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten is geen informatie gepubliceerd over de incidentie van ernstige ongunstige effecten. Wel wordt er in de herbeoordeling door de EMA stilgestaan bij specifieke ernstige bijwerkingen, zoals ARIA en ICH. Deze worden besproken bij 3.4.1. Overige overwegingen.

In de totale populatie traden ernstige ongunstige effecten (SAE) vaker op in de lecanemab-arm dan in de placebo-arm: 126 van de 898 patiënten (14,0%) versus 101 van de 897 patiënten (11,3%) respectievelijk. Dit verschil werd met name gedreven door een hogere incidentie van ernstige IRR (1,2%) en ARIA-E (0,8%). Het post-hoc door het Zorginstituut berekende relatief risico (RR) is 1,25 (95%-BI: 0,98 tot 1,59). Gelet op de MID van RR 1,25 is de puntschatter klinisch relevant.

In de Clarity AD-studie met een duur van 18 maanden waren er geen sterfgevallen in de lecanemab-groep en één sterfgeval in de placebo-arm (ICH).

De kwaliteit van het bewijs is lager, omdat het 95%-betrouwbaarheidsinterval de MID van RR = 1,25 doorkruist. Vanwege het gebruik van de gegevens van de totale populatie is er afgewaardeerd voor indirect bewijs. Er is sprake van lage kwaliteit van bewijs.

GRADE-conclusie: bij patiënten die ApoE-ε4 niet-drager of heterozygoot zijn resulteert lecanemab mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging op de incidentie ernstige ongunstige effecten.

Percentage stakers vanwege ongunstige effecten
Er zijn geen gegevens gepubliceerd over het percentage stakers vanwege ongunstige effecten in de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten.

In de totale populatie is het percentage patiënten dat de behandeling met lecanemab staakte vanwege ongunstige effecten 6,9% (62 van de 898 patiënten) ten opzichte van 2,9% (26 van de 897 patiënten) in de placebo-arm. Het post-hoc door het Zorginstituut berekende RR was 2,38 (95%-BI: 1,52 tot 3,73). Gelet op de MID van 1,25 is de puntschatter klinisch relevant.

De belangrijkste redenen (>1% van de patiënten) om de behandeling met lecanemab te staken waren ARIA-H (1,7%), ARIA-E (1,4%) en infusiegerelateerde reacties (1,3%). In de placebo-arm was er geen bijwerking die leidde tot staken in meer dan 1% van de patiënten.

Vanwege het gebruik van de gegevens van de totale populatie is er afgewaardeerd voor indirect bewijs. Er is sprake van redelijke kwaliteit van bewijs.

GRADE-conclusie: bij patiënten die ApoE-ε4 niet-drager of heterozygoot zijn resulteert lecanemab waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

3.4.1 Overige overwegingen

Subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten
De EMA heeft uiteindelijk een marktvergunning verleend voor de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten vanwege een positieve *benefit/risk* balans. Dit kwam met name

doordat er minder symptomatische of ernstige ARIA waren in de subgroep van niet-dragers en heterozygoten t.o.v. de homozygoten. Hieronder wordt ingegaan op specifieke, ernstige bijwerkingen: ARIA-H, ARIA-E en ICH.

ARIA staat voor a*myloid-related imaging abnormalities* en verwijst naar een spectrum van afwijkingen die op MRI-scans van de hersenen worden gezien. Het wordt vaker gezien bij mensen die behandeld worden met medicijnen die gericht zijn op het verminderen van amyloïde-eiwitten in de hersenen, maar het kan ook spontaan ontstaan.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen ARIA-H (haemorrhage) en ARIA-E (edema). ARIA-H duidt op de aanwezigheid van bloedingen (haemorrhages) in de hersenen, specifiek microbloedingen (kleine bloedinkjes) of oppervlakkige siderose (ijzerophoping aan de oppervlakte van de hersenen). Bij ARIA-E is er sprake van vochtophoping of zwelling (oedeem) in de hersenen. Zowel ARIA-H als ARIA-E kunnen symptomatisch of asymptomatisch (alleen radiografisch te zien) zijn. Symptomatische ARIA-H en ARIA-E worden gekenmerkt door hoofdpijn, verwardheid, visusveranderingen, duizeligheid, misselijkheid, loopstoornissen en insulten. ARIA-H en ARIA-E kunnen gezamenlijk voorkomen of in geïsoleerde vorm.

In de Clarity AD-studie waren de meeste ARIA-events asymptomatisch en mild of matig van ernst. Desalniettemin kwamen symptomatische en ernstige ARIA events voor, ook in de uiteindelijke geïndiceerde populatie. Sommige patiënten krijgen te maken met een tweede ARIA event (36% kreeg een recidief van ARIA-H en 14% kreeg een recidief van ARIA-E bij voortzetting van behandeling met lecanemab).

Tabel 3: Verschillen in specifieke bijwerkingen in totale populatie versus subgroep

	Totale populatie		Subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten	
	Lecanemab (n=898)	Placebo (n=897)	Lecanemab (n=757)	Placebo (n=764)
ARIA-H	155 (17%)	81 (9%)	98 (13%)	52 (7%)
Waarvan symptomatisch	13 (1,4%)	2 (0,2%)	6 (0,8%)	1 (0,1%)
ARIA-E	113 (13%)	15 (2%)	67 (9%)	10 (1%)
Waarvan symptomatisch	25 (2,8%)	0 (0%)	12 (2%)	0 (0%)
ICH >1 cm	6 (0,3%)	1 (0,2%)	4 (0,5%)	2 (0,3%)

ARIA-H werd waargenomen bij 13% (98/757) van de patiënten die lecanemab kregen vergeleken met 7% (52/764) van de patiënten die placebo kregen. De meerderheid van ARIA-H was asymptomatisch, waarbij symptomatische ARIA-H werd gemeld bij 0,8% (6/757) van de patiënten die lecanemab kregen en 0,1% (1/764) van de patiënten die placebo kregen.

De belangrijkste bijwerkingen waren ARIA-H (bloeding) (14,0% vs. 7,7%) en ARIA-E (hersenoedeem) (12,6% vs. 1,7%). Bij 5 van de 898 (0,6%) patiënten in de lecanemab-arm trad een macrobloeding (ARIA-H) op versus 1 van de 897 (0,1%) placebopatiënten.
Bij 22% van de patiënten met ARIA-E in de lecanemab-arm traden symptomen op als hoofdpijn, visuele stoornis en verwarring. ARIA-E verliep in de placebo-arm zonder symptomen.

De meeste gevallen van ARIA-E waren asymptomatisch, waarbij symptomatische ARIA-E werd gemeld bij 2% (12/757) van de patiënten die lecanemab kregen en bij geen van de patiënten die placebo kregen. Wanneer aanwezig, omvatten symptomen in verband met ARIA-E hoofdpijn (50%, 6/12), verwardheid (17%, 2/12), duizeligheid (8%, 1/12) en misselijkheid (8%, 1/12). Ook kwamen focale neurologische problemen (8%, 1/12) voor.

In de totale studiepopulatie staakte 2,2% de behandeling met lecanemab vanwege ARIA. De meerderheid van de patiënten met ARIA (~90%) continueerde in de studie.

In de meeste patiënten met symptomatische ARIA verdwenen de klachten na het verlagen van de frequentie of dosering of het staken van de behandeling. In een klein aantal patiënten (<1% van totale populatie) was er sprake van blijvende klachten.

De incidentie van ICH was 0,3% (1/286) van de patiënten die naast lecanemab een gelijktijdig antitromboticum kregen op het moment van het voorval, vergeleken met 0,7% (3/450) van de patiënten die dit niet kregen. Bij patiënten die lecanemab gebruikten samen met alleen een antistollingsmiddel of een antistollingsmiddel gecombineerd met een plaatjesaggregatieremmer

of aspirine was de incidentie van ICH 1,5% (1/68 patiënten) vergeleken met geen van de patiënten die placebo kregen.

De meeste ARIA-E events (~90%) gebeurden in de eerste 6 maanden van behandeling. ARIA-H en ICH > 1 cm trad op gedurende de gehele studieduur.

Extrapolatie naar Nederlandse praktijk
Ernstige voorvallen, zoals ICH, kunnen niet voorkomen worden door de risicomitigerende maatregelen. Ze kunnen alleen gemonitored worden. Mogelijk zullen de bijwerkingen toenemen wanneer lecanemab wordt toegepast in de praktijk bij een populatie met meer comorbiditeiten en comedicatie.

Langetermijn veiligheid
Er werden na 36 maanden geen nieuwe langetermijn veiligheidssignalen gerapporteerd.[49] In de OLE-studie is ook langetermijn informatie over de veiligheid van lecanemab verzameld. In de dubbelblinde + OLE-fase trad bij 20,5% van de deelnemers een ernstig ongunstig effect op. Ook neemt met 9,9% stakers vanwege ongunstige effecten het risico licht toe.[49] In de OLE-fase waren er 3 sterfgevallen in de lecanemab-arm. Twee van de drie waren ApoE-ε4-homozygoten. Post-marketing zijn er nogmaals 6 sterfgevallen gerapporteerd, waarvan 4 mogelijk gerelateerd aan de behandeling.[31]

3.5 Ervaring

De ervaring met lecanemab is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Ervaring met lecanemab vergeleken met best ondersteunende zorg

	lecanemab	*best ondersteunende zorg*
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2025)	n.v.t.
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		n.v.t.
ruim: > 10 jaar op de markt		n.v.t.

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.

Lecanemab is minder breed toepasbaar dan best ondersteunende zorg. Ten eerste dienen patiënten geen drager of heterozygoot drager zijn van het ApoE-ε4 allel. Het gebruik van lecanemab is daarnaast gecontra-indiceerd bij:
- Patiënten met een bloedstollingstoornis die niet voldoende onder controle is.
- Voorafgaand aan de behandeling op MRI zichtbare eerdere intracerebrale bloeding, meer dan 4 microbloedingen, oppervlakkige siderose of vasogeen oedeem, of andere bevindingen die wijzen op cerebrale amyloïde angiopathie.
- Behandeling met lecanemab mag niet worden gestart bij patiënten die doorlopende antistollingsbehandeling krijgen (DOAC, vitamine K-antagonist).

Veilig gebruik van lecanemab vereist periodieke MRI-beeldvorming en spoedeisende MRI-onderzoeken als patiënten symptomen ontwikkelen die consistent zijn met ARIA. Klinische vaardigheden in beoordeling van symptomen die kunnen wijzen op ARIA en toegang tot MRI's die snel beschikbaar kunnen worden gesteld, zijn noodzakelijk voor de veilige inzet van lecanemab.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van lecanemab is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Gebruiksgemak van lecanemab vergeleken met best ondersteunende zorg

	lecanemab	*best ondersteunende zorg*
Toedieningswijze	intraveneus	n.v.t.
Toedieningsfrequentie	elke twee weken	n.v.t.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 Indicatie, claim en positionering

Lecanemab (Leqembi®) is geïndiceerd bij behandeling van volwassen patiënten met een klinische diagnose van milde cognitieve stoornissen en milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer (beginnende ziekte van Alzheimer) die apolipoproteïne E ε4 (ApoE ε4) niet-drager of heterozygoot zijn met bevestigde amyloïdpathologie.

Lecanemab is eerst door de CHMP van de EMA beoordeeld ongeacht de ApoE-ε4-dragerstatus. Na een aanvankelijk negatief advies is er uiteindelijk een positief advies gegeven voor een subgroep, namelijk patiënten die ApoE ε4-negatief of heterozygoot zijn. In deze groep werd geen betere effectiviteit gezien, maar wel minder (ernstige) ARIA.

De registratiehouder claimt een therapeutische meerwaarde voor lecanemab t.o.v. huidige standaardbehandeling bij de geïndiceerde patiëntenpopulatie.

Uit communicatie met de relevante Nederlandse beroepsgroepen[9] blijkt dat geen van de beroepsgroepen een plaats voor lecanemab ziet in Nederland bij de behandeling van beginnend Alzheimer. De voornaamste reden die wordt genoemd is dat de effecten van lecanemab niet of nauwelijks klinisch relevant zijn. Eén beroepsgroep, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, bereikte geen consensus ten aanzien van de introductie van lecanemab.

In Nederland zal lecanemab worden toegevoegd aan best ondersteunende zorg. Deze bestaat uit het opstellen van een individueel zorgplan, eventueel aangevuld met niet-medicamenteuze zorg en cholinesteraseremmers als symptoombestrijding. Omdat cholinesteraseremmers slechts bij een minderheid van de patiënten met beginnend Alzheimer worden voorgeschreven, is hier in de beoordeling niet apart mee vergeleken.

4.1.2 Effectiviteitsargumenten

Op basis van een gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, placebogecontroleerde studie (Clarity AD) resulteert de toevoeging van lecanemab aan best ondersteunende zorg in de subgroep van patiënten die ApoE-ε4 niet-drager of heterozygoot zijn in een statistisch significant effect op de CDR-SB-schaal, maar dit effect is niet klinisch relevant (gemiddeld verschil lecanemab t.o.v. placebo: -0,58 [95%-BI: -0,81 tot –0,35) ; MID ≥ 1 bij MCI en MID ≥ 2 bij milde dementie). Ook de secundaire effectiviteitsmaten, waaronder het cognitief functioneren gemeten middels ADAS-Cog14 en het functioneren in het dagelijks leven gemeten met ADCS-MCI-ADL, laten gemiddeld genomen geen klinisch relevante verschillen zien in de lecanemab-arm t.o.v. de placebo-arm in patiënten die ApoE-ε4 niet-drager of heterozygoot zijn (ADAS-Cog14: 1,51 [95%-BI: 0,54 tot 2,49]; MID ≥ 4 / ADCS-MCI-ADL: 1,94 [95%-BI: 1,03 tot 2,84]; MID ≥ 3,7). De resultaten in de totale populatie komen overeen met de resultaten in de subgroep. Er lijkt derhalve geen sprake te zijn van een vertekening van de resultaten in de post-hoc subgroepanalyse en de kwaliteit van het bewijs (GRADE) is om deze reden niet extra verlaagd. De gegevens over de effectiviteit wijzen allen dezelfde richting op: er is geen sprake van een klinisch relevant effect op geen van de cognitieve of functionele cruciale uitkomstmaten.

Binnen de lecanemab-arm en de placebo-arm is er wel sprake van een klinisch relevante verslechtering van het cognitief functioneren en het functioneren in het dagelijks leven. Het is dus niet zo dat beide groepen geen verslechtering vertonen tijdens de studieduur van 18 maanden en het niet mogelijk was een klinisch relevant verschil aan te tonen.

[9] Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Internisten Vereniging – Kerngroep Ouderengeneeskunde en het Nederlands Huisartsen Genootschap.

Er zijn daarnaast aanwijzingen dat de geobserveerde effecten mogelijk overschat zijn. Zo ontbraken er in de studie gegevens over de effectiviteitsuitkomstmaten bij ongeveer 15% van de patiënten. De analyses zijn uitgevoerd met de beschikbare data. Wanneer er op verschillende manieren rekening gehouden wordt met deze missende gegevens, worden gemiddeld genomen de effecten kleiner. Daarnaast is er in de studie sprake van een zeer streng geselecteerde populatie. De inclusiecriteria in de Nederlandse praktijk zullen grotendeels overeenkomen met die van registratiestudie. Desalniettemin zullen patiënten buiten studieverband vaker comorbiditeiten en comedicatie hebben, hetgeen invloed kan hebben op zowel de effectiviteitsmaten als de bijwerkingen. Samengenomen is er in ieder geval geen sprake van een onderschatting van de effecten.

Gegevens over de kwaliteit van leven, gemeten met de QoL-AD-vragenlijst, zijn voor de subgroep niet gepubliceerd. Ook van de incidentie ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van bijwerkingen zijn geen peer-reviewed, gepubliceerde data beschikbaar specifiek voor de geïndiceerde populatie. Het Zorginstituut gebruikt in de voorliggende beoordeling de gegevens van de totale populatie om de kennislacunes voor kwaliteit van leven en ongunstige effecten op te vullen. Hoewel de subgroep 85% van de totale populatie uitmaakt, kan er een verschil zijn in bijwerkingen en daarmee de kwaliteit van leven tussen de totale populatie en de subgroep.

Het effect van lecanemab op de kwaliteit van leven bij de geïndiceerde patiëntenpopulatie is echter onbekend. Op basis van gegevens in de totale populatie werd een gemiddeld verschil t.o.v. baseline na 18 maanden van 0,66 punten aangetoond voor lecanemab t.o.v. placebo (95%-BI niet gerapporteerd). Echter, het ontbreekt aan een gevalideerde MID. De default MID van het Zorginstituut (SMD > 0,5 voor continue uitkomsten) kon niet worden berekend doordat niet alle benodigde getallen waren gerapporteerd. Hoe het ook zij, er is onvoldoende aangetoond dat toevoeging van lecanemab resulteert in een klinisch relevant verschil op de kwaliteit van leven. Wel valt op basis van een statistisch significant verschil in het voordeel van lecanemab te concluderen dat de kwaliteit van leven bij behandeling met lecanemab niet klinisch relevant lijkt te verslechteren.

De incidentie ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van bijwerkingen neemt klinisch relevant toe in de totale populatie (respectievelijk, relatief risico [RR] 1,25 [95%-BI: 0,98 tot 1,59 en RR 2,38 [95%-BI: 1,52 tot 3,73; post-hoc door het Zorginstituut berekend). Gezien het feit dat er een actieve behandeling wordt toegevoegd aan best ondersteunende zorg is dit te verwachten.

Specifieke bijwerkingen, zoals ARIA-H en ARIA-E, komen in de subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten alsnog vaker voor in de lecanemab-arm t.o.v. de placebo-arm. Het merendeel hiervan is asymptomatisch en mild tot matig van aard. Symptomatische ARIA-H en ARIA-E kwam voor in respectievelijk 0,8% versus 0,1% en 2% versus 0% in de lecanemab-arm t.o.v. de placebo-arm. Intracerebrale bloedingen werden gezien in 0,5% van de lecanemab-arm versus 0,3% van de placebo-arm.

4.1.3 Overige effectiviteitsargumenten

Evenveel patiënten in de lecanemab als placebo-arm kregen cholinesteraseremmers. Het gebruik heeft waarschijnlijk de effectiviteitsresultaten niet beïnvloed. Tevens is het dus niet zo dat er minder gebruik van cholinesteraseremmer nodig was. In de lecanemab-arm werd tijdens de studie net zo vaak gestart met een cholinesteraseremmer als in de placebo-arm (7,1% in lecanemab-arm versus 7,5% in de placebo-arm).

Verder is het onvoldoende aangetoond dat lecanemab op de langetermijn wel resulteert in een klinisch relevant verschil t.o.v. placebo. Voorspellingen op basis van een extern controlecohort laten zien dat ook na 18 maanden de verslechtering in beide groepen onverminderd voortzet. Het voorspelde gemiddeld verschil na 36 maanden van lecanemab t.o.v. het extern controlecohort is nog steeds niet klinisch relevant (CDR-SB: -0,86 [95%-BI niet gerapporteerd]). Er zijn derhalve geen aanwijzingen dat eventuele klinische voordelen van

lecanemab gemist zijn door de korte studieduur van 18 maanden. Van alle andere uitkomsten – ADAS-Cog14, ADCS-MCI-ADL, QoL-AD – ontbreken de gegevens.

4.1.4 Passend onderzoeksargumenten

De gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelgeblindeerde Clarity AD studie sluit over het algemeen goed aan bij de gewenste bewijslast.

4.1.5 Medische argumenten

Er is sprake van een grote onvervulde behandelbehoefte (*unmet medical need*). De ziekte van Alzheimer is een ernstige, progressieve ziekte die veel patiënten fataal is. De ziekte is belastend voor de patiënt, maar ook voor zijn of haar familieleden. Daarnaast doet het een groot beroep op het huidige zorgsysteem. Vroeg ingrijpen in het proces en de ziekte vertragen, waardoor patiënten langer zelfstandig kunnen leven, is van uitermate groot belang.

4.1.6 Overige argumenten

Lecanemab is niet breed toepasbaar. Er gelden contra-indicaties voor patiënten die doorlopende antistollingsbehandeling krijgen (DOAC, vitamine K-antagonist). Daarnaast moeten patiënt en mantelzorger om de week naar het ziekenhuis, met aanvullend bezoeken met MRI scans voor controle op bijwerkingen. Het verplicht screenen op ApoE-ε4 dragerschap plaatst de patiënt en zijn of haar familie ook voor ethische vraagstukken. Indien de patiënt ApoE-ε4 homozygoot is, komt een patiënt niet in aanmerking voor behandeling met lecanemab, maar is er wel een hogere kans op homozygoot dragerschap bij familieleden. Tot slot zijn er voor de veilige inzet van behandeling met lecanemab aanpassingen nodig in de huidige Nederlandse praktijk (o.a. het opzetten van IV-toedieningsfaciliteiten, uitvoering van amyloïddiagnostiek met PET of lumbaalpunctie en implementatie van ApoE-genotypering en counseling).

4.1.7 Evidence to conclusion

De ziekte van Alzheimer is een progressieve, ongeneeslijke aandoening waarvoor geen effectieve behandelopties bestaan. Lecanemab is het eerste geneesmiddel tegen beginnende ziekte van Alzheimer dat is toegelaten tot de Europese markt. Op basis van een passende studie is niet aangetoond dat lecanemab toegevoegd aan best ondersteunende zorg resulteert in een klinisch relevante vertraging in progressie ten opzichte van best ondersteunende zorg, op het cognitief functioneren en het functioneren in het dagelijks leven bij volwassen patiënten met MCI en milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer die ApoE ε4 niet-drager of heterozygoot zijn. Er is onvoldoende bewijs om een uitspraak te doen over het effect van lecanemab op de kwaliteit van leven in de geïndiceerde populatie. Daarbij is er met lecanemab een groter risico op ernstige ongunstige effecten, zoals symptomatische ARIA en intracerebrale bloedingen, t.o.v. best ondersteunende zorg.

4.2 Eindconclusie

Lecanemab voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met een klinische diagnose van milde cognitieve stoornissen en milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer (beginnende ziekte van Alzheimer) die ApoE ε4 niet-drager of heterozygoot zijn met bevestigde amyloïdpathologie.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

N.v.t.

5.2 Nieuw advies

De toevoeging van lecanemab aan de huidige standaardzorg resulteerde niet in een klinisch relevante verbetering op het cognitief functioneren en het functioneren in het dagelijks leven. Het is onbekend of lecanemab leidt tot een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven. Daarentegen kwamen er wel vaker ernstige ongunstige effecten voor bij patiënten die behandeld werden met lecanemab t.o.v. placebo, zoals symptomatische a*myloid-related imaging abnormalities* (ARIA). Dit zijn MRI-afwijkingen die kunnen wijzen op hersenoedeem (ARIA-E) of micro- of macrobloedingen (ARIA-H). Lecanemab wordt momenteel niet aanbevolen door de betrokken beroepsgroepen.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur
De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in augustus 2025 met de volgende zoektermen:

lecanemab AND Alzheimer

Filter: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial

Hits: 30

Cochrane reviews: 0

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Van Dyck (2022)[19] Cohen (2023)[44] **Clarity AD**	Fase III, multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met een studieduur van 18 maanden	Totaal: 1.795 patiënten Subgroep van ApoE-ε4 niet-dragers of heterozygoten: 1.466 patiënten	Volwassenen van ≥50 en ≤90 jaar met MCI of milde dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer	- lecanemab 10 mg/kg tweewekelijks - placebo Beiden toegevoegd aan de standaardbehandeling	Primair: verandering tov baseline van de CDR-SB score in maand 18 Secundair: amyloïd clearance, ADAS-Cog14, ADCOMS, ADCS-MCI-ADL en veiligheid	Attritiebias, functionele deblindering

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Chen (2025)	Subgroepanalyse van Aziatische patiënten uit Clarity AD
Berry (2023)	Fase 2b dose-finding studie
McDade (2022)	Bayesiaanse analyse van fase 2 proof-of-concept studie
Dhadda (2022)	Fase 2 studie
Swanson (2021)	Fase 2 proof-of-concept studie

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

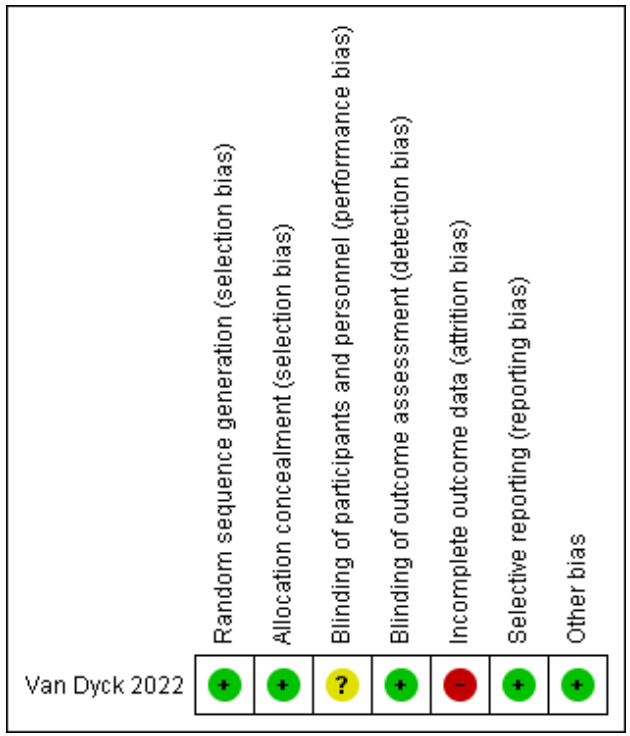
Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2025	Samenvatting van de productkenmerken lecanemab
EMA / CBG	2025	European Public Assessment Report (EPAR) lecanemab
FMS	2024	Richtlijn Dementie
NVN	2018	Richtlijn *Mild Cognitive Impairment*
NHG	2020	Standaard Dementie

Bijlage 5: Baseline tabel

Let op: dit betreft de baseline tabel van de totale studiepopulatie. De baselinetabel van de subpopulatie van ApoE ε4 niet-dragers en heterozygoten is niet gepubliceerd.[31]

Kenmerk	Lecanemab (n=897)	Placebo (n=898)	Totale populatie (n=1.795)
Leeftijd in jaren, gemiddelde (SD)	71,4 (7,9)	71,1 (7,8)	71,3 (7,8)
Vrouwelijk, (%)	462 (51,4)	476 (53,1)	938 (52,3)
Afkomst, n (%)			
Kaukasisch	685 (76,3)	696 (77,6)	1,381 (76,9)
Afrikaans	22 (2,4)	25 (2,8)	47 (2,6)
Aziatisch	153 (17,0)	150 (16,7)	303 (16,9)
Klinische subgroep, n (%)			
MCI	552 (61,5)	555 (61,9)	1107 (61,7)
Milde dementie	346 (38,5)	342 (38,1)	688 (38,3)
ApoE4-status, n (%)			
Niet-drager	278 (31,0)	286 (31,9)	564 (31,4)
Heterozygoot drager	479 (53,3)	478 (53,3)	957 (53,3)
Homozygoot drager	141 (15,7)	133 (14,8)	274 (15,3)
Gebruik van symptomatische medicatie			
Ja	466 (51,9)	477 (53,2)	942 (52,5)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias



Blinding of participants and personnel: Hoewel de Clarity AD-studie een geblindeerde, placebo-gecontroleerde studie is, kan er sprake zijn van functionele deblindering. Bij functionele deblindering moeten patiënten gedeblindeerd worden door ernstige bijwerkingen. Deze wetenschap kan vervolgens invloed hebben op subjectieve uitkomsten, zoals het invullen van vragenlijsten over het cognitief functioneren of hoe de patiënt wordt beoordeeld door de mantelzorger. In de Clarity AD-studie was het percentage patiënten waarbij sprake was van deblindering in beide armen onbekend. [39] De registratiehouder geeft aan dat alle studiemedewerkers, patiënten en hun studiepartners gedurende de kernstudie geblindeerd waren voor de behandelingstoewijzing. Deze blindering bleef behouden tot de databasevergrendeling, ook voor patiënten die eerder waren gestart in de open-label extensie. Om integriteit te waarborgen, beoordeelde een onafhankelijk medisch monitoringteam, gescheiden door een strikte "firewall" van het klinische trialteam, bijwerkingen zoals ARIA en infusiegerelateerde reacties. Artsen die verantwoordelijk waren voor medische zorg waren verschillend van degenen die klinische evaluaties uitvoerden. Nood-deblindering was alleen toegestaan wanneer klinisch noodzakelijk en bij voorkeur in overleg met de sponsor. Tijdens de studie werden

slechts zes patiënten (0 placebo, 6 lecanemab) om medische redenen gedeblindeerd; vier werden opgenomen in de ITT FAS+ populatie, en bij twee ontbraken baseline gegevens voor primaire eindpunten.
Incomplete outcome data: bij ~15% van de gehele populatie ontbrak er data van de CDR-SB-score. Bij secundaire uitkomstmaten was nog minder data beschikbaar. In de primaire analyse was er geen sprake van imputatie van missende data. Hierdoor wordt aangenomen dat de data 'missing at random' zijn. Dit is echter sterk de vraag. Een patiënt die stopt met de studiemedicatie vanwege bijwerkingen scoort mogelijk slechter op cognitie en functie dan iemand die wel in de studie blijft. In meer conservatief ingestoken sensitiviteitsanalyses van de EMA is het effect op de CDR-SB-score lager. Ook is er niet geheel volgens het ITT-principe gerandomiseerd. De primaire analyse excludeert patiënten die niet minstens 1 dosis van de studiemedicatie hebben ontvangen óf die niet een baselinemeting en ten minste één post-baselinemeting hebben.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking lecanemab toegevoegd aan best ondersteunende zorg versus best ondersteunende zorg bij beginnende ziekte van Alzheimer bij patiënten die ApoE ε4 niet-drager of heterozygoot zijn: GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	lecanemab + BSC (n=757)	BSC alone (n=764)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)	
Cognitief en functioneel functioneren (vastgesteld met: CDR-Sum of Boxes; verschil tussen baseline en 18 maanden; bereik meetinstrument: 0 tot 18 (hogere score duidt op grotere cognitieve stoornis); MID ≥ 1 punten bij MCI en MID ≥ 2 punten bij milde dementie)											
1	gerandomiseerde trials	ernstig[a]	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	723 (gemiddeld verschil t.o.v. baseline: 1,15)	743 (gemiddeld verschil t.o.v. baseline: 1,73)	-	**MD 0,58** punten minder hoog (0,35 tot 0,81)	⨁⨁⨁◯ Redelijk
Cognitief functioneren (vastgesteld met: ADAS-Cog14; verschil tussen baseline en 18 maanden; bereik meetinstrument: 0 tot 90 (hogere score duidt op grotere cognitieve stoornis); MID ≥ 4 punten)											
1	gerandomiseerde trials	ernstig[a]	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	591/723 (gemiddeld verschil t.o.v. baseline: 4,39)	621/743 (gemiddeld verschil t.o.v. baseline: 5,90)	-	**MD 1,51** punten minder hoog (0,54 tot 2,49)	⨁⨁⨁◯ Redelijk
Functioneren in het dagelijks leven (vastgesteld met: ADCS-MCI-ADL; verschil tussen baseline en 18 maanden; bereik meetinstrument: 0 tot 53 (lagere score duidt op grotere beperking in functioneren; MID ≥ 3,7 punten)											

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	lecanemab + BSC (n=757)	BSC alone (n=764)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)	
1	gerandomiseerde trials	ernstig[a,b]	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	568/656 (gemiddeld verschil t.o.v. baseline: -3,87)	599/675 (gemiddeld verschil t.o.v. baseline: -5,81)	-	**MD 1,94** punten minder laag (1,03 tot 2,84)	⨁⨁⨁◯ Redelijk
Kwaliteit van leven (vastgesteld met: QoL-AD met gegevens van totale populatie; bereik meetinstrument 13-52; verschil tussen baseline en 18 maanden; SMD ≥ 0,5)											
1	gerandomiseerde trials	ernstig[a]	niet van toepassing	ernstig[c]	niet te beoordelen[e]	niet gevonden	753/849 (gemiddeld verschil t.o.v. baseline: niet gerapporteerd)	715/832 (gemiddeld verschil t.o.v. baseline: niet gerapporteerd)	-	**MD 0,66** punten minder laag (niet gerapporteerd) **SMD** is niet te berekenen	Onbekend
Incidentie ernstige ongunstige effecten (vastgesteld met: SAE met gegevens van de totale populatie; MID RR > 1,25)											
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig[c]	ernstig[d]	niet gevonden	126/898 (14.0%)	101/897 (11.3%)	**RR 1,25** (0,98 tot 1,59)	**28 meer per 1.000** (van 2 minder tot 66 meer)	⨁⨁◯◯ Laag
Stakers vanwege bijwerkingen (MID RR > 1,25)											
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	62/898 (6.9%)	26/897 (2.9%)	**RR 2,38** (1,52 tot 3,73)	**40 meer per 1.000** (van 15 meer tot 79 meer)	⨁⨁⨁◯ Redelijk

CI: Confidence interval; **MD**: Mean difference; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. In Clarity AD was er sprake van bias door missende gegevens. Daarnaast was er sprake van mogelijke functionele deblindering bij subjectieve uitkomstmaten. Het feit dat er slechts één studie beschikbaar is, is volgens de GRADE-methodiek reden om extra streng te zijn op het risico op bias criterium.[45]
b. Het is niet duidelijk of de ADCS-MCI-ADL-vragenlijst ook gevalideerd is voor patiënten met milde dementie als gevolg van Alzheimer.
c. Bij gebrek aan peer-reviewed data over de subgroep die ApoE ε4 niet-drager of heterozygoot zijn, zijn gegevens van de totale populatie gebruikt. Hoewel de subgroep 85% van de totale populatie uitmaakt, kan er een verschil zijn in bijwerkingen en daarmee de kwaliteit van leven tussen de totale populatie en de subgroep. Dit was immers de reden dat de EMA de indicatie van lecanemab heeft ingeperkt. Om deze reden wordt de kwaliteit van het bewijs lager ingeschaald.
d. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van RR 1,25.
e. Er is geen MID en de SMD is vanwege onvoldoende gegevens niet te berekenen. We kunnen daarom niet beoordelen of het statistisch significante effect in het voordeel van lecanemab ook een klinisch relevant verschil betreft.

Literatuur

1. CHMP. SmPC Leqembi®. 2025.
2. EMA (2025). Donanemab (Kisunla®). via Kisunla, INN-donanemab.
3. Kumar A SJ, Lui F, et al. Alzheimer Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2025.
4. Alzheimer Nederland. Ziekte van Alzheimer. via https://www.alzheimer-nederland.nl/dementie/soorten-vormen/ziekte-van-alzheimer.
5. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. Lancet 2021; 397: 1577-90.
6. Bertrand P, Poirier J, Oda T, et al. Association of apolipoprotein E genotype with brain levels of apolipoprotein E and apolipoprotein J (clusterin) in Alzheimer disease. Brain Res Mol Brain Res 1995; 33: 174-8.
7. Zorgstandaard Dementie 2020. (2020). via https://www.zorginzicht.nl/kwaliteitsinstrumenten/dementie-zorgstandaard.
8. Nederlandse Vereniging voor Neurologie (2018). Mild Cognitive Impairment (MCI). via https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/mild_cognitive_impairment_mci/definitie_en_diagnose_mci.html.
9. Potkin SG. The ABC of Alzheimer's Disease: ADL and Improving Day-to-Day Functioning of Patients. International Psychogeriatrics 2002; 14: 7-26.
10. Rhodius-Meester HFM, Tijms BM, Lemstra AW, et al. Survival in memory clinic cohort is short, even in young-onset dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90: 726-8.
11. Informatie over Volksgezondheid en Zorg (2025). Ranglijsten | Wat zijn de belangrijkste doodsoorzaken? via https://www.vzinfo.nl/ranglijsten/sterfte.
12. Informatie over Volksgezondheid en Zorg (2024). Dementie | Ziektelastcijfers. via https://www.vzinfo.nl/dementie/ziektelast.
13. Informatie over Volksgezondheid en Zorg. Dementie | Leeftijd en geslacht. 2025.
14. RIVM (2024). In 2050 verdubbeling van aantal mensen met dementie en artrose. via https://www.rivm.nl/nieuws/in-2050-verdubbeling-aantal-mensen-met-dementie-en-artrose.
15. CBS (2024). Bevolking; geslacht, leeftijd en burgerlijke staat, 1 januari.
16. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. Bmj 1995; 310: 970-3.
17. Yuan J, Maserejian N, Liu Y, et al. Severity Distribution of Alzheimer's Disease Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Framingham Heart Study. J Alzheimers Dis 2021; 79: 807-17.
18. van den Dungen P, van Marwijk HW, van der Horst HE, et al. The accuracy of family physicians' dementia diagnoses at different stages of dementia: a systematic review. Int J Geriatr Psychiatry 2012; 27: 342-54.
19. Dyck CHv, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. New England Journal of Medicine 2023; 388: 9-21.
20. Cluster Cognitieve stoornissen en dementie (2024). Dementie. via Startpagina – Dementie en lichte cognitieve stoornissen (Mild Cognitive Impairment, MCI) - Richtlijn - Richtlijnendatabase.
21. Tariot PN, Boada M, Lanctôt KL, et al. Relationships of change in Clinical Dementia Rating (CDR) on patient outcomes and probability of progression: observational analysis. Alzheimer's Research & Therapy 2024; 16: 36.
22. EMA (2018). Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease. via https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-scientific-guideline.
23. ICHOM (2023). Patient-Centered Outcome Measures: Dementia. via https://www.ichom.org/patient-centered-outcome-measure/dementia/.
24. Khan TK. Chapter 2 - Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease. Biomarkers in Alzheimer's Disease.Academic Press, 2016.
25. Kueper JK, Speechley M and Montero-Odasso M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. J Alzheimers Dis 2018; 63: 423-44.
26. Mohs RC, Knopman D, Petersen RC, et al. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord 1997; 11 Suppl 2: S13-21.

27. Folstein MF FS, McHugh PR. . "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research 1975; 12: 189-98.
28. Lansdall CJ, McDougall F, Butler LM, et al. Establishing Clinically Meaningful Change on Outcome Assessments Frequently Used in Trials of Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. J Prev Alzheimers Dis 2023; 10: 9-18.
29. Muir RT, Hill MD, Black SE, et al. Minimal clinically important difference in Alzheimer's disease: Rapid review. Alzheimers Dement 2024; 20: 3352-63.
30. Andrews JS, Desai U, Kirson NY, et al. Disease severity and minimal clinically important differences in clinical outcome assessments for Alzheimer's disease clinical trials. Alzheimers Dement (N Y) 2019; 5: 354-63.
31. CHMP. EPAR Leqembi®. 2025.
32. Ebell MH, Barry HC, Baduni K, et al. Clinically Important Benefits and Harms of Monoclonal Antibodies Targeting Amyloid for the Treatment of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Fam Med 2024; 22: 50-62.
33. Pedrosa H, De Sa A, Guerreiro M, et al. Functional evaluation distinguishes MCI patients from healthy elderly people — The ADCS/MCI/ADL scale. The Journal of nutrition, health and aging 2010; 14: 703-9.
34. Jessen F, Georges J, Wortmann M, et al. What Matters to Patients with Alzheimer's Disease and Their Care Partners? Implications for Understanding the Value of Future Interventions. J Prev Alzheimers Dis 2022; 9: 550-5.
35. Schumann C, Alexopoulos P and Perneczky R. Determinants of self- and carer-rated quality of life and caregiver burden in Alzheimer disease. Int J Geriatr Psychiatry 2019; 34: 1378-85.
36. Thorgrimsen L, Selwood A, Spector A, et al. Whose quality of life is it anyway? The validity and reliability of the Quality of Life-Alzheimer's Disease (QoL-AD) scale. Alzheimer Dis Assoc Disord 2003; 17: 201-8.
37. Logsdon R GL, McCurry SM, Teri L. Quality of Life in Alzheimer’s Disease: patient and caregiver reports. J Ment Health Aging 1999; 5: 21-32.
38. Holden SK, Koljack CE, Prizer LP, et al. Measuring quality of life in palliative care for Parkinson's disease: A clinimetric comparison. Parkinsonism Relat Disord 2019; 65: 172-7.
39. Wolters FJ and Labrecque JA. Potential impact of unblinding on observed treatment effects in Alzheimer's disease trials. Alzheimers Dement 2024; 20: 3119-25.
40. Birks JS, Chong LY and Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015.
41. Lim AW, Schneider L and Loy C. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024.
42. Watt JA, Veroniki AA, Tricco AC, et al. Using a distribution-based approach and systematic review methods to derive minimum clinically important differences. BMC Medical Research Methodology 2021; 21: 41.
43. Bakchine S, Colosimo C, Emilsson E, et al. Concerns about the approval of lecanemab for Alzheimer’s disease. BMJ 2025; 389: r778.
44. Cohen S, van Dyck CH, Gee M, et al. Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease. J Prev Alzheimers Dis 2023; 10: 771-7.
45. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence; study limitations (risk of bias). Journal of Clinical Epidemiology 2011; 64: 407-15.
46. Stouthard MEA, Essink-Bot ML, Bonsel GJ, et al. Disability weights for diseases in the Netherlands. 1997
47. Vigneswaran S, Vijverberg EGB, Barkhof F, et al. "Real-world" eligibility for anti-amyloid treatment in a tertiary memory clinic setting. Alzheimers Dement. 2025; Jun;21(6).
48. Claus JJ, Vom Hofe I, van IJlzinga Veenstra A, et al. Generalizability of trial criteria on amyloid-lowering therapy against Alzheimer's disease to individuals with mild cognitive impairment or early Alzheimer's disease in the general population. Eur J Epidemiol. 2025 Mar;40(3):327-37.
49. Van Dyck CH, Sperling R, Johnson K, et al. Long-term safety and efficacy of lecanemab in early Alzheimer's disease: Results from the clarity AD open-label extension study. Alzheimers Dement . 2025; 1-12.