



## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [www.nyemetoder.no](http://www.nyemetoder.no).

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagemiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider ([www.dmp.no](http://www.dmp.no)).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmeside ([www.dmp.no](http://www.dmp.no)).

# Forenklet oppsummering

## Hvorfor gjør vi metodevurderinger?

Metodevurdering av legemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser.

Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har fra før vurdert at lecanemab har en nytte som sannsynligvis overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det nytte og kostnad av lecanemab, sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nyttens måles ved hvor mange «gode leveår»<sup>1</sup> den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. Kostnader inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling.

Denne metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet Eisai. Fire medisinske fageksperter har bistått i arbeidet med metodevurderingen og hjulpet DMP med sentrale avklaringer underveis. Nasjonalforeningen for Folkehelsen har gitt brukerinnspill.

## Hva er lecanemab?

Lecanemab er et legemiddel til behandling av pasienter med tidlig Alzheimers sykdom, det vil si mild kognitiv svikt og mild demens som skyldes skadelige endringer i hjernen forbundet med Alzheimers sykdom. Behandlingen er ikke kurativ, men er vist å bremse hukommelsestap og funksjonstap i noe grad. Lecanemab er vist å redusere amyloid plakk, men det er ikke funnet en sammenheng mellom hvor mye plakk som fjernes og behandlingens bremsende effekt på hukommelsestap eller funksjonstap. Lecanemab gis som infusjon (drypp i en blodåre) på sykehus hver 14. dag. Behandlingen gis så lenge den virker og tåles av pasienten, eller fram til pasienten har utviklet mer langtkommet sykdom. DMP har i metodevurderingen vurdert at en behandlingstid på 18 måneder trolig er tilstrekkelig.

## Hvor alvorlig er sykdommen?

Pasienter med Alzheimers sykdom lever kortere og har dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge. Sykdommen kjennetegnes ved hukommelsestap, endring av emosjonell kontroll og sviktende funksjonsevne i dagliglivets aktiviteter. Tilstanden er av progressiv natur og fører til økende hjelpeløshet og behov for omsorg og hjelp til dagliglivets aktiviteter. Forekomsten øker i takt med økende alder.

## Hvem kan få behandling med lecanemab hvis legemiddelet innføres i norske sykehus?

Denne metodevurderingen gjelder pasienter med mild kognitiv svikt eller mild demens hvor prøver har bekreftet at årsaken er Alzheimers sykdom, og ikke andre typer demens. Pasienter med for stor risiko for alvorlige bivirkninger skal ikke starte behandling med lecanemab. Dette inkluderer pasienter som har to kopier av genet ApoE ε4, pasienter som har visse sykdommer, inkludert andre typer (samtidig) demens og blødningsforstyrrelser, og pasienter som behandles med visse blodfortynnende legemidler. Lege på sykehus utreder hvem som kan få denne behandlingen. Det vil være strenge krav til hvilke leger som kan starte og følge opp behandlingen.

**Hva er en metodevurdering?** Du kan lese om DMPs arbeid med metodevurderinger [her](#).

**Hva menes med et *godt leveår*?** Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

**Hva er Alzheimers sykdom?** Du kan lese om Alzheimers sykdom på [helsenorge.no](https://helsenorge.no) [her](#).

<sup>1</sup> På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår». Et kvalitetsjustert leveår tilsvarer et leveår med full helse

Effekt og sikkerhet av lecanemab er ikke undersøkt hos pasienter med mer langtkommet demens, det vil si moderat eller alvorlig Alzheimers sykdom. Det foreligger heller ikke data for effekt og sikkerhet hos friskere pasienter som enda ikke har symptomer på tidlig Alzheimers sykdom. Det er ikke aktuelt å screene etter pasienter. Kun pasienter med symptomer, diagnose fra kvalifisert lege og med påviste skadelige forandringer i hjernen kan vurderes for behandling.

Det er i dag en utfordring at mange pasienter får en diagnose først ved mer langtkommet demens. DMP har fått brukerinnspill om at dersom lecanemab skal tilbys på offentlige sykehus, så vil det være viktig at behandlingen blir tilgjengelig for alle i målgruppen. Det vil også være viktig at allmenheten får informasjon som muliggjør at pasienter kan oppsøke helsehjelp og diagnostiseres på riktig tidspunkt.

### **Hvordan er nytten av lecanemab undersøkt?**

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med lecanemab ved tidlig Alzheimers sykdom er undersøkt i kliniske studier. I hovedstudien ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med lecanemab eller med placebo (saltvann). Etter 18 måneder vurderte man hvor stor endring i hukommelse og funksjon pasientene i hver gruppe hadde hatt. Resultatene viser at pasientene som fikk behandling med lecanemab brukte seks måneder lengre på å nå samme grad av svekkelse, som pasienter som ikke ble behandlet. Helserelatert livskvalitet ble også målt i studien.

Legemiddelfirmaet har laget en modell for å beregne hvordan behandling med lecanemab påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med tidlig Alzheimers sykdom. Modellen prøver å forutsi hva slags nytte behandlingen har så lenge pasientene lever.

### **DMPs vurdering av dokumentasjonen**

DMP vurderer at effekten av lecanemab er begrenset. I hvor stor grad enkeltpasienter vil oppleve nytte av behandlingen vil være individuelt. For de fleste pasienter vil det være mindre endringer i funksjon som utsettes ved behandling, og dette vil ikke nødvendigvis være noe pasienten eller pårørende merker. Dersom noen pasienter kan være selvstendig eller kan bo hjemme lengre, så kan det være verdifullt, men dette ble ikke undersøkt i studien.

Hvor stor gevinsten av lecanemab vil være totalt sett er vanskelig å vurdere av flere årsaker, blant annet fordi pasientene må bruke en del tid på å motta behandling, samtidig som den kan føre til bekymring for bivirkninger. Eventuelle forventninger til effekt hos pasienter og pårørende kan også spille inn på hvilken nytte som oppleves.

Selve behandlingen gis hver 14. dag og innebærer per i dag at pasientene må reise til sykehus. I tillegg kan det være nødvendig med ekstra, akutte reiser til sykehus dersom pasientene opplever symptomer på bivirkninger.

Lecanemab kan forårsake bivirkninger kalt ARIA (amyloidrelaterte bildeabnormaliteter på fagspråket) med hevelse (ødem) eller små blødninger i hjernen. Pasientene skal følges nøye opp under behandlingen for å se om de får slike bivirkninger, både med jevnlig, planlagte MR bildeundersøkelser, samt ekstra undersøkelser ved symptomer. I studiene var det vanlig at pasientene opplevde symptomer på ARIA. Noen pasienter fikk også alvorlige bivirkninger som større hjerneblødninger, men dette var mindre vanlig. Behandling med lecanemab førte i enkelte tilfeller til dødsfall.

Symptomer på ARIA er hodepine, forvirring, synsforandringer, svimmelhet, kvalme, gangvansker og anfall. Noen av disse symptomene er ganske generelle og er vanlige plager, som kan oppstå uavhengig av om pasienten mottar behandling med lecanemab eller ikke. For noen pasienter kan nok slike bivirkninger gi

bekymring, både for egen helse og hva symptomene betyr. Pasienter som opplever bivirkninger, kan også bli bekymret for om behandlingen kan fortsette.

DMP vurderer også at det er usikkert hvor stor behandlingseffekten vil være utover 18 måneder og i et livstidsperspektiv, men at det ser ut til at effekten er en midlertidig bremsing av funksjonstap. DMP vurderer også at det ikke er holdepunkter for å anta at effekten vil være større dersom pasienter med mindre langt kommet sykdom enn studiepasientene behandles. Ingen studier har sammenlignet effekten av lecanemab og placebo lengre enn 18 måneder. Så vidt DMP er kjent med, er det heller ikke planlagt nye studier som vil undersøke hvilken langtidseffekt lecanemab kan ha sammenlignet med placebo.

### **Hva koster behandling med lecanemab?**

Det koster om lag 40 500 kroner, inkludert merverdiavgift, for en måneds behandling med lecanemab i rene legemiddelkostnader. I tillegg kommer kostnader til blant annet å få legemiddelet via drypp, reise til sykehuset, oppfølging av bivirkninger, annen støttebehandling og pleie- og omsorgstjenester. Dette er også inkludert i beregningsmodellen som brukes for å vurdere nytte opp mot kostnad. DMP har estimert at budsjettvirkningen for helse- og omsorgstjenesten ved å ta i bruk lecanemab vil være om lag 2,8 milliarder kroner i det budsjettåret med størst budsjettkonsekvens.

### **Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?**

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med lecanemab får noen flere måneder med den livskvaliteten de har i tidlige faser av sykdommen. DMP mener det ikke er grunn til å tro at sykdomsforløpet ved mer langt kommet sykdom endrer seg vesentlig med behandling. Effekten på gruppenivå vurderes som begrenset.

For å kunne vurdere forholdet mellom nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne effekt og kostnad ved behandling med lecanemab, og effekt og kostnad av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»<sup>2</sup> ved behandling med lecanemab sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger mot ulike sykdommer. Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet.

DMP har vurdert den kliniske dokumentasjonen og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet har levert, og beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med lecanemab, vil være rundt 3 millioner kroner. I DMPs analyse vinner pasientene gjennomsnittlig 0,2 gode leveår (tilsvarer 80 gode levedager) ved behandling med lecanemab.

En stor andel av kostnadene forbundet med behandling med lecanemab, er knyttet til andre kostnader enn selve legemiddelet. Selv dersom lecanemab var gratis, vil merkostnaden per gode leveår være høy, estimert til 830 000 kroner. De relativt store kostnadene forbundet med behandlingen, vil ikke gi et redusert pleie- og omsorgsbehov som veier opp for de økte kostnadene. DMP vurderer at behandling med lecanemab ikke vil gi vesentlige endringer i behovet for sykehjems plasser.

### **Hvem avgjør om lecanemab skal tas i bruk?**

DMPs rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», avhenger av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

<sup>2</sup> På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

## Sammendrag

### Metode

Metodevurdering av legemiddelet Leqembi (lecanemab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at lecanemab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eisai. De regionale helseforetakene har oppnevnt fire medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt diagnostisering av pasientgruppen, forventet plassering av lecanemab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

| Oversikt over metodevurderingen       |   |
|---------------------------------------|---|
| Bestilling                            | <a href="#">ID2023_073</a> : En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) av lecanemab til behandling av voksne pasienter med en klinisk diagnose av mild kognitiv svikt og mild demens på grunn av Alzheimers sykdom (tidlig Alzheimers sykdom) som er apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) ikke-bærere eller heterozygoter med bekreftet amyloid patologi, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.<br><br>Bestillerforum ber DMP og Sykehusinnkjøp HF om å søke samarbeid med de andre nordiske landene i arbeidet med metodevurderingen og prisforhandling. |
| Legemiddelfirma                       | Eisai AB  |
| Preparat                              | Leqembi   |
| Virkestoff                            | Lecanemab   |
| ATC-kode                              | N06DX04   |
| Aktuell indikasjon                    | Behandling av voksne pasienter med en klinisk diagnose av mild kognitiv svikt og mild demens på grunn av Alzheimers sykdom (tidlig Alzheimers sykdom) som er ikke-bærere av apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) eller heterozygote med bekreftet amyloidpatologi.   |
| Virkningsmekanisme                    | Lecanemab er et monoklonalt IgG1-antistoff som reduserer amyloid betaplakk ved å binde til aggregerte oppløselige og uoppløselige former av amyloid beta  |
| Dosering                              | Den anbefalte dosen av lecanemab er 10 mg/kg kroppsvekt administrert som en intravenøs (i.v.) infusjon en gang annenhver uke.<br><br>Lecanemab skal seponeres når pasienten utvikler moderat Alzheimers sykdom.   |
| Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP | Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY<br>Nei <input type="checkbox"/>   |

## Sykdom

| Alzheimers sykdom                            |   |
|--|---|
| Om sykdommen                                 | Alzheimers sykdom (AD) er en type demens. De patologiske endringene i hjernen begynner sannsynligvis 10–20 år før symptomdebut. Pasientene opplever kognitiv svikt før demens, i denne fasen går ikke svikten utover funksjonsevnen. Tilstanden fører til økende hjelpeløshet og behov for omsorg og hjelp til dagliglivets aktiviteter, både i eget hjem og på institusjon.<br><br><i>Nasjonalforeningen for folkehelse har gitt brukerinnspill, se Vedlegg 1.</i> |
| Pasientgrunnlag i Norge                      | Det antas at rundt 78 000 personer med tidlig AD rent medisinsk kan kvalifisere for behandling med lecanemab per i dag, men bare dersom alle diagnostiseres. Prevalensen er stigende.<br>DMP antar at 125 – 4000 pasienter starter behandling med lecanemab årlig i en femårsperiode etter en eventuell innføring.  |
| Legemiddelbehandling i norsk klinisk praksis | Dagens legemiddelbehandling er symptomatisk og består av kolinesterasehemmere eller memantin. Det finnes ingen kurativ behandling for AD.   |

## Helseøkonomisk analyse

| Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn |  |
|--|--|
| Populasjon   | Tilsvarende den fulle markedsførte indikasjonen  |
| Intervensjon   | Lecanemab som tillegg til dagens symptomatiske legemiddelbehandling, eller som eneste medikamentelle behandling. |
| Komparator   | Dagens symptomatiske legemiddelbehandling eller ingen medikamentell behandling.                                  |
| Utfall   | QALYs, leveår og ressursbruk   |
| Hovedkilde til effektdata  | Clarity AD   |
| Analyseperspektiv  | Utvidet helsetjenesteperspektiv  |
| Tidshorison  | Livstid, tilsvarende 30 år   |

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Eisai og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

|                                    | Standardbehandling | Lecanemab | Differanse |
|------------------------------------|--------------------|-----------|------------|
| Totale kostnader (NOK)             | 1 899 893          | 2 551 376 | + 651 483  |
| Totale QALYs                       | 3,45               | 3,67      | + 0,22     |
| Totale leveår                      | 4,84               | 5,07      | + 0,24     |
| Merkostnad (NOK) per vunnet QALY   |                    | 2 991 127 |            |
| Merkostnad (NOK) per vunnet leveår |                    | 2 753 724 |            |

## Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

### DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av lecanemab hos pasienter med tidlig AD (MCI og mild AD) er undersøkt i den kliniske studien Clarity AD Core. Studien inkluderte 1466 pasienter med tidlig AD som var ikke-bærere eller heterozygote bærere av ApoE ε4. Pasientene ble fordelt 1:1 mellom lecanemab og placebo. Det primære endepunktet var endring av kognitiv funksjon og funksjon i dagliglivet (ADL) målt på det subjektive verktøyet CDR-SB<sup>3</sup>. I studien som varte 18 måneder, brukte pasienter behandlet med lecanemab 6 måneder lengre på å progrediere om lag 0,6 poeng på CDR-SB skalaen, sammenlignet med placebopasientene. Forskjellen var statistisk signifikant. Lecanemab er også vist å redusere amyloid plakk, men plakkreduksjon er ikke etablert som surrogatendepunkt for endring av kognitiv eller ADL funksjon.

Det finnes ikke kontrollerte langtidsdata for lecanemab utover 18 måneder. I oppfølgingsstudien Clarity AD OLE mottok samtlige pasienter lecanemab. Ved siste datakutt hadde pasientene som startet behandling med lecanemab ved måned 0 hatt samme endring på CDR-SB skalaen (om lag 4,3 poeng), som pasientene som startet behandling med lecanemab ved måned 18. Dette indikerer at behandlingseffekten primært er en midlertidig nedbremsing av klinisk forverring, og ikke en vedvarende sykdomsmodifiserende effekt. DMP antar derfor en behandlingstid på maksimalt 18 måneder i hovedanalysen. DMP vurderer også at det ikke er holdepunkter for å anta at behandlingseffekten vil være større dersom behandlingen starter tidligere i sykdomsforløpet enn hva som var tilfelle i Clarity AD.

Fase II studien «201» hadde et lignende design som Clarity AD, men her var det en gjennomsnittlig behandlingspause på to år hvor ingen pasienter mottok lecanemab før oppstart av oppfølgingsstudien. Denne studien indikerte at pasientene ikke hadde noen additiv nytte etter at behandling med lecanemab var avsluttet, samtidig som pasientene tilsynelatende beholdt den behandlingsgevinsten de hadde oppnådd.

Tabell 1. Resultater fra DMPs hovedanalyse, gjennomsnittlig tid (år) i de ulike helsetilstandene (Udiskontert)

|            | MCI grunnet AD | Mild AD | Moderat AD | Alvorlig AD |
|------------|----------------|---------|------------|-------------|
| Lecanemab  | 1,95           | 1,87    | 1,16       | 0,91        |
| Placebo    | 1,69           | 1,78    | 1,17       | 0,95        |
| Differanse | +0,26          | +0,09   | -0,01      | -0,04       |

I DMPs hovedanalyse er resultatene fra Clarity AD Core modellert til at pasienter behandlet med lecanemab vinner til sammen om lag fire måneder ekstra tid i de tidlige sykdomsfasene MCI og mild AD. Dette er helsestadier med relativ god helserelatert livskvalitet. På gruppenivå estimerer DMP at pasientene vinner 0,2 gode leveår (diskonterte QALY) ved behandling.

Varigheten av stadiene moderat og alvorlig AD endres ikke i nevneverdig grad i DMPs hovedanalyse. Det foreligger ikke studiedata som indikerer at disse forlenges eller forkortes, eller at progresjonshastigheten endres. Ettersom varigheten av de mer ressurskrevende fasene moderat og alvorlig AD ikke endres i

<sup>3</sup> Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes. På skalaen tilsier score 0 ingen kognitiv og ADL svikt, og maksscore 18 tilsier betydelig svikt hvor pasienten er avhengig av andre personer ved alle aktiviteter.

DMPs analyse, antas det heller ikke betydelige endringer i behovet for formell og uformell pleie dersom lecanemab innføres, hverken i hjemmet eller på institusjon. Lecanemab vil ikke gi vesentlige endringer i behovet for sykehjems plasser.

Det er omdiskutert hvorvidt en effektforskjell på 0,6 poeng på CDR-SB skalaen er klinisk signifikant. I hvor stor grad enkeltpasienter vil oppleve nytte av behandlingen vil være individuelt. For de fleste pasienter vil det være mindre endringer i kognitiv eller ADL funksjon som utsettes ved behandling, men dette vil ikke nødvendigvis være noe pasienten eller pårørende merker. Dersom noen pasienter klarer seg selv eller kan bo hjemme lengre, så kan det være klinisk signifikant, men det er ukjent ettersom det ikke ble undersøkt i studien.

Behandling med lecanemab krever at pasientene jevnlig reiser for å få administrert legemiddelet (i.v. infusjon hver 14 dag), med eventuelle ekstra reiser ved behov for å undersøke symptomer på det som kan være alvorlige bivirkninger. Hver enkelt pasient/pårørende må vurdere den mulige gevinsten (gjennomsnittlig 0,2 gode leveår, tilsvarende 80 gode levedager, ekstra) i forhold til forventet tidsbruk knyttet til å motta behandling.

Lecanemab kan forårsake ARIA (amyloidrelaterte bildeabnormaliteter) bivirkninger, og pasientene skal under behandling monitoreres og følges særskilt opp for slike bivirkninger, både med jevnlig MR undersøkelser og ekstra undersøkelser ved symptomer. Flertallet (90 %) av ARIA i Clarity AD Core oppsto i løpet av de 6 første behandlingsmånedene, men også i løpet av hele behandlingsperioden (inkludert større intracerebrale blødninger (ICH) > 1 cm). Majoriteten av ARIA var asymptomatiske og forbigående, men siden alvorlige bivirkninger og dødsfall er observert ved behandling er det nødvendig å følge pasientene grundig opp under behandling.

Symptomer på ARIA er hodepine, forvirring, synsforandringer, svimmelhet, kvalme, gangvansker og anfall. Noen av disse symptomene er ganske generelle og er vanlige hos pasientgruppen uavhengig av om de mottar behandling med lecanemab eller ikke. For noen pasienter kan nok både asymptomatiske og symptomatiske bivirkninger gi bekymring, både for egen helse og hva symptomene og eventuelle bildeforandringer betyr, men også om behandlingen kan fortsette. Denne typen bekymring eller episodisk nyttetap har ikke vært mulig å kvantifisere i den helseøkonomiske modellen, men må skjønnsmessig vurderes i forhold til den forventede nytten ved behandling.

#### **DMPs vurdering av ressursbruk:**

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med lecanemab er om lag 32 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med IV administrasjon, monitorering av bivirkninger, pleie- og omsorgstjenester og mer. Gjennomsnittlig total kostnad for et behandlingsløp med lecanemab er ca. 470 000 NOK per pasient (diskontert) for legemiddelet, samt 210 000 NOK i andre behandlingsrelaterte kostnader. De totale kostnadene for et fullt livsløp er estimert til 2,55 millioner NOK dersom lecanemab innføres, dette er 650 000 NOK mer enn med dagens standardbehandling.

DMP har estimert at merkostnad for lecanemab sammenliknet med dagens standardbehandling, basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen, er:

2,99 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

2,75 millioner NOK per vunnet leveår

En stor andel av kostnadene forbundet med behandling med lecanemab, er knyttet til andre kostnadsposter enn selve legemidlet. Selv dersom lecanemab var gratis, vil merkostnaden per QALY være

høy, estimert til om lag 830 000 NOK. Dette skyldes bl.a. kostnader forbundet med legemiddeladministrasjon og monitorering av bivirkninger.

**DMPs vurdering av alvorlighet:**

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at tidlig AD for denne populasjonen behandlet med placebo har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7 QALY.

**DMPs vurdering av budsjettvirkninger:**

DMP har estimert at budsjettvirkningen for helse- og omsorgstjenesten ved å ta i bruk lecanemab ved behandling av tidlig Alzheimers sykdom vil være om lag 2,8 milliarder NOK i det budsjettåret med størst budsjettkonsekvens over en 5-års periode. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Hvor mange pasienter som årlig vil behandles med lecanemab etter en eventuell innføring avhenger bl.a. av kapasitet til diagnostisering og oppfølging, samt hvor mange pasienter som vil ønske behandling. Antallet pasienter som rent medisinsk kan ha en indikasjon for lecanemab er svært høyt. DMPs estimater for pasientantall, og dermed budsjettberegninger er usikre og forenklete.

**DMPs vurdering av usikkerhet:**

DMP vurderer at Clarity AD Core er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Lecanemab er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert, dobbeltblindet klinisk studie, og CDR-SB er primærendepunktet. DMP vurderer imidlertid at det er usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom lecanemab og dagens behandling i den perioden studien varte. For det første er det en svakhet at pasientene ikke følges opp ut studietiden dersom de avslutter behandlingen. Siden frafallet i studien kan være korrelert med uønskede hendelser og/eller med effektstørrelse, skaper dette risiko for skjevhet i resultatene. For det andre er det også sannsynlig at det oppstod funksjonell avblinding i studien, det vil si at pasientene/pårørende forstod hvilken studiebehandling de fikk selv om studien formelt var blindet. Flere infusjonsreaksjoner og bivirkninger i lecanemab-armen har bidratt til dette. Funksjonell avblinding kan ha ført til en overestimering av de subjektive endepunktene, herunder CDR-SB, til fordel for lecanemab.

Det finnes ikke kontrollerte langtidsdata for lecanemab utover 18 måneder. Relativ effekt etter avsluttet behandling og ved behandling utover 18 måneder er de faktorene, sammen med behandlingkostnader, som i størst grad påvirker IKER.

Eisai har antatt at den behandlingsnyttens av lecanemab som ble vist i Clarity AD Core, fortsetter å øke videre utover 18 måneder dersom behandlingen fortsetter. Eisai antar også noe mereffekt etter avsluttet behandling. DMP vurderer imidlertid at det ikke er holdepunkter i de kliniske dataene for å anta fortsatt behandlingseffekt etter avsluttet behandling. DMP legger til grunn at behandlingsnyttens som ble vist i Clarity AD Core opprettholdes, men ikke øker, etter 18 måneder. DMP vurderer at behandlingseffekten primært er en midlertidig nedbremsing av klinisk forverring, av usikker klinisk betydning. Dette er den viktigste forskjellen mellom Eisai og DMP sine helseøkonomiske analyser, og har stor innvirkning på IKER. Eisai begrunner egen grunnanalyse utfra vurderinger av trender fra Clarity AD Core, støttet av en indirekte sammenligning med en «naturlig forløp»-kohort (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI). DMP vurderer imidlertid at denne sammenligningen er beheftet med skjevhet av ukjent størrelse, og har ikke tillitt til resultatene. Det foreligger ikke placebokontrollerte studiedata med lengre oppfølgingstid som støtter Eisais antagelser. Eisai har ikke brukt data fra studie «201» hverken direkte eller indirekte i egen analyse. Forskjellen på DMPs og Eisais analyser kan i stor grad forklares med at DMP har vurdert informasjonen fra Clarity AD oppfølgingsstudien og studie «201» annerledes enn Eisai.

Det er planlagt ytterligere et datakutt for Clarity AD OLE studien, med en samlet oppfølgingstid på til sammen fem år. Siden oppfølgingsstudien er enarmet forventer DMP imidlertid ikke at dette datakuttet vil kunne informere den relative effektstørrelsen utover 18 måneder bedre enn per i dag. Det er ikke planlagt, så vidt DMP er kjent med, nye placebokontrollerte studier av lecanemab for aktuell populasjon som kan belyse relativ effekt over en lengre periode enn Clarity AD. Det er heller ikke planlagt studier som skal undersøke om lecanemab kan utsette behovet for mer praktisk hjelp, eller forlenge tiden hvor pasienten er mer selvstendig og kan bo hjemme. Den planlagte inkluderingen av pasienter i et europeisk register som skal måle effekten av risikominimerende tiltak vil heller ikke kunne informere relativ effekt på lengre sikt.

DMP er uenig i en rekke av forutsetningene som Eisai hadde lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen, og DMP har derfor endret disse i egen hovedanalyse. Det er hovedsakelig DMPs vurdering av at lecanemab har en begrenset, midlertidig behandlingseffekt som påvirker resultatet av analysen. Andre parametere eller antagelser i den helseøkonomiske analysen blir av relativt liten betydning når en begrenset effektstørrelse legges til grunn.

Dersom lecanemab innføres i norsk klinisk praksis anbefales det kriterier knyttet til bruk. Dersom pasientene behandles utover 18 måneder vil behandlingstkostnader og budsjettkonsekvensene øke.

# Innholdsfortegnelse

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Forord</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>Forenklet oppsummering</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>Sammendrag</b> .....   | <b>7</b>  |
| Metode .....  | 7         |
| Sykdom .....  | 8         |
| Helseøkonomisk analyse .....  | 8         |
| Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden ..... | 9         |
| <b>Innholdsfortegnelse</b> .....  | <b>13</b> |
| <b>Liste over tabeller</b> .....  | <b>16</b> |
| <b>Liste over figurer</b> .....   | <b>18</b> |
| <b>Logg</b> .....   | <b>20</b> |
| <b>Forkortelser</b> .....   | <b>22</b> |
| <b>1. Bakgrunn</b> .....  | <b>23</b> |
| 1.1 Oversikt over oppdraget .....   | 23        |
| 1.1.1 Intervensjon .....  | 23        |
| 1.1.2 Oppdragsramme .....   | 23        |
| 1.2 Alzheimers sykdom .....   | 24        |
| 1.3 Legemiddelbehandling av Alzheimers sykdom i norsk klinisk praksis .....                                     | 29        |
| 1.4 Forventet plassering av lecanemab i behandlingsalgoritmen .....   | 29        |
| <b>2. Klinisk evidensgrunnlag</b> .....   | <b>30</b> |
| 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier .....  | 30        |
| Relevante pågående studier .....  | 33        |
| Vedlikeholdsbehandling etter 18 måneder .....   | 33        |
| <b>3. Analysemetode og PICO</b> .....   | <b>35</b> |
| 3.1 Problemstilling .....   | 35        |
| 3.2 Helseøkonomisk modell .....   | 35        |
| 3.2.1 Overordnet vurdering .....  | 36        |
| 3.2.2 Helsetilstander .....   | 36        |
| 3.2.3 Institusjonsomsorg .....  | 37        |
| 3.2.4 Overganger hvor pasientene hopper over en helsetilstand .....   | 38        |
| 3.2.5 Overganger som representerer forbedringer .....   | 38        |
| 3.2.6 Data som informerer helsestadiene .....   | 39        |
| 3.2.7 Konklusjon .....  | 40        |
| 3.3 Pasientpopulasjon .....   | 41        |
| 3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon .....  | 41        |

|  |            |
|--|------------|
| 3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell .....   | 43         |
| 3.3.3 Norsk klinisk praksis .....  | 43         |
| 3.3.4 DMPs vurdering .....   | 44         |
| 3.4 Intervensjon.....  | 46         |
| 3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis .....                             | 46         |
| 3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen .....                                  | 47         |
| 3.4.3 DMPs vurdering .....   | 47         |
| 3.5 Komparator .....   | 48         |
| 3.5.1 Innsendt dokumentasjon.....  | 48         |
| 3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen .....                                    | 48         |
| 3.5.3 DMPs vurdering .....   | 48         |
| 3.6 Kliniske utfallsmål.....   | 49         |
| 3.6.1 Relativ effekt i Clarity AD Core.....  | 49         |
| Endepunkt .....  | 50         |
| 3.6.2 Relativ effekt i helseøkonomisk modell.....  | 54         |
| 3.6.3 Uønskede medisinske hendelser.....   | 79         |
| 3.6.4 Livskvalitet.....  | 84         |
| 3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell .....                                   | 89         |
| 3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator .....   | 89         |
| 3.7.2 Kostnader knyttet til utredning og vurdering av indikasjon for behandling .....                      | 91         |
| 3.7.3 Administrasjonskostnader .....   | 92         |
| 3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser .....   | 93         |
| 3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell .....                                  | 93         |
| 3.7.6 Monitorering og oppfølging .....   | 97         |
| 3.7.7 Øvrige kostnader.....  | 98         |
| <b>4. Analyseresultater .....</b>  | <b>99</b>  |
| 4.1 Kostnad-per-QALY analyse.....  | 99         |
| 4.1.1 Firmaets grunnanalyse .....  | 99         |
| 4.1.2 DMPs hovedanalyse .....  | 100        |
| 4.1.3 Analyser av usikkerhet.....  | 102        |
| 4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap .....  | 104        |
| 4.3 DMPs vurdering av analyseresultater .....  | 104        |
| <b>5. Budsjettberegninger .....</b>  | <b>105</b> |
| 5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med lecanemab (Leqembi) ved tidlig AD i Norge ..... | 105        |
| 5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient .....   | 108        |
| 5.3 Budsjettkonsekvenser .....   | 109        |
| 5.3.1 Budsjettkonsekvenser for legemiddelbudsjettet .....  | 109        |
| 5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten utenom legemiddelkostnader.....                    | 109        |
| 5.3.3 Andre kostnader, primært pleie- og omsorgstjenester .....  | 110        |
| 5.3.4 Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet .....                                     | 110        |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Referanser .....</b>  | <b>112</b> |
| <b>Appendiks 1 – ADNI kohorten .....</b>   | <b>115</b> |
| <b>Appendiks 2 – Missing not at random fører til underestimert progresjon .....</b>      | <b>120</b> |
| <b>Appendiks 3 – Konvertering fra årlige til månedlige overgangssannsynligheter.....</b> | <b>121</b> |
| <b>Appendiks 4 – Pasientantall .....</b>   | <b>122</b> |
| <b>Appendiks 5 – Status blodbaserte biomarkører .....</b>                                | <b>125</b> |
| <b>Appendiks 6 – Tabeller firma har ønsket at sladdes/unntas offentligheten .....</b>    | <b>126</b> |
| <b>Vedlegg 1: Brukerinnspill .....</b>   | <b>130</b> |
| <b>Vedlegg 2: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget.....</b>     | <b>136</b> |
| <b>Vedlegg 3: Kommentarer fra produsent .....</b>  | <b>137</b> |

## Liste over tabeller

|   |    |
|---|----|
| Tabell 1. Resultater fra DMPs hovedanalyse, gjennomsnittlig tid (år) i de ulike helsetilstandene (Udiskontert).....   | 9  |
| Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder .....  | 23 |
| Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen .....  | 23 |
| Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....  | 30 |
| Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.....  | 35 |
| Tabell 6. Scoring av CDR (O`Bryant) [16, 21, 24].....   | 36 |
| Tabell 7. Sannsynligheter for institusjonalisering i Eisais grunnanalyse.....   | 37 |
| Tabell 8. Kilder for effektdata i Eisais grunnanalyse .....   | 39 |
| Tabell 9. Kilder for effektdata i DMPs hovedanalyse.....  | 39 |
| Tabell 10. Baseline karakteristika for indisert populasjon fra Clarity AD Core og Clarity AD OLE.....   | 41 |
| Tabell 11. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.....   | 43 |
| Tabell 11. Karakteristikk ved intervensjonen. Kilde Eisai og preparatomtalen.....   | 46 |
| Tabell 13. Effekt målt etter 18 måneder på CDR-SB, ADCS-MCI-ADL og ADAS-Cog14 oppsummert (indisert populasjon). Kilde Eisai og [2, 16].....   | 50 |
| Tabell 14. Antall pasienter i placeboarmen som var i de ulike helsetilstandene med minst ett post-baseline oppfølgingsbesøk ved siste visitt i Clarity AD Core (indisert populasjon). Manglende data håndtert med «last observation carried forward». Tall i parentes er prosent av overganger mellom stadier. Kilde Eisai... | 54 |
| Tabell 15. Årlige overgangssannsynligheter, insident populasjon [25], Potashman .....   | 55 |
| Tabell 16. Årlige overgangssannsynligheter, prevalent populasjon [25], Potashman.....   | 55 |
| Tabell 18. DMP Overgangssannsynligheter for SOC.....  | 58 |
| Tabell 21. Overgangssannsynligheter for lecanemab i DMPs hovedanalyse, første 18 måneder .....  | 62 |
| Tabell 19. ADNI kohort matchet for utvalgte inklusjonskriterier i Clarity AD, populasjon uten homozygote bærere, N=346. Kilde Eisai .....   | 67 |
| Tabell 20. Hasard ratioer for overgang til død i Eisais grunnanalyse.....   | 71 |
| Tabell 21. ARIA og ICH hendelser i løpet av 18 måneders behandling i Clarity AD Core. Populasjon uten APOE-ε4 homozygote pasienter [2, 16].....   | 80 |
| Tabell 22. Symptomatiske ARIA i løpet av 18 måneders behandling i Clarity AD. Populasjon uten APOE-ε4 homozygote pasienter [2, 16].....   | 81 |
| Tabell 34. Nytteverdier benyttet i Eisais grunnanalyse .....  | 85 |
| Tabell 35. Nytteverdier benyttet i DMPs hovedanalyse.....   | 87 |
| Tabell 36. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. ....  | 89 |
| Tabell 37. Legemiddelkostnader for bakgrunnsbehandling for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. ....  | 89 |
| Tabell 38. Enhetskostnader MR undersøkelse. ....  | 91 |
| Tabell 39. Enhetskostnader ApoE ε4 bærerstatus. ....  | 91 |
| Tabell 40. Enhetskostnader biologisk verifisering. ....   | 92 |
| Tabell 42. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene i DMPs hovedanalyse.....   | 93 |
| Tabell 43. Årlige direkte medisinske kostnader (2023 NOK) i innsendt analyse. ....  | 94 |
| Tabell 44. Årlige direkte medisinske kostnader (2025 NOK) i innsendt analyse. ....  | 94 |
| Tabell 45. Årlige direkte ikke-medisinske kostnader for hjemmeboende (2023 NOK) i innsendt analyse....  | 94 |
| Tabell 46. Årlige direkte ikke-medisinske kostnader (2025 NOK) i innsendt analyse.....  | 95 |
| Tabell 47. Årlige AD relaterte kostnader tilknyttet helsestadium, pleie- og omsorgstjenester .....  | 96 |
| Tabell 48. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ....  | 99 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabell 49. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....   | 101 |
| Tabell 50: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. ....  | 102 |
| Tabell 51. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).....  | 104 |
| Tabell 52. Algoritme med pasientestimer for å identifisere pasienter aktuelle for behandling med lecanemab (Leqembi), hensyntatt indikasjon og alle kontraindikasjoner, personer mellom 70-89 år. ....  | 105 |
| Tabell 53. Estimat for hvor mange pasienter med teoretisk indikasjon for legemiddelbehandling som diagnostiseres årlig .....  | 107 |
| Tabell 54. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....  | 108 |
| Tabell 55. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for lecanemab (Leqembi) og dagens standardbehandling. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.....   | 108 |
| Tabell 56. Forventet budsjettvirkning på legemiddelbudsjett av lecanemab til behandling av AD (millioner NOK, maksimal AUP inkludert mva.). ....  | 109 |
| Tabell 57. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenesten relatert til behandling med lecanemab (Leqembi) (millioner NOK), utenom legemiddelkostnader. ....   | 109 |
| Tabell 58. Forventet budsjettvirkning på helsetjenesten relatert pleie- og omsorgstjenester (millioner NOK, maksimal AUP inkludert mva.). ....  | 110 |
| Tabell 59. Forventet budsjettvirkning på helsetjenesten totalt (millioner NOK, maksimal AUP inkludert mva.). ....   | 110 |
| Tabell 60. Oppfølgingstider MCI og mild AD i ADNI-1, ADNI-2 og ADNI-3. Kilde Eisai og ADNI protokollene .....   | 115 |
| Tabell 61. Måletidspunkt og CDR-SB verdier hos pasientene som startet med MCI og midl demens ved baseline i ADNI-1. Kilde Eisai.....  | 115 |
| Tabell 62. Måletidspunkt og CDR-SB verdier hos pasientene som startet med MCI og midl demens ved baseline i ADNI-2. Kilde Eisai.....  | 116 |
| Tabell 63. Måletidspunkt og CDR-SB verdier hos pasientene som startet med MCI og midl demens ved baseline i ADNI-3. Kilde Eisai.....  | 116 |
| Tabell 64. Screening/baseline demografiske data fra Clarity AD Core og ADNI kohorten inkludert ADNI-1, -2 og -3 .....   | 116 |
| Tabell 65. Screening/baseline demografiske data fra ADNI kohorten fordelt på alvorlighet ved inklusjon ..   | 118 |
| Tabell 66. Antall personer som har hentet ut vitamin K antagonist (eks warfarin, ATC gruppe B01AA) eller direkte trombininhibitorer og faktor Xa inhibitor (DOAK, eks dabitrin, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, ATC gruppe B01AE og B01AF) i 2024. Oppgitt som antall individer som har hentet ut legemiddel per 1000 innbyggere. Kilde Legemiddelregisteret..... | 123 |
| Tabell 67. Andel norske personer som ikke behandles med antikoagulerende legemidler 70-89 år.....   | 123 |
| Tabell 17. Månedlige overgangssannsynligheter for AD progresjon. Kilde Eisai.....   | 126 |
| Tabell 19. Overgangssannsynligheter for lecanemab brukt i Eisais grunnanalyse, 18 første måneder .....  | 126 |
| Tabell 20. Hasard ratio for overgang mellom helsestadiene i Eisais grunnanalyse.....  | 127 |
| Tabell 22. Overgangssannsynligheter for lecanemab etter 18 måneder, i Eisais grunnanalyse. ....   | 127 |
| Tabell 28. Seponering av behandling i Clarity AD Core. Populasjon uten APOE-ε4 homozygote pasienter (kilde Eisai).....  | 127 |
| Tabell 29. Clarity AD, EQ-5D-5L with UK 3L tariff (kilde: Eisai innsendt dokumentasjon) .....   | 128 |
| Tabell 30. MMRM-derived statistical outputs – EQ-5D-5L Norway – Patient self-reported (kilde: Eisai innsendt dokumentasjon) .....   | 128 |
| Tabell 31. MMRM-derived utility scores – EQ-5D-5L Norway – Patient self reported (kilde: Eisai innsendt dokumentasjon).....   | 128 |
| Tabell 32. MMRM-derived statistical outputs EQ-5D-5L Norway – Patient by proxy (kilde: Eisai innsendt dokumentasjon).....   | 129 |
| Tabell 33. MMRM-derived utility scores– EQ-5D-5L Norway, Patient by proxy (kilde: Eisai innsendt dokumentasjon).....  | 129 |

## Liste over figurer

|  |     |
|--|-----|
| Figur 1. Faser av Alzheimers sykdom [5].   | 25  |
| Figur 2. Skjematisert fremstilling av de vanligste nevropatologiske forandringene ved Alzheimers sykdom, med ekstracellulær avleiring av amyloide plakk, intracellulær fosforylering av tau-proteiner, nevronskade, immunaktivering og vaskulære forandringer med skadet blod-hjerne-barriere [9]. | 26  |
| Figur 3. Anbefalt flyt relatert til kognitiv funksjon og biomarkørprofil [13].   | 28  |
| Figur 4. Tilstandene i den innsendte modellen (Eisais grunnanalyse).   | 35  |
| Figur 5. Gjennomsnittlig endring fra baseline målt på CDR-SB skalaen. Indisert populasjon). Kilde Eisai.   | 51  |
| Figur 6. Simulering av utvikling på CDR-SB skalaen, gruppe 1 (rød) utgangsverdi 3,2, gruppe 2 (grønn) utgangsverdi 4,5.  | 53  |
| Figur 7. Modellering av SoC armen. Sammenlikning mellom fordelingen fra «original årlig Potashman» og fordelingen fra DMPs omregnede månedlige sannsynligheter.  | 59  |
| Figur 8. Pasienter med MCI og mild AD: Time to Worsening av CDR-SB Score fram til 18 måneder – Clarity AD Core, indisert populasjon.   | 60  |
| Figur 9. Pasienter med MCI grunnet AD: Time to Worsening av CDR-SB Score fram til 18 måneder – Clarity AD Core, indisert populasjon.   | 61  |
| Figur 10 Pasienter med mild AD: Time to Worsening av CDR-SB Score fram til 18 måneder – Clarity AD Core, indisert populasjon.  | 61  |
| Figur 11. Gjennomsnittlig endring CDR-SB over 48 måneder. Kilde Eisai (gjenskapt fra innsendt dokumentasjon, Figur 13).  | 64  |
| Figur 12. Pasientflyt i lecanemab-armen av Clarity AD OLE (indisert populasjon), blå = MCI, lys grønn = mild AD, mørk grønn = moderat AD, rosa = alvorlig AD, rød = manglende data. Kilde Eisai  | 65  |
| Figur 13. Endring av CDR-SB per tid regnet fra baseline i Clarity AD og hvor screening verdi er satt som proxy for baseline for ADNI kohorten. NB: Publisert figur med populasjon som inkluderer homozygote bærere (for ADNI N=436) [37].  | 67  |
| Figur 14. Fordeling per CDR-SB score i ADNI (gul) og Clarity AD (blå).   | 69  |
| Figur 15. Effekt observert under og etter behandling med lecanemab i studie 201Core og “gap” perioden for <b>B</b> PET amyloid Centiloider, <b>E</b> CDR-SB. F/up = 90-dagers oppfølgingsperiode etter studie 201 core [17] ..   | 70  |
| Figur 16. Resultater fra Eisais grunnanalyse, kohort aktuell for behandling med lecanemab som er gjennomsnittlig 66 år ved start, og med MCI/mild demens fordeling på 48,8 % / 51,2 %. Tid oppgitt som år.   | 73  |
| Figur 17. Markov-trace fra Eisais grunnanalyse.DMPs hovedanalyse   | 74  |
| Figur 18. Resultater fra DMPs hovedanalyse, kohort aktuell for behandling med lecanemab som er gjennomsnittlig 75 år ved start, og med MCI/mild demens fordeling på 78,6 % / 21,4 %. Tid oppgitt som år  | 74  |
| Figur 19. Markov-trace fra DMPs hovedanalyse.  | 75  |
| Figur 20. Subgruppeanalyse (stratifiseringsfaktorer) for endring i CDR-SB ved 18 måneder i Clarity AD Core (ITT populasjon [16].   | 77  |
| Figur 21. Subgruppeanalyse (bl.a. alder og kjønn) for endring i CDR-SB ved 18 måneder i Clarity AD Core (ITT populasjon) [16].   | 78  |
| Figur 22. Nyttvektsestimater fra Landeiro et al., 2020   | 85  |
| Figur 25. Vektdistribusjon i Clarity AD og antatt norsk klinisk praksis (jamfør kapittel 3.3), og legemiddelkostnad per vektkategori.  | 89  |
| Figur 26. Vektdistribusjon i Clarity AD og antatt norsk klinisk praksis (jamfør kapittel 3.3), og legemiddelkostnad per vektkategori dersom kun 500 mg forpakninger er tilgjengelig.   | 90  |
| Figur 28. MMRM simulering  | 120 |

|  |     |
|--|-----|
| Figur 29. Sammenstilling mellom Potashman årlige overgangssannsynligheter og månedlige overgangssannsynligheter konvertert med eksponentiell fordeling ..... | 121 |
| Figur 30. Algoritme for å identifisere pasienter aktuelle for sykdomsmodifiserende AD behandling [67] ...  | 122 |

## Logg

| Tidslogg for oppdraget                                    |                   |
|---|-------------------|
| Beskrivelse   | Dato/antall dager |
| Tidspunkt for MT for legemiddelet                         | 15-04-2025        |
| Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF                        | 20-01-2025        |
| Dokumentasjon mottatt hos DMP                             | 03-10-2025        |
| Medisinske fagekspertter rekruttert til saken             | 03-06-2025        |
| Saken tildelt saksutreder(e)                              | 03-06-2025        |
| Medisinske fagekspertter involvert i saken fra og med     | 20-06-2025        |
| Rapport ferdigstilt                                       | 12-06-2026        |
| Total tid hos DMP <sup>4</sup>                            | 252 dager         |
| Herunder:   |                   |
| Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma         | 105 dager         |
| <b>Saksbehandlingstid hos DMP<sup>5</sup></b>             | <b>147 dager</b>  |
| Herunder <sup>6</sup> :                                   |                   |
| Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter | 0 dager           |
| Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)        | 0 dager           |

<sup>4</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

<sup>5</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

<sup>6</sup> Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

| Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget  |               |
|---|---------------|
| Navn  | Tilknytning   |
| Kristoffer Haugarvoll   | Helse Vest    |
| Ragnhild Røysland   | Helse Sør-Øst |
| Gøril Grøntvedt   | Helse Midt    |
| Anne-Brita Knapskog   | Helse Sør-Øst |
| <p>Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten</p> |               |

| DMP                |                               |                        |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|
| Navn               | Rolle i metodevurderingen     | Stillingstittel        |
| Reidun Os Husteli  | Utredningsleder               | Seniorrådgiver         |
| Håvard Haugnes     | Saksutreder                   | Seniorrådgiver         |
| Haakon Bakka       | Saksutreder                   | Seniorrådgiver         |
| Randi Krontveit    | Kvalitetssikrer               | Seniorrådgiver         |
| Ingrid Albert      | Kvalitetssikrer               | Seniorrådgiver         |
| Kirsti Hjelme      | Kvalitetssikrer               | Seniorrådgiver         |
| Ida Kommandantvold | Har godkjent endelig rapport. | Fungerende enhetsleder |

## Forkortelser

| Forkortelse  | Betydning  | Forkortelse | Betydning  |
|--------------|--|-------------|--|
| AChEI        | Acetylcholinesterase inhibitor   | HF          | Helseforetak   |
| AD           | Alzheimers sykdom  | HR          | Hasard ratio   |
| ADAS-Cog14   | Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale 14-item version                              | MR          | Magnetresonanstomografi  |
| ADCS MCI-ADL | Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment   | IKER        | Inkrementell kostnadseffektivitetsratio  |
| ADNI         | Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative  | KI          | Konfidensintervall   |
| ApoE ε4      | Apolipoprotein E ε4  | IV          | Intravenøs   |
| APSD         | Atferdsmessige og psykologiske symptomer ved demens  | MCI         | Mild kognitiv svikt  |
| APT          | Absolutt prognosetap   | MMSE        | Mini Mental State Examination  |
| ARIA         | Amyloid-related imaging abnormalities  | MR          | Magnetresonanstomografi  |
| ARIA-E       | ARIA med ødem  | MT          | Markedsføringstillatelse   |
| ARIA-H       | ARIA med blødning  | MVA         | Merverdiavgift   |
| AUP          | Apotekenes utsalgspris   | NACC        | National Alzheimer's Coordinating Center   |
| BBM          | Blodbaserte biomarkører  | PET         | Positronemisjonstomografi  |
| CDR-SB       | Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes  | QALY        | Kvalitetsjustert leveår  |
| CRF          | Case report form   | RCT         | Randomisert kontrollert studie   |
| CSF          | Cerebrospinalvæske   | REDIC       | Ressursbruk og sykdomsforløp ved demens  |
| CT           | Computertomografi  | SAG-N       | Scientific Advisory Group for Neurology  |
| DOAK         | Direktevirkende orale antikoagulasjonslegemidler   | SD          | Standardavvik  |
| DMP          | Direktoratet for medisinske produkter  | SoC         | Standardbehandling   |
| DRG          | Diagnose Relaterte Grupper   | TIA         | Transitorisk iskemisk anfall   |
| EMA          | Det europeiske legemiddelbyrået  | UK          | United Kingdom   |
| EQ-5D        | EuroQol 5D. Et standardisert, generisk spørreskjema som måler helserelatert livskvalitet hos pasienter | US          | United States  |
| FAS          | Fullt analysesett  | ZBI         | Zarit Burden Interview. Et spørreskjema som måler stress og belastning hos pårørende |

# 1. Bakgrunn

## 1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at lecanemab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eisai.

Oppdraget fra Bestillerforum for Nye metoder til DMP er en metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) av lecanemab til behandling i henhold til markedsført indikasjon. DMP har ikke utredet hvilke organisatoriske endringer som vil være nødvendig dersom lecanemab innføres. Dersom lecanemab eller andre anti-amyloide legemidler skal tas i bruk i norsk klinisk praksis må det planlegges for nødvendige organisatoriske endringer i både primær- og spesialisthelsetjenesten. De regionale helseforetakene har publisert en rapport om organisering av utredning av demens og kognitiv svikt i spesialisthelsetjenesten [1].

Det er nylig publisert en kartlegging av blodbaserte biomarkørtester til bruk ved diagnostisering av Alzheimers sykdom i et separat oppdrag i Nye metoder, [ID2025\\_051](#).

### 1.1.1 Intervensjon

Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

| Lecanemab (Leqembi) [2]                   |  |
|---|--|
| Indikasjon relevant for metodevurderingen | Behandling av voksne pasienter med en klinisk diagnose av mild kognitiv svikt og mild demens på grunn av Alzheimers sykdom (tidlig Alzheimers sykdom) som er ikke-bærere av apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) eller heterozygote med bekreftet amyloidpatologi |
| Andre godkjente indikasjoner              | N/A  |
| Virkningsmekanisme                        | Lecanemab er et monoklonalt IgG1-antistoff som reduserer amyloid betaplakk ved å binde til aggregerte oppløselige og uoppløselige former av amyloid beta.  |
| Dosering ved relevant indikasjon          | Den anbefalte dosen av lecanemab er 10 mg/kg kroppsvekt administrert som en intravenøs (i.v.) infusjon en gang annenhver uke.<br><br>Lecanemab skal seponeres når pasienten utvikler moderat Alzheimers sykdom.  |

### 1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 15.04.2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen

| Oversikt over oppdragsrammen |   |
|------------------------------|---|
| Bestilling                   | <a href="#">ID2023_073</a> : En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) av lecanemab til behandling av voksne pasienter med en klinisk diagnose av mild kognitiv svikt og mild demens på grunn av Alzheimers sykdom (tidlig Alzheimers sykdom) som er apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) ikke-bærere eller heterozygoter med bekreftet amyloid patologi, basert på innsendt |

|              |  |                        |
|--------------|--|------------------------|
|              | dokumentasjon fra leverandør gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.  |                        |
|              | Bestillerforum ber DMP og Sykehusinnkjøp HF om å søke samarbeid med de andre nordiske landene i arbeidet med metodevurderingen og prisforhandling*.  |                        |
| Analysetype  | Kostnad-per-QALY   |                        |
| PICO         |  |                        |
|              | Beskrivelse  | Kapittel for utredning |
| Populasjon   | Voksne pasienter med en klinisk diagnose av mild kognitiv svikt og mild demens på grunn av Alzheimers sykdom (tidlig Alzheimers sykdom) som er apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) ikke-bærere eller heterozygoter med bekreftet amyloid patologi. | 3.3                    |
| Intervensjon | Lecanemab som tillegg til dagens symptomatiske legemiddelbehandling, eller som eneste medikamentelle behandling.   | 3.4                    |
| Komparator   | Dagens symptomatiske legemiddelbehandling eller ingen medikamentell behandling.  | 3.5                    |
| Utfallsmål   | Endring i kognitiv funksjon og funksjon i dagliglivet (global CDR og CDR-SB), helserelatert livskvalitet (EQ-5D), sikkerhet, ressursbruk.  | 3.6                    |

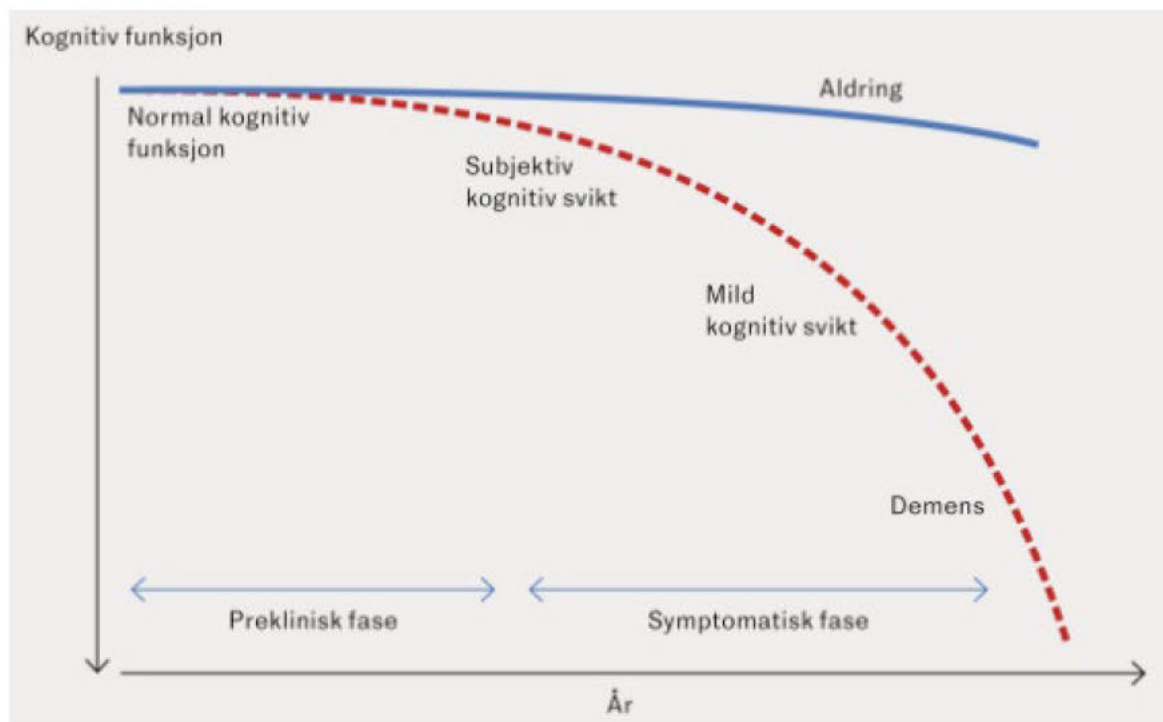
\*Eisai leverte ikke dokumentasjon til fellesnordisk metodevurdering i JNHB (Joint Nordic HTA Bodies), og de nordiske landene har utarbeidet separate metodevurderinger.

Effekt og sikkerhet av lecanemab hos pasienter med tidlig AD ble evaluert i Clarity AD studien. Clarity AD Core hadde en 18 måneder lang dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert fase. Det foreligger også data med 30 måneders oppfølgingstid fra Clarity AD OLE, som er en enarmet oppfølgingsstudie hvor samtlige pasienter får lecanemab.

## 1.2 Alzheimers sykdom

Demens er et hjerneorganisk syndrom kjennetegnet ved ervervet kognitiv svikt, endring av emosjonell kontroll og sviktende funksjonsevne i dagliglivets aktiviteter (*Activities of Daily Living, ADL*). Tilstanden er av en progressiv og etter hvert akselererende natur og fører til økende hjelpeløshet og behov for omsorg og hjelp til dagliglivets aktiviteter [3, 4].

I sykdomsforløpet har pasientene kognitiv svikt før de utvikler demens. Subjektiv kognitiv svikt er egenopplevd svekkelse, men gir normale svar på tester. I fasen mild kognitiv svikt (MCI) har pasientene også objektivt målbar kognitiv svikt [5]. MCI skiller seg fra demens ved at den kognitive funksjonen ikke går utover normal fungering i dagliglivet, slik at kriteriene for demens ikke er oppfylt [3].



Figur 1. Faser av Alzheimers sykdom [5].

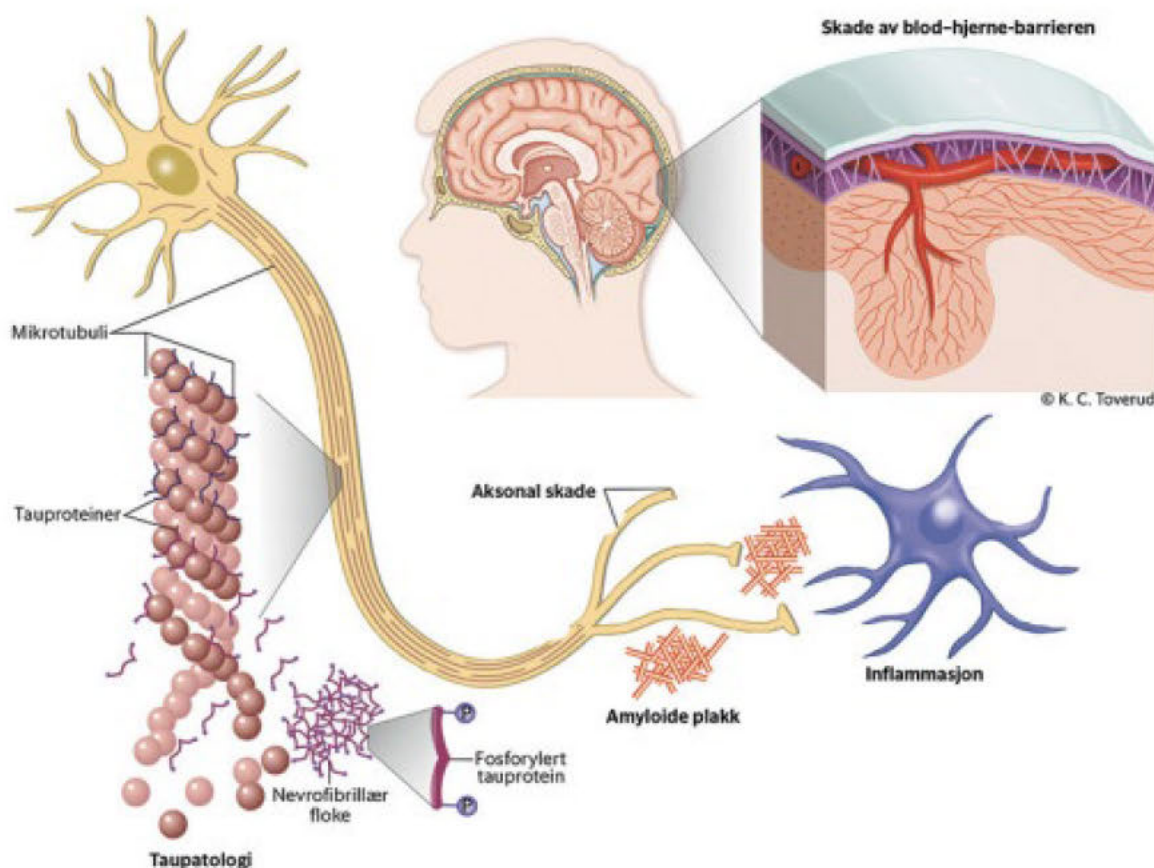
Pasientenes livskvalitet endrer seg i takt med sykdomsutvikling, symptombyrde og alvorlighet. Demens graderes vanligvis i tre stadier. Ved mild demens klarer personen som er syk vanligvis å fungere i dagliglivet ved hjelp av påminnelser, veiledning og huskelapper. Ved moderat grad av demens vil personen trenge hjelp i dagliglivet, som hjelp til påkledning, matlaging, renhold og håndtering av økonomi. Ved alvorlig grad av demens er personen helt avhengig av hjelp døgnet rundt, og det er i dette stadiet mange får plass i sykehjem fordi omsorgen blir for tung for pårørende [6].

Nasjonalforeningen for folkehelsen skriver i brukerinnspillet (vedlegg 1) at å være pårørende til personer med demens er en stor belastning og ofte medfører stor omveltning i pårørendes hverdagsliv. De skriver at konsekvensen av denne belastningen på pårørende kan medføre tap av inntektsgivende arbeid, tap av sosialt samvær med andre og økt psykisk uhelse.

En betydelig andel av personer med demenssykdommer er ikke diagnostisert. Det er beregnet at omkring 115 000 personer har demens i Norge per 2025, og det er estimert at antallet vil være nærmere 240 000 innen 2050. Antallet nye tilfeller av demens i 2025 er beregnet til om lag 29 000 [7]. I tillegg antas det at omkring 240 000 norske personer har mild kognitiv svikt (MCI) per i dag [1].

Det er i dag rundt 40 000 sykehjemsplasser i Norge (SSB). Rundt 84 % av beboerne, altså rundt 33 000, er personer med demens [4].

Alzheimer sykdom (AD) er en subtype demens. Om lag 60 % av de norske pasientene med demens har AD [8]. De patologiske endringene i hjernen ved AD begynner sannsynligvis 10–20 år før symptomdebut, og utviklingen av nye biomarkører muliggjør nå påvisning av AD-forandringer på et asymptomatisk stadium. Sykdommen starter med dannelse og avleiring av uløselige amyloide plakk ekstracellulært. Intracellulært skjer en fosforylering av tau-proteiner som resulterer i at det dannes neurofibrillære floker. Nevronene skades, immunsystemet aktiveres, og det oppstår vaskulære forandringer. Reseptorene på nervesynapsene skades, og produksjonen av flere neurotransmittersubstanser reduseres [9].



Figur 2. Skjematisk fremstilling av de vanligste nevropatologiske forandringene ved Alzheimers sykdom, med ekstracellulær avleiring av amyloide plakk, intracellulær fosforylering av tau-proteiner, nevronskade, immunaktivering og vaskulære forandringer med skadet blod-hjerne-barriere [9].

De fleste tilfellene av AD er sporadiske, dvs. uten kjent familiær belastning. Genotypen APOE- $\epsilon$ 4 er det hyppigst forekommende risikoallelet for utvikling av sykdommen [9]. Dersom man har en eller to APOE- $\epsilon$ 4 alleler betegnes pasienten som henholdsvis heterozygot eller homozygot bærer. Pasienter uten APOE- $\epsilon$ 4 alleler betegnes som ikke-bærer.

Høy alder og tilstedeværelse av vaskulære risikofaktorer øker sannsynligheten både for vaskulær demens og AD, og det er høy komorbiditet av disse to demenssykdommene (blandingspatologi), spesielt blant de eldste pasientene. Vaskulær demens er demens som utvikler seg på grunn av nedsatt blodsirkulasjon til hjernen, vanligvis etter hjerneslag [8]. Andre typer demens inkluderer demens med Lewylegemer (LBD) og frontotemporal demens (FTD).

#### Diagnostikk per i dag:

Det finnes et eget verktøy for basal demensutredning basert på føringene i Nasjonal faglig retningslinje om demens fra Helsedirektoratet [10]. Dette inneholder beskrivelse av anbefalte somatiske undersøkelser, blodprøver, vurdering av delirium, kognitive legemiddelbivirkninger, intervju med pårørende, vurdering av kognitiv funksjon, og atferdsmessige og psykologiske symptomer. I tillegg til dette er en vurdering av funksjon i dagliglivets aktiviteter (ADL) en sentral del av basal demensutredning. MR- eller CT-undersøkelse utføres både for å ekskludere andre cerebrale patologier og som hjelpemiddel for å identifisere eventuell type demenssykdom [1, 8, 10].

Nasjonal faglig retningslinje om demens anbefaler at personer med mistanke om demens bør tilbys basal demensutredning. Det er vanlig at fastlegen er ansvarlig for å gjennomføre denne, sammen med et

tverrfaglig team [8]. Pasienter med tidlig debut av sykdommen (før 65 år), personer med ruslidelser, samisk kulturbakgrunn, minoritetsbakgrunn og psykisk utviklingshemming skal utredes i spesialisthelsetjenesten. Per i dag henvises også andre pasienter videre til utvidet utredning i spesialisthelsetjenesten når basal utredning ikke har vært tilstrekkelig for å stille diagnose ved mistanke om demens. De fleste pasientene med demens eller Alzheimer sykdom henvises per i dag *ikke* videre til spesialisthelsetjenesten [1]. Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget forteller at det hovedsakelig er yngre pasienter som per i dag utredes i spesialisthelsetjenesten, mens de eldre pasientene i hovedsak utredes i primærhelsetjenesten. Dersom andre enn fastlegen/spesialist i allmenntilleggsmedisin er ansvarlig for utredningen er det oftest nevrolog, spesialist i alderspsykiatri eller geriatri.

#### **Nødvendige endringer dersom antiamyloide legemidler innføres:**

Medisinske fageksperter forteller at den største utfordringen per i dag er at mange pasienter ikke kommer til utredning og får diagnosen før de har moderat til alvorlig eller langtkommet demens. Det er også en utfordring at mange pasienter ikke får en demensdiagnose i det hele tatt. I HUNT studien hadde kun en tredjedel av pasientene med demens en registrert demensdiagnose. Den markedsførte indikasjonen til lecanemab omfatter pasienter med en klinisk diagnose av tidlig Alzheimer sykdom [2].

Per i dag har det av mindre praktisk betydning å bekrefte AD-patologi, og dette gjøres ikke rutinemessig i norsk klinisk praksis. Samtidig forventer man at behovet for verifisering øker dersom antiamyloide legemidler, som forutsetter påvist AD-patologi, innføres. I 2023 var det registrert 851 personer med en Alzheimer-diagnose i NorKog (Norsk register for personer som utredes for kognitive symptomer i spesialisthelsetjenesten). Diagnosen var biologisk verifisert (CSF<sup>7</sup> eller amyloid PET<sup>8</sup>-scan) hos 223 pasienter [11]. Dette er ressurskrevende og invasiv diagnostikk. Medisinske fageksperter oppgir at per i dag brukes nesten bare CSF og veldig lite PET til biologisk verifisering. I en norsk kronikk er det vurdert at det er god korrelasjon mellom bildebiomarkørene og tilhørende markører i spinalvæske, samt at alle disse biomarkørene kan påvise Alzheimer-patologi før utvikling av Alzheimer-symptomer [5].

Lecanemab har ikke markedsføringstillatelse for pasienter uten objektive symptomer på kognitiv svikt [2], og godkjent indikasjon omfatter ikke pasienter identifisert ved såkalt villscreening eller basert på resultater fra blodbaserte biomarkører (BBM) alene. Rutinelaboratoriet ved Akershus universitetssykehus har siden november 2025 tatt imot blodprøver fra spesialisthelsetjenesten fra pasienter med en klinisk diagnose (MCI eller demens), som en del av utredningen utenom studier/forskning. Kun spesialisthelsetjenesten, som også kan utføre utvidet diagnostikk, kan rekvirere BBM.

BBM for Alzheimers sykdom er oftere falskt positive hos kognitivt friske personer enn hos pasienter med MCI eller demens av annen årsak enn AD. BBM for Alzheimers sykdom er ikke anbefalt som et screeningverktøy og bør utelukkende brukes etter at kognitiv svikt er påvist med kognitive tester [5, 12].

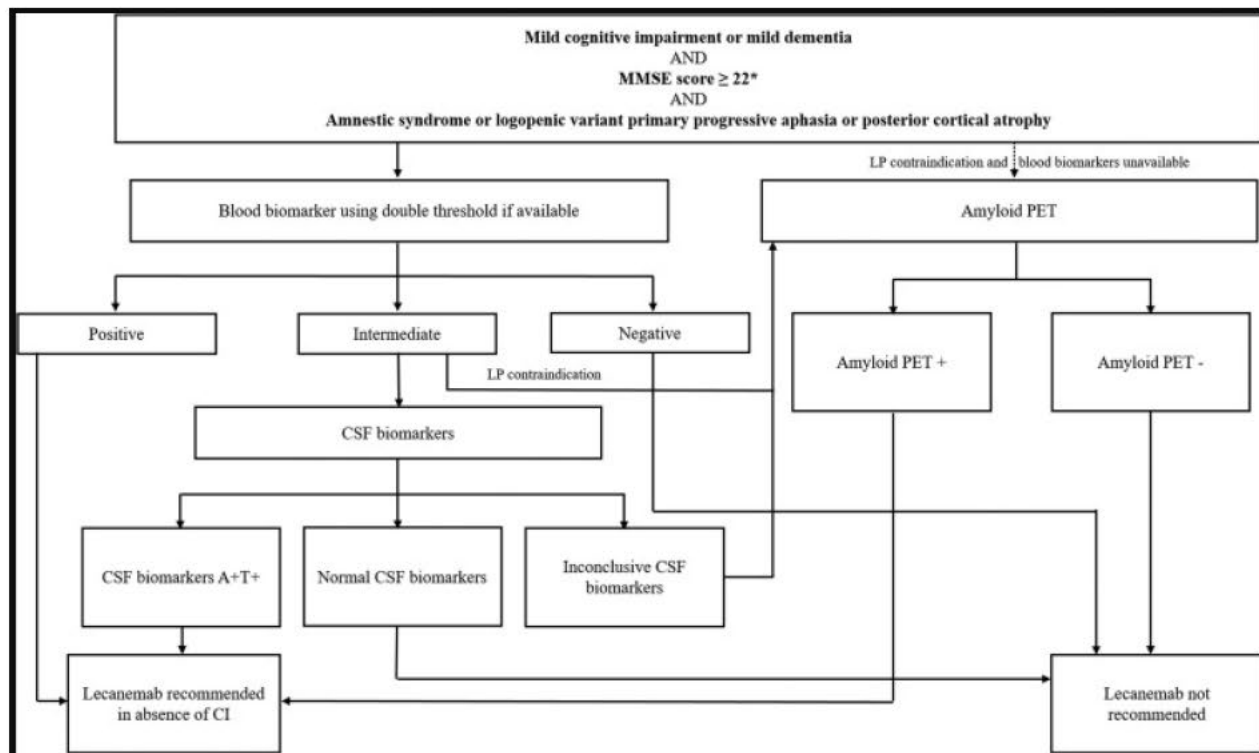
Det er nylig publisert en kartlegging av blodbaserte biomarkørtester til bruk ved diagnostisering av Alzheimers sykdom i et separat oppdrag, [ID2025\\_051](#).

The Alzheimer Association (Amerikansk non-profit organisasjon) går jevnlig og systematisk gjennom og oppdaterer en oversikt over evidensgrunnlag for kommende og etablerte blodbaserte biomarkørtester (BBM), og kommer med vurderinger av hvor sikre metodene er som beslutningsgrunnlag i klinikken. Metodikkene GRADE og «evidence to decision» benyttes. Oversikten over tilgjengelige BBM med vurdering finnes [her](#) [12]. I en fransk retningslinje er det definert et anbefalt forløp for diagnostisering, og denne inkluderer BBM (når tilgjengelig) [13], se

<sup>7</sup> CSF = Spinalvæske

<sup>8</sup> PET = Positron Emission Tomography

Figur 3 under.



Forkortelser: A+/T+, positive test for både amyloid og tau; CI, contraindication; CSF, Cerebro Spinal Fluid; LP, Lumbar Puncture; MMSE, Mini Mental State Examination; PET, Positron Emission Tomography.

Figur 3. Anbefalt flyt relatert til kognitiv funksjon og biomarkørprofil [13].

Dersom antiamyloide legemidler innføres vil man ifølge medisinske fageksperter måtte rulle ut et løp for nødvendig utredning og diagnostikk i spesialisthelsetjenesten før primærhelsetjenesten, dvs at spesialisthelsetjenesten i første omgang vil gjøre vurderinger knyttet til behandlingsstart. Nå er man i en overgangsperiode hvor blodbaserte biomarkører benyttes sammen med CSF eller PET. Man vil etter overgangsperioden ønske å sette cut-off verdier for de blodbaserte biomarkørene slik at sensitivitet/spesifisitet blir sammenlignbar med CSF/PET. Cut-off verdiene er metodespesifikke. Både yngre og eldre pasienter vil være aktuelle å teste. Særlig for eldre pasienter som gjerne har flere komorbiditeter vil man måtte opparbeide seg et grunnlag for å vurdere hva disse har å si for diagnostikken. Bl.a. vil det være viktig å undersøke hvilken betydning nyrefunksjon har ved tolkning av blodbaserte biomarkører. Fageksperterne vurderer at metodene for diagnostikk er lovende, i hvert fall for å predikere negativ verdi. Tilbakemelding fra ett sykehus er at svært mange av prøvene hos yngre pasienter er i gråsoner, slik at CSF eller PET må gjøres i tillegg i nesten alle tilfeller. Per i dag er det ikke aktuelt å bytte ut CSF og PET med BBM. Fageksperterne håper at gråsonen blir smalere etter hvert slik at BBM kan erstatte CSF og PET for flere pasienter.

To firma fikk i mai 2026 CE-merket sine BBM-tester. Se også appendiks 4.

Fageksperterne forteller at det per i dag ikke er rutine i klinisk demenstesting i spesialisthelsetjenesten å teste for ApoE ε4, selv om flere sykehus rent teknisk har muligheten og gjør dette som ledd i forskning. Dette skyldes at ApoE ε4 alene ikke er prediktiv for Alzheimer sykdom eller prognose. Dersom lecanemab innføres vil det imidlertid foreligge en medisinsk grunn for testing, og da vil dette bli en rutinetest før behandlingsstart. Fageksperterne antar at det ikke vil være behov for genetisk veiledning ved testing for ApoE ε4.

### 1.3 Legemiddelbehandling av Alzheimers sykdom i norsk klinisk praksis

Nasjonal faglig retningslinje om demens beskriver behovet for oppfølging og pleie i hele sykdomsforløpet [8]. I metodevurderingen er beskrivelsen av behandling ved Alzheimer sykdom avgrenset til medikamentell behandling.

Dagens legemiddelbehandling er symptomatisk og består av kolinesterasehemmere eller memantin. Disse legemidlene er anbefalt ved mild-moderat demens. For pasienter med MCI er det ikke anbefalt symptomatisk behandling, hverken med kolinesterasehemmere eller memantin [8]. Ved Alzheimers sykdom er produksjonen av neurotransmitteren acetylcholin nedsatt, og det antas at nedsatt kolinerg neurotransmisjon bidrar til kognitiv svikt. Ved bruk av kolinesterasehemmere øker acetylcholin konsentrasjonen i hjernen som følge av hemmet nedbrytning [14]. Memantin hemmer virkningen av patologisk økte nivåer av glutamat, som kan føre til nevronal dysfunksjon, symptomer og sykdomsutvikling ved demens [15].

Ved atferdsmessige og psykologiske symptomer ved demens (APSD) kan behandling med atypiske antipsykotika, antidepressive og andre terapier være indisert [8].

### 1.4 Forventet plassering av lecanemab i behandlingsalgoritmen

Det er forventet at lecanemab vil brukes i tillegg til dagens symptomatiske behandling, eller som eneste medikamentelle behandling ved tidlig AD, dersom innført i norsk klinisk praksis. DMP antar at behandling med lecanemab vil være i henhold til markedsført indikasjon.

**DMPs konklusjon om komparator**

DMP vurderer at komparator er dagens standardbehandling (SoC), det vil si ingen medikamentell behandling eller symptomatisk medikamentell behandling ved tidlig AD.

## 2. Klinisk evidensgrunnlag

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Effekt og sikkerhet av lecanemab hos pasienter med tidlig AD (MCI og mild AD) er undersøkt i fase II-studien Studie 201 og i fase III-studien Clarity AD. Begge studiene målte endring i kognitiv funksjon og funksjon i dagliglivet ved ulike måleverktøy, samt endring i nivå av amyloid plakk og andre biomarkører.

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

| Clarity AD (Core) [16] |  |
|------------------------|--|
| Studie ID              | <a href="#">NCT03887455</a>  |
| Design                 | Dobbelblindet, placebokontrollert RCT i fase III   |
| Studielokasjon         | Global   |
| Populasjon             | <p>Pasienter <math>\geq 50</math> år og <math>\leq 90</math> år med tidlig Alzheimers sykdom og bekreftet forekomst av amyloidpatologi.</p> <p>Mild kognitiv svikt (MCI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intermediær risiko for AD i henhold til NIA-AA*</li> <li>• En global CDR score på 0,5 og en score på hukommelsesdomenet på <math>\geq 0,5</math></li> <li>• Historikk med subjektivt tap av hukommelse, med gradvis start og sakte progresjon over minimum ett år. Bekreftet av informant.</li> </ul> <p>Mild demens:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sannsynlig (Probable) AD i henhold til NIA-AA**</li> <li>• En global CDR score på 0,5-1,0 og en score på hukommelsesdomenet på <math>\geq 0,5</math></li> </ul> <p>Viktige inklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMSE-skår på <math>\geq 22</math> og <math>\leq 30</math></li> <li>• Objektiv svikt i episodisk hukommelse som indikert ved minst 1 standardavvik under det aldersjusterte gjennomsnittet i WMS-IV LMII (subskala)</li> <li>• Både pasienter som står på symptomatisk behandling (kolinesterasehemmere, memantin) og som ikke står på symptomatisk behandling kunne inkluderes</li> </ul> <p>Viktige eksklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nevrologiske tilstander som kan bidra til kognitiv svikt</li> <li>• Tegn på transitorisk iskemisk anfall (TIA)/hjernedrypp i løpet av siste 12 måneder</li> <li>• Psykiatriske diagnoser eller symptomer som kan påvirke studieresultatene</li> <li>• Påvisning av andre klinisk signifikante lesjoner ved MR-undersøkelse som kan skyldes andre demensdiagnoser enn AD</li> <li>• Andre signifikante patologiske funn ved MR-undersøkelse</li> </ul> |

|   |  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Blødningsforstyrrelse som ikke er under tilstrekkelig kontroll</li> </ul> <p>Pasientene var stratifisert for bruk av symptomatisk AD-medisin ved baseline, ApoE ε4 bærer vs. ikke bærer, og geografisk region.</p> <p>N = 1795 i ITT populasjonen, og<br/>N = 1521 i populasjonen omfattet av markedsføringstillatelsen (ingen eller ett ApoE ε4 allele).</p> <p>62 % av pasientene hadde mild kognitiv svikt og 38 % hadde mild demens (klinisk diagnose).</p> |
| Intervensjon  | Lecanemab 10 mg/kg hver 2. uke i 18 måneder.<br>Administrert ved intravenøs infusjon (IV).   |
| Komparator  | Placebo 10 mg/kg hver 2. uke i 18 måneder.<br>Administrert ved intravenøs infusjon (IV).   |
| Primært endepunkt   | Endring fra baseline ved 18 måneder i CDR-SB (Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes).<br>På skalaen tilsier score 0 ingen kognitiv eller ADL svikt, og maksscore 18 tilsier betydelig svikt hvor pasienten er avhengig av andre personer ved alle aktiviteter.   |
| Viktige sekundære endepunkter   | Endring fra baseline ved 18 måneder for følgende mål:<br>Amyloid PET ved Centiloider,<br>ADAS-Cog14,<br>ADCOMS og<br>ADCS MCI-ADL.<br>Sikkerhet<br>(Se forkortelser under tabellen)  |
| Observasjonstid   | 18 måneder   |
| Datakutt  | Primæranalyse: 13. september 2022  |
| Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse? | Ja   |
| <b>Clarity AD oppfølgingsstudie (OLE)</b>                                   |  |
| Studie ID   | <a href="#">NCT03887455</a> (samme som for pivotalstudien)   |
| Design  | Fase 3, ikke-kontrollert, åpen, enarmet forlengelsesstudie   |
| Studielokasjon  | Global   |
| Populasjon  | Pasienter som har fullført Clarity AD Core studien, og som har en studiepartner (eks. pårørende) som fortsatt ønsker og har muligheten til å informere om oppfølgingsinformasjon i OLE fasen.<br>N = 1187 i populasjonen omfattet av markedsføringstillatelsen (ingen eller ett ApoE ε4 allele).   |
| Intervensjon  | Lecanemab 10 mg/kg hver 2. uke, administrert ved intravenøs infusjon (IV)<br>Lecanemab 360 mg eller 720 mg hver uke, subkutan administrasjon<br>Det var ingen behandlingspause mellom Clarity AD Core- og OLE-studien.   |

|   |   |
|---|---|
|   | Pasientene som fikk placebo i Clarity AD Core-studien, fikk lecanemab i OLE-studien.  |
| Komparator  | Ingen   |
| Primært endepunkt   | Sikkerhet   |
| Viktige sekundære endepunkter   | Endring fra baseline for følgende mål:<br>CDR-SB, Amyloid PET ved bruk av Centiloids, ADAS-Cog14, ADCS MCI-ADL  |
| Observasjonstid   | Til sammen 48 måneder i Clarity AD Core (18 måneder) og OLE (30 måneder) ved siste datakutt 31.03.2025  |
| Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse? | Ja  |
| <b>Studie 201 Core og OLE [16, 17]</b>                                      |   |
| Studie ID   | <a href="#">NCT03887455</a>   |
| Design  | Dosefinnende, dobbelblindet, placebokontrollert RCT i fase II   |
| Studielokasjon  | Global  |
| Populasjon  | Pasienter $\geq 50$ år og $\leq 90$ år med tidlig Alzheimers sykdom og bekreftet forekomst av amyloid patologi. Pasientene hadde en MMSE-skår $\geq 22$ og $\leq 28-30$ .<br>N = 1906   |
| Intervensjon  | Studie 201 Core: Lecanemab flere styrker, bl.a. 10 mg/kg IV hver 2. uke i 18 måneder.<br>Studie 201 OLE: Lecanemab 10 mg/kg IV hver 2. uke i 24 måneder.<br>Det var en behandlingspause på gjennomsnittlig 24 (9-59) måneder mellom Core- og OLE-studien hvor ingen pasienter fikk lecanemab. |
| Komparator  | Studie 201 Core: Placebo IV hver 2. uke i 18 måneder<br>Studie 201 OLE: ingen. Pasientene som fikk placebo i Core-studien, fikk lecanemab i OLE-studien.  |
| Primært endepunkt   | Endring fra baseline ved 12 måneder i ADCOMS  |
| Viktige sekundære endepunkter   | Endring fra baseline ved 18 måneder for følgende mål:<br>CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCOMS, Amyloid patofysiologi målt ved PET, CSF biomarkører, totalt volum av hippocampus målt ved MRI.<br>Sikkerhet  |
| Observasjonstid   | 18 + 24 måneder   |
| Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse? | Ja  |

Forkortelser: ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) – Cog14, ADCOMS = Alzheimer's Disease Composite Score, ADCS MCI-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment, CDR-SB = Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, MMSE = Mini-Mental State

Examination, NIA-AA = National Institute on Aging and the Alzheimer's Association, WMS-IV LMII = Wechsler-Memory Scale-IV Logical Memory II, OLE = Open Label Extension  
Studieprotokollen til Clarity AD referer til NIA-AA kriteriene fra 2011.

## Relevante pågående studier

[NCT04468659](#). Studie 303, også kalt AHEAD studien. En placebokontrollert, dobbelblindet studie med en planlagt varighet på 216 uker. Inklusjon av 1400 pasienter er planlagt. To studier med samme protokoll.

- A45. Pasienter med preklinisk AD og forhøyet amyloid. Titrering av lecanemab dosen, 5 mg/kg IV hver andre uke (uke 0-6), deretter 10 mg/kg IV hver andre uke (uke 8-94), deretter 10 mg/kg IV hver fjerde uke (uke 96-216).
- A3. Pasienter med tidlig preklinisk AD og intermediær amyloid. Titrering av lecanemab dosen, 5 mg/kg IV hver fjerde uke (uke 0-4), deretter 10 mg/kg IV hver fjerde uke (uke 8-216)
- I tillegg vil det være en eksperimentell fase for både A45 og A3, hvor pasientene som fullfører uke 216 kan fortsette behandling med økt dosering, 10 mg/kg hver andre uke, fram til uke 312.

Siste datakutt (inntil fem år) fra oppfølgingsstudien til Clarity AD (studie 301 OLE) er ikke publisert.

Det er planlagt å inkludere pasienter som mottar lecanemab i kommersiell setting i et europeisk register som skal måle effekten av risikominimerende tiltak, dette som en del av forpliktelsen EMA satt ved innvilgelse av MT. I hvert enkelt land hvor lecanemab markedsføres skal det etableres et program for kontrollert tilgang (CAP) [18].

## Vedlikeholdsbehandling etter 18 måneder

Eisai oppgir at vedlikeholdsbehandling fra måned 18 med lecanemab 10 mg/kg IV administrert en gang per måned, heller enn to ganger per måned, er undersøkt bl.a. ved farmakokinetiske og farmakodynamiske (PK/PD) studier.

Vedlikeholdsbehandling fra måned 18 med ukentlig administrasjon av lecanemab i ulike subkutane (s.c.) styrker er også undersøkt, bl.a. i Clarity AD OLE.

I UK fikk månedlig vedlikeholdsbehandling med lecanemab 10 mg/kg IV markedsføringstillatelse (MT) i november 2025 [19]. I USA fikk ukentlig vedlikeholdsbehandling med lecanemab 360 mg s.c. (standarddose uavhengig av vekt) MT i oktober 2025 [20].

Eisai oppgir at de planlegger å søke MT i EMA for vedlikeholdsbehandling med lecanemab, men at de per i dag ikke kan komme med spesifikke tidslinjer for dette.

### DMPs vurdering

Generelt vurderer DMP at resultatene fra Core fasen av Clarity AD, en blindet, placebokontrollert, randomisert fase 3 studie vurdert av EMA, har tilstrekkelig intern validitet, samtidig som studien har en komparator som er relevant for norsk klinisk praksis. Endepunkter som vurderer kognitiv funksjon og funksjon i dagliglivet er relevante for norsk klinisk praksis. For etablering av relativ effekt og sikkerhet er RCT studier gullstandarden, og DMP vurderer at data fra Clarity AD Core er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse av behandlingsnytte av lecanemab vs. et naturlig forløp/placebo. DMP vurderer at Clarity AD er egnet for å informere om relativ effekt på kortere sikt, det vil si i 18 måneder. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i kapittel 3.3.

Mens Clarity AD Core informerer om behandlingseffekt de første 18 månedene, informerer oppfølgingsstudien Clarity AD OLE om effekt av fortsatt behandling utover 18 måneder. I OLE fikk samtlige

pasienter lecanemab, også de som hadde mottatt placebo i Core. Studieresultatene fra Clarity AD OLE kan derfor ikke si noe om relativ effekt av lecanemab sammenlignet med placebo på lang sikt.

Pasientene i Clarity AD avsluttet behandling ved progresjon, bivirkninger og andre årsaker. Pasientene ble fulgt i inntil 3 måneder etter at behandling med studiemedisin var avsluttet, og det foreligger derfor ikke data fra denne studien som kan si noe om pasientenes sykdomsforløp etter at lecanemab var seponert. Det vil si at dokumentasjon om hvorvidt behandlingsfordelen øker, avtar eller opprettholdes etter avsluttet behandling ikke foreligger. DMP vurderer imidlertid at fase II studien 201, som hadde en gjennomsnittlig behandlingspause på 24 måneder mellom 201 Core og 201 OLE hvor ingen pasienter fikk lecanemab, er relevant for å gjøre antagelser om relativ effekt og progresjonshastighet etter avsluttet behandling med lecanemab. Dette vurderes i kapittel 3.6.2.

For å redusere usikkerhet knyttet til estimert langtidseffekt av behandlingen, bør så modne studiedata som mulig ligge til grunn for den helseøkonomiske analysen. DMP har mottatt data fra siste publiserte datakutt i Clarity AD (18 + 30 måneders oppfølgingstid).

#### **Sammenligning av langtidseffekt vs. ekstern kontroll (ADNI):**

For å kvantifisere relativ effekt utover 18 måneder vurderer DMP at det er behov for å sammenligne effektdata fra den indiserte populasjonen fra Clarity AD, med en sammenlignbar populasjon som har mottatt standardbehandling, og hvor det foreligger data med lengre oppfølgingstid. En kohort fra ADNI<sup>9</sup> databasen var valgt ut *a priori* da Clarity AD ble designet, og det er publisert resultater som sammenligner effekten av lecanemab vs. ADNI. Selv om ADNI kohorten var valgt ut *a priori*, innebærer bruk av eksterne, ukontrollerte kohorter stor risiko for konfunderende bias. Det er derfor nødvendig med en grundig vurdering av hvorvidt ADNI kohorten er tilstrekkelig sammenlignbar med Clarity AD populasjonen, og om man dermed kan anta at sykdomsforløpet hos placebopasientene i Clarity AD ved lengre oppfølgingstid hadde fulgt samme sykdomsforløp som ADNI kohorten. Dette diskuteres i kapittel 3.6.2.

<sup>9</sup> ADNI = Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

## 3. Analysemetode og PICO

### 3.1 Problemstilling

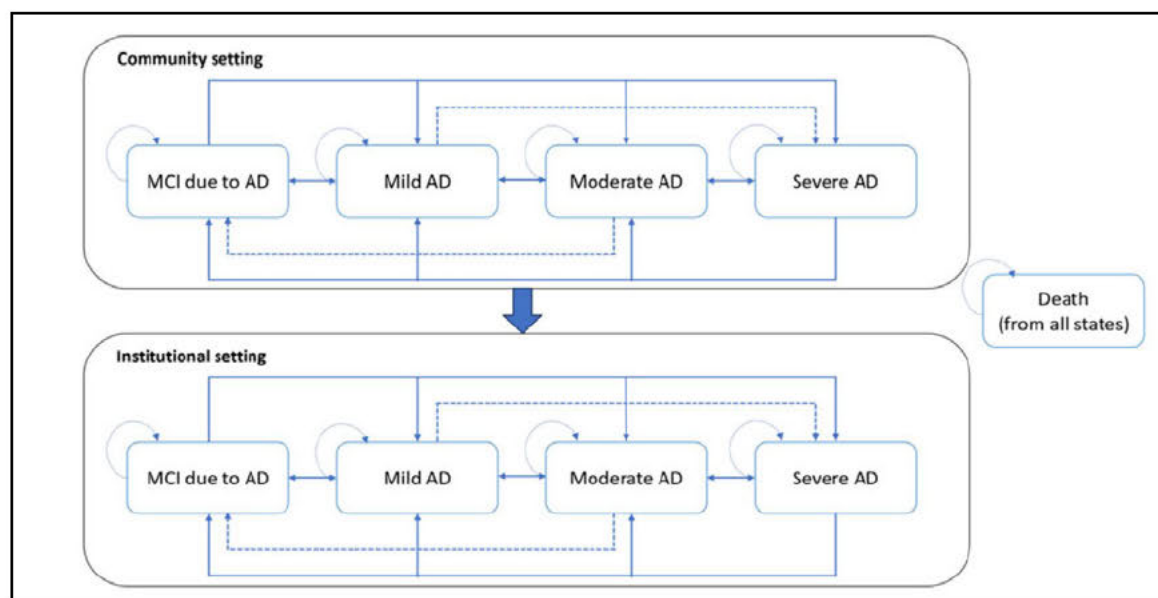
For å estimere kostnadseffektiviteten av lecanemab, har Eisai levert en kostnad-per-QALY analyse hvor lecanemab sammenlignes med dagens standardbehandling hos pasienter med Alzheimers sykdom. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av Alzheimers sykdom.

### 3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en Markov-modell, med månedlig syklus, se Tabell 5. Modellen består av ni tilstander, se Figur 4.

Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

| Tema                  | Beskrivelse   |
|-----------------------|---|
| Modelltype            | Markov-modell hvor helsestadiene er definert ved CDR-SB <sup>10</sup> intervaller |
| Halvsykluskorrigering | Ja  |
| Sykluslengde          | 1 måned   |
| Diskonteringsrate     | 4 % for både helsegevinster og kostnader  |
| Perspektiv            | Utvidet helsetjenesteperspektiv   |
| Tidshorison           | Livstid, tilsvarende 30 år  |



Figur 4. Tilstandene i den innsendte modellen (Eisais grunnanalyse).

<sup>10</sup> Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes. På skalaen tilsier score 0 ingen kognitiv og ADL svikt, og maksscore 18 tilsier betydelig svikt hvor pasienten er avhengig av andre personer ved alle aktiviteter.

### 3.2.1 Overordnet vurdering

I metodevurderingen av lecanemab er det i hovedsak relativ effekt, og ikke modellstrukturen, som påvirker resultatet av kostnad-nytte-analysen. Basert på de kliniske dataene vurderer DMP at effekten av lecanemab er relativt begrenset, se kapittel 3.6.

DMP er imidlertid uenig i en rekke av de forutsetningene som Eisai har lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen, og har endret disse i egen hovedanalyse. De modelltekniske endringene har isolert sett begrenset betydning for analysens resultat. Andre parametere, antagelser og forutsetninger knyttet til modellstruktur påvirker analysen av kostnadseffektivitet i liten grad. DMP vurderer at den helseøkonomiske modellen, etter endringer, er egnet for å analysere kostnadseffektiviteten av lecanemab. DMP vurderer at modellstrukturen også kan være egnet for å analysere kostnadseffektiviteten av andre legemidler med begrenset effekt innenfor den aktuelle indikasjonen, men at den ikke nødvendigvis vil være egnet for legemidler med en større relativ effekt.

### 3.2.2 Helsetilstander

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Eisais grunnanalyse bruker 4 helsetilstander i tillegg til død; MCI grunnet AD (mild kognitiv svikt forårsaket av AD, forkortes MCI i dette kapittelet), mild AD, moderat AD, alvorlig AD, og død. Disse helsetilstandene er definert i Tabell 6, og tar utgangspunkt i funksjon målt ved CDR (Clinical Dementia Rating). Endring av CDR-SB score (Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes) er det primære endepunktet i Clarity AD Core.

CDR og CDR-SB brukes for å vurdere alvorlighetsgraden av demens, basert på en vurdering av kognitiv funksjon og funksjon i dagliglivet. Dette er ikke diagnostiske verktøy med normer relativt til befolkningen, men et verktøy for å sammenligne en persons nåværende funksjonsnivå med tidligere funksjonsnivå. CDR og CDR-SB er subjektive utfall vurdert av kliniker hvor både pasienten selv og en informant (for eksempel familiemedlem eller pleier) intervjues [21, 22]. Seks domener (hukommelse, orienteringsevne, dømmekraft og problemløsning, sosiale forhold, hjemlige aktiviteter og hobbyer, personlig pleie) scores fra 0-3, hvor 0 = ingen svekkelse og 3 = alvorlig svekkelse, både ved bruk av CDR og CDR-SB [23]. Det er imidlertid ulike totalscore for CDR og CDR-SB. [23].

CDR har en global skala for gradering (og kalles derfor også global CDR eller G-CDR i noen sammenhenger) med en totalscore mellom 0-3. Det er flere måter å regne om fra CDR-SB til global CDR. Eisai oppgir at de har benyttet en algoritme fra O`Bryant (2008) [24].

CDR-SB er mer finmasket enn global CDR, og summerer scorene fra alle de 6 domenene slik at mulige totalscore er mellom 0-18. Global CDR kan være egnet til å klassifisere sykdomsalvorlighet, mens CDR-SB er mer egnet til å si noe om sykdomsprogresjon. CDR-SB score kan også kategoriseres inn i alvorlighetsgrader. Det er godt, men ikke perfekt, samsvar mellom kategorisering av alvorlighet basert på global CDR (O`Bryant) og kategoriseringen av CDR-SB slik det er presentert i Tabell 6.

Tabell 6. Scoring av CDR (O`Bryant) [16, 21, 24].

| Vurdering | Ingen demens | Mild kognitiv svikt | Mild demens  | Moderat demens                                   | Alvorlig demens                                 |
|-----------|--------------|---------------------|--|--|---|
| Funksjon  | Ikke svekket | Svekket             | Avhengig av andre personer ved komplekse aktiviteter | Avhengig av andre personer ved enkle aktiviteter | Avhengig av andre personer ved alle aktiviteter |

|              |   |           |           |            |             |
|--------------|---|-----------|-----------|------------|-------------|
| (Global) CDR | 0 | 0,5       | 1         | 2          | 3           |
| CDR-SB       | 0 | 0,5 – 4,0 | 4,5 - 9,0 | 9,5 – 15,5 | 16,0 – 18,0 |

Stadiet «asymptomatisk» / «ingen demens» er ikke med i modellen.

Eisai opplyser at de benytter samme definisjon som O`Bryant i modellen. Merk imidlertid at inndelingen ved baseline i modellen var annerledes grunnet inklusjonskriteriene i Clarity AD Core (jfr. kapittel 2):

- MCI - En global CDR score på 0,5 og en score på hukommelsesdomenet på  $\geq 0,5$
- Mild demens - En global CDR score på 0,5-1,0 og en score på hukommelsesdomenet på  $\geq 0,5$

### DMPs vurdering

DMP vurderer at det er rimelig å dele sykdomsforløpet inn i helsetilstandene MCI, mild AD, moderat AD, alvorlig AD og død. DMP støtter at den asymptotiske helsetilstanden ikke er inkludert i modellen, ettersom alle pasienter starter i MCI eller mild demens, og fordi det ikke antas at pasienter får en varig funksjonsbedring,

Det finnes flere mulige måter å definere alvorlighetsgradene og helsetilstandene av AD. Eisai har primært brukt kategorisert CDR-SB. Som beskrevet i kapittel 3.6.1.1. vurderer DMP at progresjon målt ved CDR-SB er relevant for den helseøkonomiske modellen. CDR-SB er primærendepunktet i Clarity AD, og en kategorisert CDR-SB inndeling er derfor hensiktsmessig.

Vi påpeker at avgrensningen mellom MCI og mild AD vil være forskjellig om man bruker definisjonen i modellen (Tabell 6, kategorisert CDR-SB), den kliniske definisjon i Clarity AD, eller klinisk definisjon i norsk praksis. Dette er en svakhet for tolkbarheten, men er ikke et prinsipielt problem i den helseøkonomiske modellen så lenge man er konsistent i bruken. Når man bruker eksterne data til å supplere analysen, må imidlertid definisjoner samsvare.

## 3.2.3 Institusjonsomsorg

### Innsendt helseøkonomisk modell

Eisais grunnanalyse modellerer opphold på institusjon som egne tilstander, en for hver alvorlighetsgrad (Figur 4). Overgangene er definert fra eget-hjem (community care) til institusjon innen samme helsestadie, for eksempel fra «eget-hjem, mild AD» til «institusjon, mild AD». Det modelleres månedlige sannsynligheter per AD helsetilstand for å gå over til institusjonsomsorg, basert på UK data publisert av Knapp et al, 2026 [45]. Eisai har regnet om månedlige overgangssannsynligheter, og benytter disse i egen grunnanalyse, se Tabell 7. under. Dette betyr at jo lengre en pasient befinner seg i en helsetilstand, jo større kumulativ sannsynlighet er det for at pasienten vil gå over til institusjonsomsorg.

Tabell 7. Sannsynligheter for institusjonalisering i Eisais grunnanalyse.

| Health state          | 6 måneders overgangssannsynligheter | Konverterte $1-(1-p)^{1/6}$ månedlige overgangssannsynligheter |
|-----------------------|-------------------------------------|--|
| MCI grunnet AD        | 0% (antatt)                         | 0,00 %   |
| Mild AD (MMSE 6)      | 3 %                                 | 0,51 %   |
| Moderate AD (MMSE 16) | 8 %                                 | 1,38 %   |
| Severe AD (MMSE 24)   | 10%                                 | 1,74 %   |

For utfyllende informasjon om estimatene Eisai har brukt, referer vi til publikasjonen.

### **DMPs vurdering**

DMP vurderer at det å separere ut institusjonsomsorg i egne helsetilstander for hver alvorlighetsgrad av AD gjør modellen uhensiktsmessig komplisert, uten å gjøre den mer valid. DMP mener at CDR-SB score, som et kontinuerlig mål på sykdomsalvorlighet, er en bedre prediktor for sannsynligheten for overgang til institusjon, enn tid brukt i de brede kategoriene av AD-alvorlighet. Overgang til institusjon drives primært av forverring i kognitiv og funksjonell status, snarere enn oppholdstid i en gitt sykdomstilstand. Utover problematikken allerede beskrevet ser DMP ser flere metodologiske utfordringer ved bruken av estimatene i den helseøkonomiske modellen.

DMP benytter derfor ikke de ekstra helsetilstandene for institusjonsomsorg, altså den nedre del av den skjematiske fremstillingen i Figur 4. I stedet legger DMP til grunn at en konstant andel av pasientene vil være på institusjon for hver helsetilstand. Dette sørger for at andelen pasienter på institusjon grunnet AD ikke øker over tid i modellen dersom sykdomsutviklingen stopper. I DMPs hovedanalyse legger vi til kostnader for institusjon for alle pasienter med alvorlig AD, og for halvparten av pasientene med moderat AD. Vi antar at ingen pasienter (0%) er på institusjon grunnet MCI og mild AD, da pasienter med MCI og mild AD på institusjon trolig er der primært av andre grunner enn AD. Siden DMP antar at tiden pasienter oppholder seg i sykdomsstadiene moderat og alvorlig AD, og dermed også tid på institusjon, er relativt lik i behandlingsarmene, jamfør Figur 18, har selve proporsjonene av pasienter på institusjon primært en betydning for de totale estimerte kostnadene, mens de inkrementelle kostnadene og IKER er relativt upåvirket av de antatte proporsjonene.

## **3.2.4 Overganger hvor pasientene hopper over en helsetilstand**

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Måten Eisai har modellert månedlige overgangssannsynligheter mellom helsetilstandene på i egen grunnanalyse, tillater at pasientene kan «hoppe over» helsetilstander. For eksempel kan pasientene i modellen gå direkte fra MCI til moderat AD, uten å være innom helsetilstanden mild AD.

### **DMPs vurdering**

DMP vurderer at det er lite troverdig at en pasient går fra for eksempel MCI direkte til Moderate AD på kun en måned. DMP endrer modellstrukturen, slik at kun progresjon til neste progressive helsetilstand eller død er mulig innen en måned. Dette diskutere mer i Kapittel 3.6.2. Sykluslengden på 1 måned beholdes.

## **3.2.5 Overganger som representerer forbedringer**

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

I Eisais grunnanalyse er overganger som representerer en forbedring av sykdommen tillatt, for eksempel overganger fra mild AD til MCI. Slike forbedringer på CDR-SB skalaen ble observert i begge armer i Clarity AD, og Eisai mener at midlertidige forbedringer også kan ses ved et naturlig forløp.

For 3 MCI-pasienter ble det målt en forbedret CDR-SB måling med verdi 0 i løpet av Clarity AD. Siden en asymptotisk helsetilstand ikke er inkludert i den helseøkonomiske modellen ble disse re-klassifisert til MCI-stadiet i Eisais grunnanalyse.

### **DMPs vurdering**

DMP er enig i at det er hensiktsmessig å re-klassifisere CDR-SB målinger med verdien 0 til helsetilstanden MCI.

DMP vurderer at det er lite trolig at de observerte forbedringene på CDR-SB skalaen i Clarity AD, representerer en faktisk bedring av pasientens underliggende sykdom. Overganger som representerer

forbedringer i modellen, skaper også utfordringer i hvordan man skal tillegge en behandlingseffekt av lecanemab. Behandlingseffekten (estimert hasard ratio), som tillegges i modellen er kun basert på progressive overganger, mens behandlingseffekten i teorien også vil kunne påvirke sannsynligheten for regressive overganger. Overganger i modellen representerer alle overganger, mens den estimerte hasard ratioen krever to påfølgende forverringer fra baseline for å telle som en ekte forverring. DMP ønsker å modellere den underliggende sykdomsutviklingen, samt å tillegge en behandlingseffekt på den sanne sykdomsutviklingen ved behandling med lecanemab. For å adressere problemene nevnt over, endrer DMP modellstrukturen, slik at kun progresjon til en mer alvorlig helsetilstand eller død er mulig. Se nærmere forklaring i kapittel 3.6.2.

### 3.2.6 Data som informerer helsestadiene

#### Eisais grunnanalyse:

Tabell 8. Kilder for effektdata i Eisais grunnanalyse

|  | Første 18 måneder |                                 | Etter 18 måneder |                                 |
|--|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|
|  | SoC               | Lecanemab                       | SoC              | Lecanemab                       |
| Fra MCI og mild AD<br>Til mild, moderat og alvorlig AD | Clarity AD Core   | Clarity AD Core                 | NACC/Potashman   | Behandlingseffekt lagt på NACC* |
| Fra moderat og alvorlig AD<br>Til alvorlig AD          | NACC/Potashman    | Behandlingseffekt lagt på NACC* | NACC/Potashman   | Behandlingseffekt lagt på NACC* |

\*Behandlingseffekt observert i Clarity AD Core (0-18 måneder), i form av hasard ratio for tid til forverring (TTW), er lagt på naturalforløpet informert av NACC (Potashman). Dette gjelder for helsetilstandene moderat og alvorlig AD, og for effekt etter 18 måneder.

Sikkerhetsdata og data for helserelatert livskvalitet fra Clarity AD Core er også inkludert i Eisais grunnanalyse.

#### DMPs hovedanalyse:

Tabell 9. Kilder for effektdata i DMPs hovedanalyse

|   | Første 18 måneder |                                 | Etter 18 måneder |                |
|---|-------------------|---------------------------------|------------------|----------------|
|   | SoC               | Lecanemab                       | SoC              | Lecanemab      |
| Fra MCI og mild AD<br>Til mild AD og moderat AD | NACC/Potashman    | Behandlingseffekt lagt på NACC* | NACC/Potashman   | NACC/Potashman |
| Fra moderat og alvorlig AD<br>Til Alvorlig AD   | NACC/Potashman    | NACC/Potashman                  | NACC/Potashman   | NACC/Potashman |

\*Behandlingseffekt observert i Clarity AD Core (0-18 måneder), i form av hasard ratio for tid til forverring (TTW), er lagt på naturalforløpet informert av NACC (Potashman).

### 3.2.7 Konklusjon

**DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell**

DMP vurderer at den helseøkonomiske modellen, med de endringene DMP har gjort (se kapittel 3.2), er egnet for å analysere kostnadseffektiviteten av lecanemab.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsyklusjustering er i tråd med DMPs retningslinjer. DMP vurderer at sykluslengde og tidshorisont er rimelig.

### 3.3 Pasientpopulasjon

#### 3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Markedsføringstillatelsen (MT) for lecanemab omfatter pasienter som er ikke-bærere og pasienter heterozygote for ApoE ε4. Homozygote bærere er ikke omfattet av MT [2]. Clarity AD inkluderte også homozygote bærere. I den totale Clarity AD Core ITT populasjonen var 53,3 % pasienter heterozygote bærere av ApoE ε4, 15,3 % homozygote og 31,4 % ikke-bærere [16]. Når homozygote pasienter ekskluderes fra analysepopulasjonen blir forholdet mellom heterozygote og ikke-bærere henholdsvis 63,0 % og 37,0 %.

FAS+ (fullt analysesett) populasjonen inkluderer pasienter som er omfattet av markedsføringstillatelsen (ikke-bærere og heterozygote bærere av ApoE ε4) og består av totalt 1521 inkluderte pasienter. Den justerte FAS+ populasjonen inkluderer pasienter som mottok studiebehandling og hadde minst en måling av CDR-SB etter baseline, totalt [redacted] pasienter. I metodevurderingen presenteres pasientkarakteristika og resultater for den justerte FAS+ populasjonen ([redacted]). Populasjonene «justert FAS+ populasjon» og «indisert populasjon» omhandler samme populasjon, ikke-bærere og heterozygote bærere av ApoE ε4.

Baseline karakteristika var jevnt fordelt mellom lecanemab- og placeboarmene, se Tabell 10. Gjennomsnittlig var pasientene 71,8 år ved baseline. Fordelt på aldergrupper var 18,8 % av pasientene <65 år, 40,3 % mellom ≥65 år og < 75 år, og 40,9 % ≥75 år (kilde Eisai).

Studiepasientenes ko-morbiditeter inkluderte hyperlipidemi (60 %), hypertensjon (55 %), fedme (17 %), iskemisk hjertesykdom (16 %) og diabetes (15 %) [2]. Ingen pasienter inkludert i Clarity AD Core hadde hatt TIA, slag eller anfall de siste 12 månedene. Pasienter med klinisk signifikante lesjoner avdekket på MR som kunne indikere blandingspatologi (andre demensdiagnoser enn AD) var ekskludert fra studien. Pasienter med ukontrollerte blødningsforstyrrelser og visse psykiatriske diagnoser var også ekskludert.

I løpet av Clarity AD Core (18 måneder) avsluttet henholdsvis [redacted] % og [redacted] % av pasientene behandling i lecanemab- og placeboarmene, se nærmere beskrivelse i kapittel 3.6.3. Pasienter som fremdeles sto på behandling ved måned 18, kunne fortsette i Clarity AD OLE studien uten opphold. Pasientene som sto på lecanemab fortsatte på lecanemab (n=578), og pasientene som sto på placebo startet da med lecanemab (n=609). Disse armene omtales videre som henholdsvis «tidlig» og «forsinket» start lecanemab.

Tabell 10. Baseline karakteristika for indisert populasjon fra Clarity AD Core og Clarity AD OLE

| Karakteristika              | Clarity AD Core<br>Måned 0 |                    | Clarity AD OLE<br>Måned 18                    |   |
|-----------------------------|----------------------------|--------------------|---|---|
|                             | Lecanemab<br>(n=723)       | Placebo<br>(n=743) | Lecanemab -<br>Lecanemab<br>(n=[redacted])*** | Placebo -<br>Lecanemab<br>(n=[redacted])*** |
| Alder, gjennomsnittlig (SD) | 72,1 (7,9)                 | 71,4 (8,0)         | 71,4 (7,8)***                                 | 71,0 (7,8)***                               |
| Kvinner, n (%)              | 365 (50,5)                 | 380 (52,5)         | 443/859 (53,0)***                             | 464/875 (53,0)***                           |
| Etnisitet, n (%)            |                            |                    |   |   |
| Hvite                       | 557 (77,0)                 | 584 (78,6)         | 655/859 (76,3)                                | 677/875 (77,4)                              |

|   |                  |                  |               |                |
|---|------------------|------------------|---------------|----------------|
| Klinisk undergruppe per CRF, n (%)                              |                  |                  |               |                |
| MCI grunnet AD  | 445 (61,5)       | 462 (62,2)       | N/R           | N/R            |
| Mild AD demens  | 278 (38,5)       | 281 (37,8)       | N/R           | N/R            |
| ApoE ε4 status, n (%)   |                  |                  |               |                |
| Homozygot bærer   | 0 (0)            | 0 (0)            | 0 (0)         | 0 (0)          |
| Heterozygot bærer   | 456 (63,1)       | 468 (63,0)       | 456 (63,1)*** | 468 (63,0)**** |
| Ikke bærer  | 267 (36,9)       | 275 (37,0)       | 267 (36,9)*** | 275 (37,0)***  |
| Bruk av AD symptomatiske legemidler ved baseline per CRF, n (%) |                  |                  |               |                |
| Ja  | 374 (51,7)       | 399 (53,7)       | ██████        | ██████         |
| Nei   | 349 (48,3)       | 344 (46,3)       | ██████        | ██████         |
| Global CDR score, n (%)*  |                  |                  |               |                |
| 0   | 0 (0)            | 0 (0)            | ████          | ████           |
| 0,5   | 694/859 (80,8)** | 706/875 (80,7)** | ████████      | ████████       |
| 1   | 165/859 (19,2)** | 706/875 (19,3)** | ████████      | ████████       |
| 2   | 0 (0)            | 0 (0)            | ████          | ████           |
| 3   | 0 (0)            | 0 (0)            | ████          | ████           |
| CDR-SB, gjennomsnitt (SD)                                       | 3,17 (1,34)      | 3,22 (1,35)      | ████████      | ████████       |
| ADAS-Cog14, gjennomsnitt (SD)                                   | 24,51 (7,03)     | 24,40 (7,57)     | ████████      | ████████       |
| ADCS-MCI-ADL, gjennomsnitt (SD)                                 | 41,2 (6,6)       | 40,8 (7,0)       | ████████      | ████████       |
| MMSE, gjennomsnitt (SD)   | 25,5 (2,2)       | 25,6 (2,2)       | ████████      | ████████       |
| Amyloid PET byrde målt i centiloider, gjennomsnittlig (SD)      | 76,252 (46,026)  | 73,742 (42,047)  | ████          | ████           |

Kilder: Eisai

\*Inklusjonskriterie i Clarity AD Core var en global CDR score på 0,5 eller 1.

\*\*Fordeling for ITT populasjonen Clarity AD, N=1795 [27] gjengis ettersom Eisai har unntatt informasjon fra indisert populasjon fra offentligheten. DMP har sett fordelingen for indisert populasjon, denne er lignende.

\*\*\*Baseline for ITT populasjonen OLE, N=1616 [37] gjengis ettersom Eisai har unntatt informasjon fra indisert populasjon fra offentligheten. DMP har sett fordelingen for indisert populasjon, denne er lignende.

Forkortelser: AD = Alzheimer's Disease; ApoE ε4 = Apolipoprotein E4; ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale 14-item version, ADCS MCI-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment, CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes,

CRF = Case report form; MCI = Mild cognitive impairment; MMSE = Mini Mental State Examination; SD = Standard avvik. Amyloid PET var ikke målt ved baseline i Clarity AD OLE

### 3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 11.

Tabell 11. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

| Variabel            | Inputvariabel   | Kilde/antagelse   |
|---------------------|-----------------|---|
| Startalder (år)     | 66 år           | Eisai antar at man vil starte med å behandle unge pasienter |
| Andel kvinner (%)   | 51,5 %          | Baseline kjønnsfordeling i Clarity AD Core                  |
| Kroppsvekt (kg)     | 70 kg           | Europeisk undergruppe i Clarity AD Core                     |
| Andel MCI / Mild AD | 48,8 % / 51,2 % | Eisai tolkning av NorKogs årsrapport 2023                   |

### 3.3.3 Norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget antar at den kognitive utredningen som gjøres i Norge er ganske lik den som ble gjort i Clarity AD Core. Det forutsettes at dersom blodbaserte biomarkører (BBM) erstatter CSF (eventuelt PET) til bekreftelse av AD patologi, så vil metodene ha sammenlignbar sensitivitet og spesifisitet. Etersom både kognitiv utredning og biologisk verifisering av diagnose i studien antas å være representativ for norsk klinisk praksis, regnes de inkluderte pasientene i studien som representative.

Nesten 50 poliklinikker rapporterer per i dag til NorKog, et norsk register for personer som utredes for kognitive symptomer i spesialisthelsetjenesten. Til NorKog inngår et sett med standardundersøkelser med intervju og kognitiv testing av pasienter for utredning av kognitive symptomer og/eller demens. Fagekspertene oppgir at standardtestene til NorKog er noe mer omfattende enn de som brukes i primærhelsetjenesten. Testene på kognitiv funksjon anses for å være objektive. I hvor stor grad den kognitive svikten går utover pasientenes evne til å fungere normalt og være selvstendig i hverdagen vurderes gjennom spørreskjemaer til pårørende samt intervjuer av pasient og pårørende. Funksjonsevne i dagliglivet er et mer subjektivt mål enn kognitiv funksjon. Pårørendeinformasjon har stor betydning i utredningen av funksjonsevne.

Fagekspertene har påpekt at det kan være noen regionale forskjeller i hva som vektlegges ved vurdering av alvorlighetsgrad, uten at dette nødvendigvis betyr at pasientene er forskjellige mellom de ulike regionene i Norge, eller mellom Norge og den kliniske studien. I Norge ville man i sum kanskje ha gitt flere av pasientene i Clarity AD vurderingen mild demens heller enn MCI, fordi man på generelt grunnlag i Norge gjerne velger den høyeste alvorlighetsgraden dersom man er i tvil. Medisinske fageksperter minner om at progresjonen er kontinuerlig, og at det er mer diffuse grenser i tidlig fase av sykdommen.

Dersom lecanemab innføres vil flere pasienter kunne få en demens- eller MCI-diagnose i norsk klinisk praksis enn i dag. Blant pasienter som henvises til Hukommelsesklinikken ved OUS får 30 % diagnosen MCI og 50 % diagnosen demens (alle grader) etter første utredning. Hvis BBM og lecanemab innføres, regner de medisinske fagekspertene med at pasientene vil bli henvist på et tidligere stadium enn i dag. Majoriteten av pasientene i Norge vil likevel fremdeles være eldre, multimorbide pasienter med en relativt langtkommen kognitiv svikt, altså pasienter som ikke er aktuelle for lecanemab.

Fagekspertene utelukker ikke at det kanskje også vil kunne skje at pasienter som er sykere enn hva inklusjonskriteriene i Clarity AD beskriver får behandling i klinisk praksis. Som tidligere nevnt er

pårørendeinformasjon svært viktig for klinikers vurdering av pasienten. Dersom pårørende har et stort ønske om at pasientene skal få behandling, kan det ikke utelukkes at dette påvirker hvilken informasjon som videreformidles til behandlende lege.

I Clarity AD studien var fordelingen 62 % MCI og 38 % mild demens basert på en klinisk vurdering. Fagekspertene vurderer at per i dag høres andelen MCI i Clarity AD noe høy ut sammenlignet med norsk klinisk praksis fordi pasienten kommer litt sent til utredning, men dette er det grunn til å tro at endrer seg med blodbasert diagnostikk og et eventuelt tilbud om sykdomsmodifiserende behandling.

I sum mener de medisinske fagekspertene at man kan anta at fordelingen mellom MCI og mild demens i Clarity AD vil være representativ for norsk klinisk praksis hvis lecanemab innføres.

### 3.3.4 DMPs vurdering

DMP vurderer at studiepopulasjonen i Clarity AD er representativ for norsk klinisk praksis.

Inklusjons- og eksklusjonskriteriene i Clarity AD, samt begrensninger i markedsføringstillatelsen og gjeldende kontraindikasjoner for lecanemab, fører samlet til at pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling i norsk klinisk praksis er vesentlig mer begrenset og selektert enn den totale populasjonen som har tidlig Alzheimer sykdom i Norge. Viktige eksklusjonskriterier og kontraindikasjoner er blødningsforstyrrelser som ikke er under tilstrekkelig kontroll og pågående antikoagulasjonsbehandling, sykdomshistorikk samt MR-funn som indikerer blandingspatologi, og homozygot ApoE ε4 status [1]. I tillegg kommer også andre medisinske vurderinger av allmennhelse/andre komorbiditeter og alder.

At pasientpopulasjonen er så selektert er viktig å hensynta ved bruk av eksterne data i den helseøkonomiske analysen, samt ved beregning av pasientanslag og budsjettkonsekvenser.

#### Pasientkarakteristika hos pasienter som startet behandling med lecanemab «tidlig» versus «forsinket»

Eisai har oppsummert at det var forskjeller mellom de to armene «tidlig» (lecanemab-lecanemab) og «forsinket» (placebo-lecanemab) start ved baseline i Clarity AD OLE (måned 18) i global CDR score, CDR-SB, ADAS-Cog14, og ADCS-MCI-ADL. Eisai mener at disse forskjellene bidrar til usikkerhet når effekt på endring av CDR-SB i de to armene skal tolkes.

DMP har sett pasientkarakteristika for behandlingsarmene i indisert populasjon i Clarity AD OLE (disse gjengis ikke her etter ønske fra firma). Forskjellen mellom armene ved behandlingsstart i OLE (måned 18) er i samme størrelsesorden som ved måned 18 i Clarity AD Core, se kapittel 3.6.1. DMP vurderer at de observerte forskjellene mellom behandlingsgruppene «tidlig» og «forsinket» i kognitiv- og ADL-funksjon ved baseline i Clarity AD OLE er som forventet gitt observert behandlingseffekt for lecanemab, og mener tvert imot at dette er et relevant utgangspunkt for å vurdere om forskjellen mellom armene, f.eks. CDR-SB, endrer seg eller opprettholdes etter hvert som placebopasientene mottar «forsinket» behandling. Resultater for «tidlig» vs. «forsinket» behandling presenteres i kapittel 3.6.2.

Andre demografiske karakteristika er lignende i placebo- og «forsinket» lecanemab-armene, slik som gjennomsnittlig alder, andelen kvinner, andelen heterozygote bærere. Flere pasienter i «forsinket» lecanemab-armen bruker imidlertid symptomatiske legemidler enn i placeboarmen, og dette kan naturligvis påvirke funksjon hos pasientene. Også her mener imidlertid DMP at den økte andelen som bruker symptomatiske legemidler er som forventet gitt at det har blitt flere pasienter med mild AD i løpet av de 18 månedene i Clarity AD Core.

Clarity AD OLE var åpen, det vil si at samtlige pasienter i denne fasen visste at de mottok lecanemab. Dette kan påvirke den observerte behandlingseffekten på subjektive utfallsmål. DMP antar imidlertid at denne effekten i så fall vil være like stor i behandlingsgruppene «tidlig» og «forsinket» lecanemab.

Oppsummert vurderer DMP at utgangsverdiene (CDR-SB) til pasientene i Clarity AD OLE ved måned 18 er relevante for å vurdere behandlingseffekt ved «tidlig» vs. «forsinket» behandlingsstart.

#### Pasientkarakteristika i den helseøkonomiske modellen

- Alder:

Medisinske fageksperter har gitt innspill på at gjennomsnittsalderen for pasienter som har demens er høyere i Norge enn i studien, men at det forventes at personer aktuelle for lecanemab vil være yngre enn den gjennomsnittlige demenspasienten. Dette skyldes at mange av de eldre pasientene har flere komorbiditeter som gjør at behandlingen er kontraindisert, samtidig som man antar at flere personer vil diagnostiseres tidligere i forløpet dersom behandling er tilgjengelig. Gjennomsnittsalderen i Clarity AD (71,8 år) framstår som noe lav. Det er usikkert hva gjennomsnittsalderen vil være i norsk klinisk praksis, men en gjennomsnittsalder som er litt høyere enn i Clarity AD, f.eks. rundt 75 år, fremstår som rimelig ifølge fagekspertene. DMP vurderer at Eisais valgte startalder på 66 år ikke er relevant ettersom den er lavere enn både gjennomsnittet i Clarity AD (72 år) og forventet alder i norsk klinisk praksis. DMP endrer startalder til 75 år i egen hovedanalyse.

Alder påvirker bakgrunns mortalitet i modellen. Overgangssannsynligheter til andre tilstander vil også avhenge av sannsynlighet for død, da dette er konkurrerende hendelser. Overgangssannsynligheter fra Potashman er basert på pasienter som er gjennomsnittlig 77 år gamle, en alder som er relativt sammenlignbar med det som er antatt gjennomsnittsalder i norsk klinisk praksis (75 år). Effektestimatet er basert på en studiepopulasjon som i gjennomsnitt er 72 år gamle.

- Kjønnfordeling:

Clarity AD vurderes å være representativ for norsk klinisk praksis, og estimatet fra studien benyttes i DMPs hovedanalyse.

- Vekt:

I Clarity AD var gjennomsnittsvekten (begge kjønn) hos den europeiske undergruppen om lag 70 kg, og Eisai har lagt denne vekten til grunn i sin grunnanalyse. Gjennomsnittsvekten for norske kvinner og menn i alderen 67-74 år er om lag 79 kg [26]. Fagekspertene har gitt innspill på at ellers aktive og funksjonsfriske pasienter i aktuell populasjon ofte går litt ned i vekt rundt diagnosetidspunktet fordi de får dårligere luktesans og redusert matglede. Det er derfor rimelig at pasientene veier noe mindre enn det norske aldersgjennomsnittet. Samtidig ligger nordmenn i vekttoppen i Europa, slik at det er grunn til å tro at norske pasienter med tidlig AD kanskje veier noe mer enn de europeiske pasientene fra studien. Fagekspertene vurderer at en kroppsvekt på om lag 75 kg er rimelig for norske pasienter, og DMP benytter dette i hovedanalysen. Endring av kroppsvekt påvirker ikke effekt- eller sikkerhetsestimaterne i den helseøkonomiske modellen. Lecanemab doseres imidlertid basert på kroppsvekt, og behandlingstkostnadene øker med økende vekt.

- Fordeling MCI og mild demens:

DMP bemerker at selv om alvorlighetsgrad av AD vurdert klinisk og ved CDR er godt balansert mellom behandlingsarmene i Clarity AD, så samsvarer ikke den kliniske vurderingen av alvorlighetsgrad (62 % MCI og 38 % mild AD) særlig godt med alvorlighetsgrad vurdert ved CDR score (80 % MCI og 20 % mild AD). Dette sier imidlertid først og fremst mer om hvor egnet CDR og CDR-SB er til å kategorisere alvorlighet, og diskuteres videre i Kapittel 3.4.

Ettersom Clarity AD vurderes å være representativ for norsk klinisk praksis, benytter DMP CDR-SB av hensyn til intern konsistens i modellen, dvs. fordelingen 78,6 % / 21,4%.

#### DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger til grunn samme kjønnsfordeling som Eisai, men endrer gjennomsnittlig alder ved behandlingsstart til 75 år (fra 66 år) og gjennomsnittlig kroppsvekt til 75 kg (fra 70 kg) basert på innspill fra medisinske fageksperter. I tillegg endrer DMP andelen pasienter med MCI til 78,6 % (fra 48,8 %) og andelen pasienter med mild AD til 21,4 % (fra 51,2 %) ved behandlingsstart i tråd med fordelingen i Clarity AD Core basert på CDR-SB.

## 3.4 Intervensjon

### 3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 12. Karakteristikk ved intervensjonen. Kilde Eisai og preparatomtalen

|                            | Klinisk dokumentasjon   | Helseøkonomisk modell   | Norsk klinisk praksis   |
|----------------------------|---|---|---|
| Dosering                   | 10 mg/kg hver andre uke   | 10 mg/kg hver andre uke   | Det antas at lecanemab vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 10 mg/kg hver andre uke  |
| Administrasjonsform        | Intravenøs infusjon   | Intravenøs infusjon   | Intravenøs infusjon   |
| Behandlingsvarighet        | <p>Clarity AD: 18 måneder. [redacted] ([redacted] %) av [redacted] pasienter fullførte 18 måneder.</p> <p>OLE: 30 måneder.</p> <p>Etter en samlet oppfølgingstid på 36 måneder var [redacted] av [redacted] pasienter ([redacted] %) som startet behandling med lecanemab ved måned 0 fremdeles under oppfølging i studien.</p> <p>DMP har ikke fått avklaring fra Eisai på om pasientene avsluttet behandling dersom de nådde moderat AD, eller om de kunne behandles lengre i Clarity AD.</p> | <p>Til behandlingsstopp grunnet moderat AD, sikkerhet eller institusjonsomsorg</p> <p>Median [redacted] år i henhold til Eisais framskrivning</p> | <p>Ifølge preparatomtalen skal lecanemab seponeres når pasienten progredierer til moderat Alzheimers sykdom. Under behandling bør det foretas en vurdering av kognitiv funksjon og klinisk symptomvurdering omtrent hver 6. måned. Den kognitive testingen og symptomutviklingen bør brukes til å vurdere om pasienten har utviklet moderat Alzheimers demens, og/eller om det kliniske forløpet ellers tyder på at lecanemab ikke har hatt effekt hos pasienten. Dette bør danne grunnlag for beslutningen om hvorvidt lecanemab skal seponeres.</p> |
| Relativ doseintensitet (%) | [redacted] %  | [redacted] %  | Ukjent  |

|                       |   |   |  |
|-----------------------|---|---|--|
| Samtidig behandling   | Symptomatisk behandling med kolinesterasehemmer og memantin (om lag 52 % av pasientene) | Symptomatisk behandling med kolinesterasehemmer og memantin (om lag 52 % av pasientene) | Symptomatisk behandling med kolinesterasehemmer og memantin (Andel antas sammenlignbar med Clarity AD) |
| Påfølgende behandling | Ingen   | Ingen   | Ingen  |

Underveis i Clarity AD OLE gikk i underkant av en [REDACTED] av pasientene fra «tidlig start» lecanemab armen over til en subkutan (s.c.) formulering. Pasientene fikk tre ulike regimer med s. c. behandling, men ingen av disse har per i dag markedsføringstillatelse i Norge eller Europa. Resterende pasienter fortsatte på lecanemab 10 mg/kg i.v. hver andre uke.

I både Clarity AD Core og OLE ble pasientene fulgt så lenge de fremdeles sto på studiebehandling. Pasientene hadde også tilbud om en oppfølgingsvisitt tre måneder etter avsluttet behandling.

Som beskrevet i kapittel 1.2 og 3.3 legges det vekt på funksjonsnivå når demens graderes i norsk klinisk praksis, og ved moderat demens beskrives det at pasienten trenger fysisk hjelp i dagliglivet, som hjelp til påkledning, matlaging, renhold og hjelp til å håndtere økonomiske forhold. Medisinske fagekspert rekruttert til oppdraget har gitt innspill på at det er mulig at funksjons-resultater fra norsk klinisk praksis i en ublindet setting kanskje kan se annerledes ut enn resultatene fra studiesettingen (blindet). I klinisk praksis legges det stor vekt på pasientens funksjon i dagliglivet (activities of daily living), og vurdering av denne baserer seg i stor grad på informasjon fra pårørende. Dersom behandlingens lengde for lecanemab vurderes ut fra funksjonsnivå, kan det være grunn til å tro at vurderingsgrunnlaget for kognitiv funksjon kanskje kan gjenspeile eventuelle ønsker om at behandlingen skal fortsette.

Fagekspertene oppgir at det i de fleste tilfeller vil være fornuftig å avslutte behandlingen når pasientene flyttes permanent til institusjon, uansett årsak. Dersom pasienten har et midlertidig opphold på institusjon, vil man vurdere fortsatt behandling på individuelt grunnlag.

Permanent seponering eller pause i behandlingen grunnet bivirkninger beskrives i kapittel 3.6.3.

### 3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ordinær behandlingsavslutning er implementert som en fast rate basert på observasjoner i Clarity AD, eller når pasienter utvikler moderat eller alvorlig AD og dermed er utenfor indikasjon. Mer detaljer om hvordan intervensjonen er implementert i den helseøkonomiske modellen, beskrives i kapittel 3.6.

### 3.4.3 DMPs vurdering

DMP legger i egen hovedanalyse til grunn en behandlingsvarighet på maks 18 måneder, se diskusjon i kapittel 3.6.2. I en scenarioanalyse legges anbefalingene som beskrevet i preparatomtalen til lecanemab til grunn, altså frem til moderat AD eller uakseptable bivirkninger [2]. Medisinske fagekspert har utover preparatomtalen, henvist til at det kan være relevant å se hen til franske anbefalinger dersom behandling med lecanemab tas i bruk [13], eller dersom det kommer nasjonale retningslinjer eller føringer.

Det er ikke klart for DMP om pasientene i Clarity AD avsluttet eller fortsatte behandling ved progresjon til moderat AD, til tross for at Eisai har blitt spurt om dette. DMP vurderer imidlertid at det ikke har noen praktisk konsekvens ettersom maks 18 måneders behandlingsvarighet er lagt til grunn, og det ikke antas additiv nytte ved lengre behandling.

Eisai oppgir at de planlegger en subkutan formulering av lecanemab for det europeiske markedet, samt et behandlingsregime med månedlig administrering av intravenøs infusjon, men at de foreløpig ikke kan gi noen detaljer om tidspunkt for søknad om MT og en eventuell lansering i Norge. I begge tilfeller er det imidlertid snakk om «vedlikeholdsbehandling» som kan gis først etter at pasientene har mottatt IV administrasjoner hver andre uke i 18 måneder. Ettersom DMPs hovedanalyse forutsetter at behandling stopper etter maks 18 måneder, og disse behandlingsregimene enda ikke har regulatorisk godkjenning, er disse administrasjonsmetodene eller behandlingsregimene ikke inkludert i DMPs hovedanalyse, men inkludert i scenarioanalyser.

Modellering av behandlingsvarighet og kostnader beskrives ytterligere i kapittel 3.6.3 og 3.7.

#### **DMPs konklusjon om intervensjon**

DMP legger til grunn behandling med lecanemab i henhold til godkjent preparatomtale, slik som Eisai, men setter maksimal behandlingstid til 18 måneder i egen hovedanalyse (se diskusjon i kapittel 3.6.2).

## 3.5 Komparator

### 3.5.1 Innsendt dokumentasjon

Komparator i Clarity AD Core var placebo, som tillegg til ingen medikamentell behandling eller som tillegg til symptomatisk medikamentell behandling ved tidlig AD. Om lag 53 % av pasientene fikk symptomatisk legemiddelbehandling ved baseline (MCI og mild demens sammenlagt). Den placebokontrollerte fasen hadde en varighet på 18 måneder.

### 3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen

Komparator i innsendt analyse fra Eisai er dagens standardbehandling (SOC), det vil si ingen medikamentell behandling eller symptomatisk medikamentell behandling ved tidlig AD. Andel pasienter som får kolinesterasehemmere eller memantin er hentet fra Clarity AD.

### 3.5.3 DMPs vurdering

DMP vurderer at komparator i Clarity AD Core er relevant for norsk klinisk praksis og den helseøkonomiske analysen.

DMP antar at en eventuell innføring av lecanemab ikke vil påvirke hvor mange pasienter som mottar symptomatisk legemiddelbehandling eller varighet av slik behandling, ettersom virkemekanismene er ulike, og fordi lecanemab og symptomatiske legemidler kan brukes i kombinasjon. I den helseøkonomiske analysen har modelleringen av symptomatisk legemiddelbehandling svært liten påvirkning på resultatene, og DMP har derfor ikke vurdert dette nærmere.

Modelleringen av naturlig sykdomsforløp ved AD og tilhørende komparatorarm påvirker derimot analysens resultater i stor grad. Dette er vurdert i kapittel 3.6.2.

#### **DMPs konklusjon om komparator**

DMP legger til grunn samme komparator som Eisai.

## 3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt for lecanemab sammenlignet med standardbehandling (SoC) er i den helseøkonomiske modellen basert på resultater fra Clarity AD.

I kapittel 3.6.1 presenteres effektresultater fra Clarity AD Core. Ikke alle disse dataene inngår i den helseøkonomiske modellen, men er viktige i den helhetlige vurderingen av relativ effekt.

Fra kapittel 3.6.2 presenteres og vurderes effektresultatene fra Clarity AD Core som inngår i den helseøkonomiske modellen, sammen med langtidsdata (Clarity AD OLE) og fase II studien «201», samt Eisais sammenligning med ekstern kontroll (ADNI). Deretter følger DMPs vurdering av hvorvidt resultatene fra Eisais grunnanalyse er plausible, og hvilke nødvendige endringer som er gjort i DMPs hovedanalyse.

### 3.6.1 Relativ effekt i Clarity AD Core

Datakutt for analysen av effektdata var 13. september 2022. Pasientene var da fulgt i inntil 18 måneder.

#### 3.6.1.1 Funksjonelle endepunkt

Funksjonelle endepunkt måler en persons funksjon eller evne til å klare daglige aktiviteter. I Clarity AD ble det benyttet en rekke funksjonelle endepunkt, basert på både pasient-rapporterte og informant-rapporterte (behandler eller pårørende) måleinstrumenter:

- **Global CDR og CDR-SB – måler kognitiv funksjon og funksjon i dagliglivet**

Det primære endepunktet i Clarity AD Core var endring fra baseline ved 18 måneder i CDR-SB [16], og består som beskrevet i kapittel 3.2 av en subjektiv vurdering av kognitiv og ADL funksjon.

- **ADCS-MCI-ADL – måler funksjon i dagliglivet**

Endring fra baseline på Alzheimer Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living Scale for MCI (ADCS-MCI-ADL) var et sekundært endepunkt i Clarity AD. Dette er et subjektivt mål på pasientens funksjon i dagliglivet basert på opplysninger fra en informant om pasientens aktivitet de fire siste ukene [22]. Score fra 0 - 53 hvor lavere score betyr større svekkelse [27]. Dette verktøyet måler ikke kognitiv funksjon.

- **ADAS-Cog14 – verktøy for å vurdere kognitiv funksjon**

Endring fra baseline på Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) – Cog14 var et sekundært endepunkt i Clarity AD. Pasienten løser kognitive oppgaver, men testen inkluderer også en del der pasienten observeres. ADAS-Cog14 har en score fra 0 - 90 hvor høyere score betyr større svekkelse [27]. ADAS-Cog14 måler ikke funksjon i dagliglivet.

#### DMPs vurdering

Måleverktøyene for funksjon fokuserer på ulike dimensjoner; ADAS-Cog14 måler kun kognitiv funksjon, ADCS MCI-ADL vurderer funksjon i dagliglivet, og CDR-SB måler begge.

Medisinske fageksperter forteller at av de primære og sekundære endepunktene anses ADAS-Cog14 å være mest objektivt.

I klinisk praksis vurderes både ADL og kognitiv funksjon, og førstnevnte har stor betydning når alvorlighetsgraden av AD vurderes fordi denne forsøker å konkretisere hvilken evne pasienten har til å klare seg selv, samt hvor mye praktisk hjelp det er behov for. Disse vurderingene er helt sentrale ved behandlingen av AD pasienter, og det er derfor nødvendig at den helseøkonomiske modellen fanger opp endringer i ADL. For den helseøkonomiske analysen vurderer DMP at progresjon målt ved CDR-SB, som

fanger opp både ADL og kognitiv funksjon, er mest relevant å benytte, selv om det vil være usikkerhet knyttet til at vurderingene er subjektive.

### 3.6.1.2 Effekresultater fra Clarity AD Core (0-18 måneder)

#### Funksjonelle endepunkt

Effektstørrelsen av lecanemab på CDR-SB og de sekundære endepunktene ADCS-MCI-ADL og ADAS-Cog14 kan presenteres på flere måter, se Tabell 13 under. «Absolutt endring» som hensyntar skalaens kapasitet, og «behandlingseffekt under progresjon» som hensyntar at sykdommen er progressiv, gir en lavere relativ effektstørrelse enn «relativ endring».

Tabellen illustrerer også at effektstørrelsene «relativ endring» og «forsinket progresjon» må forstås som endring målt for endepunktene spesifikt. Hvor stor endring som er målt, varierer med hvilket måleverktøy som er benyttet. Resultater fra et spesifikt endepunkt må ikke forstås som at samtlige faktorer som bidrar til sykdomsutviklingen er «tilsvarende» forsinket.

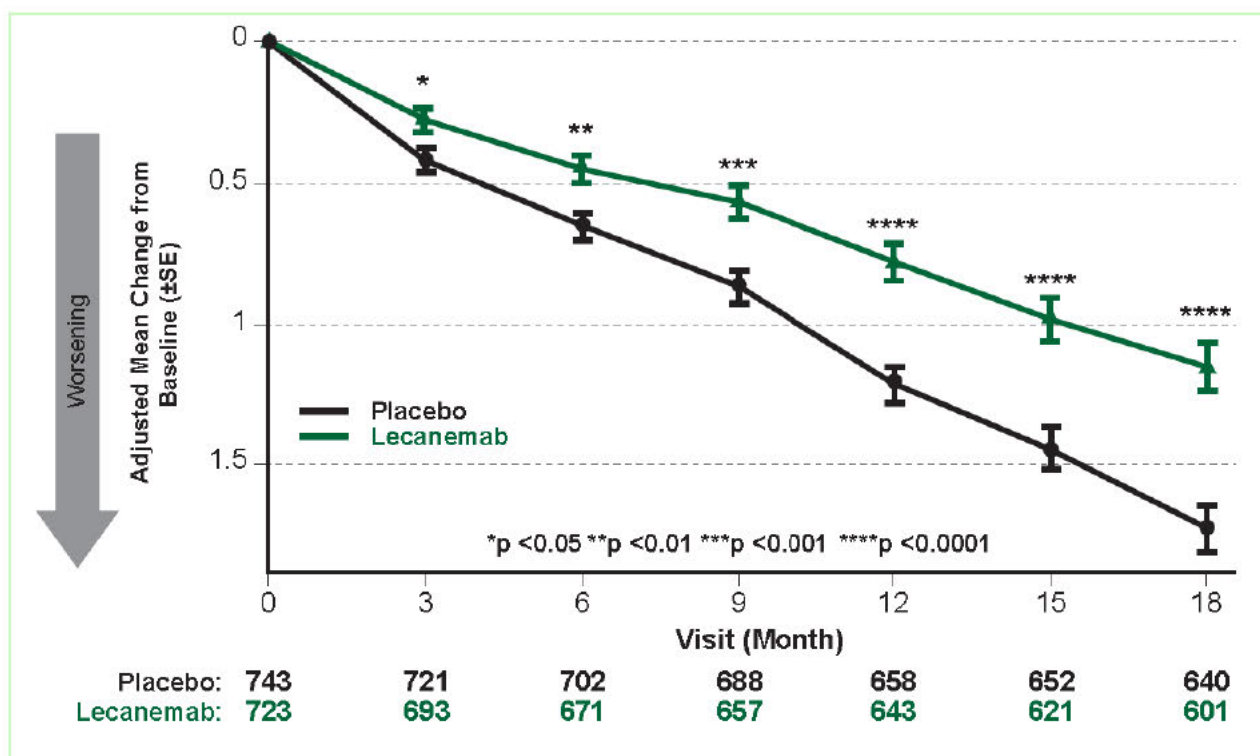
Tabell 13. Effekt målt etter 18 måneder på CDR-SB, ADCS-MCI-ADL og ADAS-Cog14 oppsummert (indisert populasjon). Kilde Eisai og [2, 16]

| Endepunkt    | Skala (poeng)* | Score ved baseline | Forskjell mellom lecanemab og placebo i poeng endring fra baseline til måned 18 | Relativ endring** | Forsinket progresjon*** | Absolutt endring^ | Behandlingseffekt under progresjon^^ |
|--------------|----------------|--------------------|---|-------------------|-------------------------|-------------------|--------------------------------------|
| CDR-SB       | 0 - 18         | 3,2                | -0,579  | 33,5 %            | 6,1 måneder             | 3,2 %             | 18,1 %                               |
| ADCS-MCI-ADL | 53 - 0         | 40,9               | 2,234   | 39,2 %            | ██████████              | 4,2 %             | 18,5 %                               |
| ADAS-Cog14   | 0 - 90         | 24,4               | -1,633  | 27,9 %            | ██████████              | 1,8 %             | 6,7 %                                |

\*Fra lavere til høyere svekkelse, \*\*Endring i lecanemab armen/endring i placebo armen, \*\*\* Hvor mye senere lecanemab-pasientene nådde samme poeng endring som placebo-pasientene etter 18 måneders behandling, ^Forskjell mellom behandlingsarmene ved 18 måneder / skalaens kapasitet, ^^ Forskjell mellom behandlingsarmene ved 18 måneder / (score ved baseline – score uten symptomer)

Analysen av primærendepunktet CDR-SB viser at etter 18 måneder har pasienter som startet behandling med lecanemab i snitt progrediert 0,579 poeng mindre enn pasienter i placebo-gruppen. Forskjellen var statistisk signifikant og tilsvarer en relativ forskjell på 33,5 prosent.

Figur 5 viser endring i CDR-SB score over tid for lecanemab- og placeboarmen i Clarity AD Core.



Figur 5. Gjennomsnittlig endring fra baseline målt på CDR-SB skalaen. Indisert populasjon). Kilde Eisai

Resultatene i Figur 5 kan også leses på den horisontale akse (tid), i stedet for den vertikale (score), noe Eisai omtaler som «tid spart». Man kan også omtale dette som «utsatt progresjon». For denne analysen og ved en oppfølgingstid på 18 måneder, vil det tilsi at pasienter som startet behandling med lecanemab kommer til samme CDR-SB score som pasienter som startet med placebo om lag 6 måneder senere.

Resultatene er presentert som estimerte gjennomsnitt på gruppenivå, med svært store variasjoner innad i pasientgruppen.

### DMPs vurdering

Clarity AD Core demonstrerte at pasienter behandlet med lecanemab, fikk en forsinket progresjon (om lag 0,6 poeng på CDR-SB skalaen) på 6 måneder, sammenlignet med placebo etter 18 måneder behandling [16]. Dette estimatet er beregnet basert på pasienter som er i overgangsfasen mellom mild kognitiv svikt og mild demens.

DMP vurderer at det er knyttet usikkerhet til effektestimater grunnet mistanke om funksjonell avblinding i Clarity AD, det vil si at pasientene/pårørende forstod hvilken studiebehandling de fikk selv om studien formelt var blindet. Høyere forekomst av bivirkninger i lecanemab-armen kan ha bidratt til dette. I Clarity AD Core opplevde 26 % av pasientene i lecanemab armen infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) sammenlignet med 7,4 % i placeboarmen, og hos 75 % av disse oppsto reaksjonene ved første infusjon [2, 16]. Symptomer på IRR omfatter feber og influensalignende symptomer, kvalme, oppkast, hypotensjon, hypertensjon og oksygendesaturasjon. ARIA (amyloidrelaterte bildeabnormaliteter), inkludert asymptotiske radiografiske hendelser, ble observert hos 17 % av pasientene som fikk lecanemab sammenlignet med 7 % av pasientene som fikk placebo [2, 16]. EMA sin rådgivende ekspertgruppe for nevrologi (SAG-N) understreket at den hyppige forekomsten av IRR kunne påvirke pårørende som informerte subjektive endepunkt (f.eks. CDR-SB) [16]. I en analyse av hvilken effekt funksjonell avblinding potensielt kan ha på CDR-SB skalaen for flere anti-amyloide legemidler, inkludert lecanemab, ble det

diskutert at den psykologiske behandlingseffekten ved avblinding kan forklare en betydelig del av den observerte effekten i RCT-er [28].

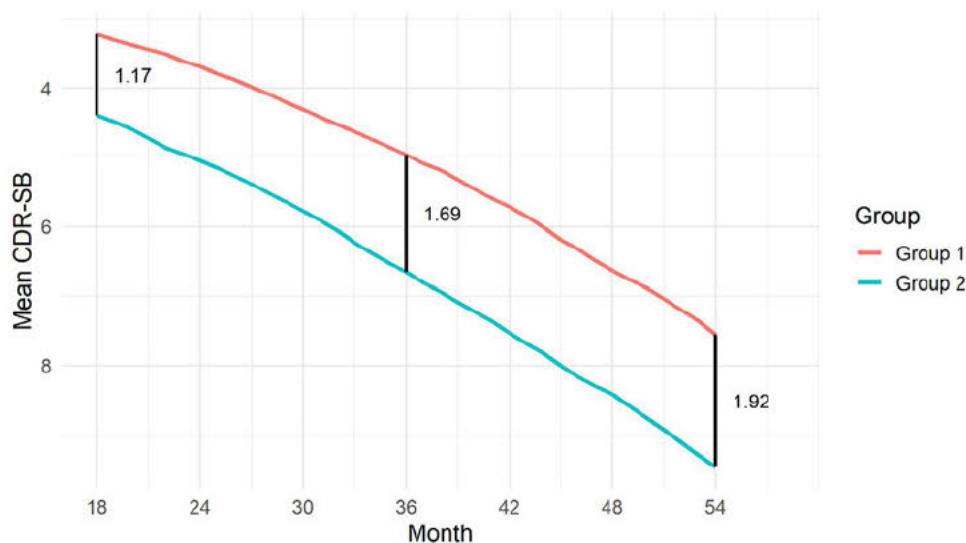
#### Minste kliniske viktige forskjell

Det har vært delte meninger om de statistisk signifikante forskjellene observert i Clarity AD Core også er klinisk signifikante, altså om pasientene på behandling merker en meningsfull forskjell i kognitiv og/eller funksjon i dagliglivet [16, 22]. Hva som er minste klinisk viktig endring (Minimal Clinical Important Difference, MCID) for endepunkter i studier ved Alzheimers sykdom varierer mellom måleverktøy og sykdomsstadier [29]. I en gjennomgang av 10 artikler hvor MCID er definert for vanlige endepunkter i AD studier (Muir et al, 2024), refereres det til at en forskjell på 1 poeng for CDR-SB ved MCI, og 2 poeng ved mild, moderat og alvorlig AD, utgjør en minste klinisk viktig endring [29]. Det har også vært referert til 0,98 og 1,63 for henholdsvis MCI og mild demens [30, 31]. Den rådgivende ekspertgruppen for nevrologi (SAG-N) til EMA anvender terskler på 1 poeng for MCI og 1-2 poeng for mild demens [16]. Tarawan og Pankratz refererer til at en reduksjon av forverring på CDR-SB på 0,5 poeng for den enkelte pasient kan ha meningsfull betydning på daglige funksjoner og selvstendighet i tidlige stadier, avhengig av hvilket domene det gjelder. En forskjell på 0,5 poeng i hukommelses-domenet kan for eksempel tilsvare at pasienten blir scoret til enten «vedvarende lett eller benign glemsomhet» kontra «moderat hukommelsestap som påvirker daglige aktiviteter». Det skiller også 0,5 poeng mellom «noe svekket problemløsning» kontra «moderate vanskeligheter med å håndtere problemer», samt «lett svekket samfunnsdeltagelse» kontra «manglende evne til å fungere selvstendig i denne typen aktiviteter» [22]. Hvorvidt forskjellen i endring på 0,579, som ble observert for lecanemab, regnes som en betydelig eller ubetydelig effekt avhenger altså av hvor i sykdomsutviklingen pasienter befinner seg. Endringene i kognitiv funksjon og CDR-SB utvikler seg langsomt i sykdommens tidlige faser, hvor en forskjell på 0,5 over 18 måneder vil kunne være av betydning, for så å gradvis forverre seg raskere og raskere. I sykdommens senere faser vil ikke en forskjell i endring på 0,5 over 18 måneder være like betydningsfull.

Imidlertid kan man ikke nødvendigvis overføre hverken en endring på 0,579 eller 33,5% til andre baseline verdier (senere eller tidligere stadier), da disse effektene er svært avhengig av de studerte pasientenes utgangsverdier. Jmfør også Figur 20 i kapittel 3.6.2.8, forestplot som viser ulike punkttestimat og indikerer at det kan være en forskjell i relativ effekt for MCI og mild AD pasienter.

Det var også avvik mellom den kliniske vurderingen av alvorlighetsgrad (62 % MCI og 38 % mild AD) og vurderingen ved CDR score (80 % MCI og 20 % mild AD) ved baseline i Clarity AD, og DMP vurderer at verktøyet alene ikke gir et fullgodt bilde av nå-situasjonen til pasientene. Det betyr også at resultater i form av poeng-endring på CDR-SB-skalaen ikke nødvendigvis kan oversettes til endring i sykdomsstadium.

CDR-SB skalaen er ikke lineær. Hvor på CDR-SB-skalaen pasientgruppen befinner seg, vil derfor ha betydning for hvor raskt sykdomsutviklingen målt med CDR-SB vil være. For å illustrere dette har DMP kjørt en enkel simulering på sannsynlig utvikling for to grupper som ved måned 18 starter på forskjellig CDR-SB score og som utvikler seg ved å følge en naturlig sykdomsutvikling (uten effekt fra lecanemab for noen av gruppene). Sykdomsutviklingen har DMP estimert basert på resultatene i en publikasjon av Delor et. al. [32]. Figuren viser at ulik CDR-SB score ved start gir økende forskjell mellom gruppene over tid selv om begge gruppene følger det samme naturlige sykdomsforløpet.



Figur 6. Simulering av utvikling på CDR-SB skalaen, gruppe 1 (rød) utgangsverdi 3,2, gruppe 2 (grønn) utgangsverdi 4,5

DMP vurderer at fordi CDR-SB skalaen er ikke-lineær, er den dårlig egnet for ekstrapolering av en relativ endring fram i tid.

DMP vurderer at en forsinkelse av progresjon (om lag 0,6 poeng på CDR-SB skalaen) på 6,1 måneder etter 18 måneder behandling fremstår som en relativt balansert fremstilling av resultater for den aktuelle populasjonen bestående av både MCI og mild AD pasienter.

Medisinske fageksperter har også kommentert at endepunktene i Clarity AD er best egnet til å si noe om forskjeller her og nå, altså *absolutt* endring, og at skalaene ikke er designet for å si noe om relativ endring. Det er viktig å forstå studieresultatene utfra kurvene for naturlig forløp, som gradvis blir brattere og brattere. Studieresultatene kan tolkes slik at man ved behandling kan «kjøpe» pasientene litt tid fram til et visst funksjonsfall.

I hvor stor grad enkeltpasienter vil oppleve nytte av behandlingen vil være individuelt. I brukerinnspillet (se vedlegg 1) beskrives det at det er viktig for pasientene dersom behandling bidrar til at de kan leve et selvstendig og meningsfullt liv der de fortsatt føler seg til nytte, med ønske om at den fasen av sykdommen der de har behov for hjelp fra andre, flyttes lenger ut i sykdomsforløpet. I studien brukte pasienter behandlet med lecanemab 6 måneder lengre på å progrediere om lag 0,6 poeng på CDR-SB skalaen, sammenlignet med placebo pasientene. For de fleste pasienter vil det være mindre endringer i kognitiv eller ADL funksjon som utsettes ved behandling (og som fanges opp på CDR-SB skalaen), og dette vil ikke nødvendigvis være noe pasienten eller pårørende merker. Dersom noen pasienter klarer seg selv eller kan bo hjemme lengre, så vil det være klinisk signifikant. Hvorvidt noen og eventuelt hvor mange av pasientene i Clarity AD som opplevde slike praktiske konsekvenser ble imidlertid ikke undersøkt i studien og er ukjent.

DMP vurderer at på gruppenivå er den effekten som er observert i den placebokontrollerte perioden begrenset.

EMAs komité for vurdering av legemidler til mennesker (CHMP) var delt i sin anbefaling vedrørende innvilgelse av markedsføringstillatelse for lecanemab. De medlemmene som ikke anbefalte MT trakk i sin begrunnelse fram at; effekten er begrenset og ikke bekreftet utover en enkelt pivotalstudie, at den rådgivende gruppen (SAG) innen nevrologi (inkludert pasientrepresentanter) tilknyttet CHMP ikke mente effekten var klinisk signifikant, samt at de vurderte at nytten av behandlingen ikke var større enn risikoen

for potensielt betydningsfulle bivirkninger. De CHMP medlemmene som anbefalte MT vektla forholdet på en annen måte [16]. DMP legger til grunn at lecanemab har fått MT, men mener at den delte anbefalingen fra CHMP underbygger at det er stor usikkerhet knyttet til den kliniske verdien av denne behandlingen.

### 3.6.2 Relativ effekt i helseøkonomisk modell

#### 3.6.2.1 Modellering av sykdomsforløp uten behandling med lecanemab

I den helseøkonomiske modellen har Eisai benyttet data fra placeboarmen i Clarity AD Core for naturlig forløp de første 18 månedene. Etter 18 måneder, samt der få/ingen pasienter fra Clarity AD Core informerte overgangssannsynlighetene (fra moderat og alvorlig AD), benyttes data fra den eksterne kilden Potashman.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

I Clarity AD Core var det 743 pasienter i placeboarmen som hadde måling ved baseline og 640 pasienter med måling ved måned 18 (se Figur 5). Overgangssannsynligheter i SOC-armen har Eisai estimert basert på pasienter i placeboarmen med minst ett oppfølgingsbesøk etter baseline. Dette var totalt 737 pasienter. Manglende data har blitt håndtert ved «last observation carried forward».

Tabell 14. Antall pasienter i placeboarmen som var i de ulike helsetilstandene med minst ett post-baseline oppfølgingsbesøk ved siste visitt i Clarity AD Core (indisert populasjon). Manglende data håndtert med «last observation carried forward». Tall i parentes er prosent av overganger mellom stadier. Kilde Eisai.

|                       | Til MCI-AD | Til Mild AD | Til Moderat AD | Til Alvorlig AD |
|-----------------------|------------|-------------|----------------|-----------------|
| <b>Placebo, n (%)</b> |            |             |                |                 |
| Fra MCI-AD, n=        |            |             |                |                 |
| Fra Mild AD, n=       |            |             |                |                 |

For SOC overgangssannsynligheter etter 18 måneder og overganger fra moderat AD og alvorlig AD har Eisai brukt informasjon fra Potashman [25]. Vi vil nå beskrive kort hvordan disse overgangssannsynlighetene fremkommer i denne kilden.

Potashman et al [25] estimerer overgangssannsynligheter basert på data fra National Alzheimer's Coordinating Center (NACC), en amerikansk forskningsdatabase som samler standardiserte, longitudinelle kliniske data fra omtrent 30 Alzheimer's Disease Research Centers. Potashman-studien brukte pasientnivådata fra NACC Uniform Data Set med gjentatte kliniske besøk, der bare individer med minst to observasjoner og antatt positiv amyloid- $\beta$ -status (A $\beta$ +) ble inkludert. Analysen fokuserte på A $\beta$ + personer og modellerte overganger mellom seks helsetilstander fra asymptotisk sykdom til død, definert ved CDR-SB. Overgangssannsynligheter mellom sykdomsstadier ble estimert ved hjelp av multinomiale logit-regresjonsmodeller som predikerte neste helsetilstand basert på forrige tilstand. Modellene justerte for blant annet tid mellom besøk, alder, kjønn, utdanning og bruk av symptomatiske Alzheimer-medikamenter, og genererte årlige overgangsmatriser. Ved beregning av overgangssannsynligheter i Tabell 15 (insident populasjon) og Tabell 16 (prevalent populasjon) ble flere kovariater holdt konstante: tid mellom besøk ble satt til 365 dager, alder til 77 år, kjønnsfordeling til 50/50, og utdanning til 14 år. Medikamentbruk fikk derimot variere etter pasientens observerte verdi for å reflektere realistiske kliniske forskjeller. Det ble estimert overgangssannsynligheter basert på både en insident populasjon, hvor tidspunkt for overgang til den aktuelle tilstanden er kjent, samt en prevalent populasjon, hvor faktisk tidspunkt for overgang til den aktuelle tilstanden kan være ukjent.

Tabell 15. Årlige overgangssannsynligheter, insident populasjon [25], [Potashman](#)

| Initial state        | Next state   |        |                  |                      |                    |       |
|----------------------|--------------|--------|------------------|----------------------|--------------------|-------|
|                      | Asymptomatic | MCI-AD | Mild AD dementia | Moderate AD dementia | Severe AD dementia | Died  |
| Asymptomatic         | 59.2%        | 40.8%  | 0.0%             | 0.0%                 | 0.0%               | 0.0%  |
| MCI-AD               | 5.3%         | 68.2%  | 15.9%            | 5.7%                 | 0.2%               | 4.7%  |
| Mild AD dementia     | 0.0%         | 3.0%   | 51.8%            | 31.6%                | 4.3%               | 9.2%  |
| Moderate AD dementia | 0.0%         | 0.0%   | 1.8%             | 38.4%                | 28.6%              | 31.2% |
| Severe AD dementia   | 0.0%         | 0.0%   | 0.0%             | 1.3%                 | 52.0%              | 46.7% |

Tabell 16. Årlige overgangssannsynligheter, prevalent populasjon [25], [Potashman](#)

| Initial state        | Next state   |        |                  |                      |                    |       |
|----------------------|--------------|--------|------------------|----------------------|--------------------|-------|
|                      | Asymptomatic | MCI-AD | Mild AD dementia | Moderate AD dementia | Severe AD dementia | Died  |
| Asymptomatic         | 76.6%        | 21.8%  | 0.7%             | 0.0%                 | 0.0%               | 0.9%  |
| MCI-AD               | 2.2%         | 60.9%  | 30.7%            | 3.7%                 | 0.6%               | 1.9%  |
| Mild AD dementia     | 0.0%         | 2.6%   | 54.0%            | 33.6%                | 4.3%               | 5.6%  |
| Moderate AD dementia | 0.0%         | 0.0%   | 3.0%             | 41.5%                | 30.2%              | 25.3% |
| Severe AD dementia   | 0.0%         | 0.0%   | 0.0%             | 0.9%                 | 57.5%              | 41.6% |

### Innsendt helseøkonomisk modell

I Tabell 14 over vises overganger mellom stadier i placebo-armen av Clarity AD (prosent av overganger i parentes), og disse kan forstås som overgangssannsynligheter i en modell med 18 måneders syklus. Eisai har omregnet dette til månedlige sannsynligheter og fått verdiene i Tabell 56 i (Appendiks 6) for de første 18 månedene for SOC-armen for MCI og Mild AD.

For overgangssannsynlighetene for moderat og alvorlig AD før 18 måneder og for SOC etter 18 måneder, Tabell 57 i appendiks 6, har Eisai beregnet basert på overgangssannsynligheter i Potashman insident populasjon. Eisai har fjernet asymptomatisk AD og død fra matrisen til Potashman, og har konvertert de årlige overgangssannsynlighetene til månedlige sannsynligheter ved å anta en eksponentiell fordeling.

### DMPs vurdering

DMP mener på generelt grunnlag at studiedata bør brukes der disse er tilgjengelige, men i dette tilfellet er det noen utfordringer knyttet til Eisai sin bruk av studiedata for SoC armen i Clarity AD. For SoC armen legger Eisai til grunn en antagelse om «last observation carried forward», for å regne ut resultatene i Tabell 14 (prosentandel overganger mellom stadiene). Dette er problematisk ettersom det er pasienter med relativt dårligere helsetilstander som i større grad forsvinner fra datasettet over tid, da oppfølgingen ble avsluttet når de avsluttet studiebehandling, og ikke frem til studieslutt (18 måneder). Over en 18-måneders periode vil man ha færre pasienter i de verre helsetilstandene enn forventet (f.eks. moderat og alvorlig AD), siden disse pasientene forsvant fra datasettet før de nådde disse helsetilstandene. For eksempel vil en pasient som var i mild AD ved måned 6 og deretter falt ut av studien bli satt som mild AD ved måned 18, selv om det er plausibelt at pasienten har progrediert i løpet av de 12 månedene siden

pasienten falt ut av studien. Om lag [REDACTED] % av pasienter falt ut av studien før 18 måneder og har blitt «carried forward».

I konverteringen av Potashman til bruk i den helseøkonomiske modellen har Eisai fjernet overganger til død og asymptomatisk sykdomsstadium, og konvertert fra årlige til månedlige overgangssannsynligheter ved å anta en eksponentiell fordeling. På årsbasis er det mulig for pasienter å bevege seg fra mild AD til alvorlig AD, men på månedsbasis er det usannsynlig at pasienter gjør slike «hopp» over helsetilstander. Det er ikke observert noen slike «hopp» i Potashman datasettet. Som en del av konverteringen har Eisai fjernet overganger fra asymptomatisk (lagt til MCI) og fjernet død. Matrisen er deretter normalisert for at alle overgangssannsynligheter skal summere til 100 %. Dette medfører trolig at sannsynligheten for å gå til mer alvorlig AD underestimeres, som kanskje er mest fremtredende for overganger fra moderat AD, hvor pasientene i Eisais grunnanalyse har en [REDACTED] % sannsynlighet for å dø. Dersom man fjerner overgangene og normaliserer matrisen, øker sannsynligheten for å bli i moderat AD. Imidlertid er det naturlig å tro at pasienter som dør av AD eller andre årsaker i løpet av et år, trolig ville ha gått til alvorlig AD dersom de ikke døde. Oppsummert, medfører fjerningen av mortalitet fra matrisen og konverteringen fra år til måneder betydelige metodologiske problemer.

DMP vurderer at siden det er nødvendig med en ekstern kilde for mye av modellens tidshorison, samt at DMP mener at overgangssannsynlighetene estimert for de første 18 månedene er misvisende og ikke representerer det faktiske pasientforløpet (jfr Figur 17 i kapittel 3.6.2.7), forkaster DMP bruken av placeboarmen fra Clarity AD Core til å informere deler av SOC forløpet for de første 18 månedene. DMP vurderer at ved å kun bruke én kilde til naturlig sykdomsutvikling i modellen vil den helseøkonomiske modellen bli mer konsistent, mer transparent, og enklere å tolke og sammenligne med andre intervensjoner.

Eisais valg av Potashman datasettet som kilde til naturlig sykdomsforløp i den helseøkonomiske modellen baserer seg på et litteratursøk utført i 2023. Det ble identifisert ni publikasjoner med longitudinelle data fra AD populasjoner, med det som Eisai betegner som høy kvalitet. Publikasjonene beskrev populasjoner fra amerikanske NACC (inkludert Potashman), amerikanske ADNI (beskrives i kapittel 3.6.2.4), diverse populasjoner med kun koreanske eller japanske pasienter, samt en svensk populasjon. DMP vurderer at de asiatiske populasjonene ikke vil være representative. DMP vurderte å bruke den svenske SveDem populasjonen (Wimo et al) [33], men denne inkluderer ikke overganger fra MCI-AD og er basert på målinger av MMSE, ikke CDR-SB. MMSE er ikke et endepunkt i Clarity AD. I tillegg var det ikke et krav at AD-diagnosen skulle være biologisk bekreftet, og dette er årsaken til at heller ikke svenske TLV har brukt denne kilden i sin helseøkonomiske vurdering av lecanemab [34]. Eisai oppgir at de vurderte at data fra ADNI kohorten ikke er egnet, fordi progresjon i identifiserte publikasjoner kun var oppgitt som overgang mellom MCI og demens, uten å skille mellom mild, moderat og alvorlig AD. Beregning av overgangssannsynligheter basert på score-basert progresjon (eks CDR-SB eller MMSE) ville kreve omfattende antagelser ifølge Eisai. Med dette gjenstår kun NACC-populasjonen. DMP er usikker på om NACC populasjonen kan sies å være bedre egnet enn ADNI populasjonen, men legger til grunn NACC under tvil. Andre metodevurderingsmyndigheter slik som NICE, Medicinrådet og TLV har også valgt å benytte denne populasjonen og/eller modellstrukturen i sine metodevurderinger [34-36].

I NACC og Potashman publikasjonen ble positiv amyloid status ( $A\beta+$ ) definert basert på følgende:

- «Unormal» forhøyet amyloid målt ved PET
- Obduksjon som påviste  $A\beta+$  innen ti år etter første inklusjon i NACC
- En diagnose med moderat eller alvorlig demens ble regnet som  $A\beta+$ , med mindre det var bekreftet at pasienten ikke var  $A\beta-$  ved en «unormal» lav amyloid målt ved CSF

DMP vurderer at kriteriene for å vurdere positiv amyloid status i Potashman publikasjonen (i likhet med SveDem populasjonen) ikke sammenfaller med Clarity AD og heller ikke er i henhold til norsk klinisk praksis. Det foreligger ikke informasjon om hvor mange pasienter i NACC som fikk sin A $\beta$ + status definert på bakgrunn av PET målinger og obduksjon, og hvor mange som fikk A $\beta$ + status definert fra moderat eller alvorlig demens uten påvist «lav amyloid». Hvordan «unormal» høy eller lav A $\beta$ + var definert er ikke beskrevet. DMP vurderer at det er høyst usikkert hvor mange pasienter i utvalget som faktisk hadde patologiske forandringer forenelig med AD. Prognostiske faktorer slik som eksempelvis ApoE  $\epsilon$ 4 status, graden av blandingspatologi, etnisitet, klinisk diagnose og informasjon om eventuell bruk av symptomatiske legemidler er mangelfullt opplyst for NACC pasientene. Mens NACC kun inkluderte amerikanske studiepasienter, var 23 % av studiesentrene i Clarity AD europeiske [16]. Det er ikke klart for DMP om alder i Potashman representerer alder ved første visitt, eller gjennomsnitt for den perioden pasienten ble fulgt, så DMP kan ikke sammenligne denne direkte med Clarity AD. Potashman pasientene fremstår imidlertid eldre enn Clarity AD pasientene.

Det er altså usikkert hvor representative NACC pasientene fra Potashman er for populasjonen i Clarity AD og norsk klinisk praksis. Hvis pasientene skiller seg vesentlig, kan man risikere at sykdomsprogresjon ved naturlig forløp går raskere eller tregere enn hva man forventer for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis.

DMP har i mangel på andre, mer egnede kilder beholdt den originale kilden til overgangssannsynlighetene (NACC/Potashman) i egen hovedanalyse, men endrer utregningene av overgangssannsynlighetene (se under). DMP benytter prevalent populasjon fra Potashman, ettersom pasientene i Clarity AD tilsvarer en prevalent populasjon.

En scenarioanalyse viser at IKER påvirkes av progresjonshastighet, men DMP vurderer at IKER i hovedanalysen fremdeles vil være høy selv om naturalforløpet modelleres 25 % raskere eller tregere, jfr. kapittel 4.1.3. DMPs totalvurdering er derfor at kilden for naturlig forløp av AD kan brukes i denne konkrete saken. Vurderingen kan ikke nødvendigvis overføres til andre metodevurderinger.

### **DMPs utregning av overgangssannsynligheter for placeboarmen/SOC**

En utfordring med modelleringen av AD er hvorvidt man skal tillate regressive overganger, dvs. at pasienter går fra verre til bedre helsetilstander. AD regnes som en rent progressiv sykdom, som vil tilsa at regressive overganger ikke forekommer. Imidlertid er det observert hyppige regressive overganger i Clarity AD og andre studier. Dette skyldes trolig suboptimal test-retest reliabilitet av CDR-SB og tilfeldig variasjon (f.eks. dagsform), uten at det representerer en varig bedring av tilstanden. Dette er grunnen til at to påfølgende målinger med verre tilstand er et kriterium for en hendelse/forverring i tid-til-hendelse-analysene av Clarity AD-data (se kapittel 3.6.2). Denne tilfeldige variasjonen hadde ikke vært noe problem i modellering av en pasientkohort uten behandling, men skaper problemer når man ønsker å tillegge en behandlingseffekt av et legemiddel. Noen pasienter får en lavere CDR-SB skår enn hva deres egentlig sykdomsprogresjon tilsier, samtidig som noen får en høyere skår. Man kan imidlertid ikke bare fjerne alle regressive overganger og beholde alle progressive overganger, da dette vil føre til en ubalansert rask sykdomsprogresjon. Man kan heller ikke beholde regressive overganger og legge en behandlingseffekt (hasard ratio) på bare progressive overganger, da en faktisk behandlingseffekt også ville ha en effekt på sannsynligheten for regressive overganger.

For å finne overgangssannsynligheter for SOC armen har DMP brukt de årlige overgangssannsynlighetene fra Potashman «prevalent» populasjon og kjørt en enkel markov-modell med alle tilgjengelige tilstander på årsbasis, for å finne pasientfordelingene over tid som Potashman-matrisen produserer, gitt at alle pasienter starter i MCI (heltrukne linjer i grafen under). Potashman-matrisen, som er basert på årlige overgangssannsynligheter, inkluderer også overganger som kan anses som midlertidige og urealistiske fra måned-til-måned. DMP ønsker å justere matrisen ved å fjerne det vi anser som slike urealistiske

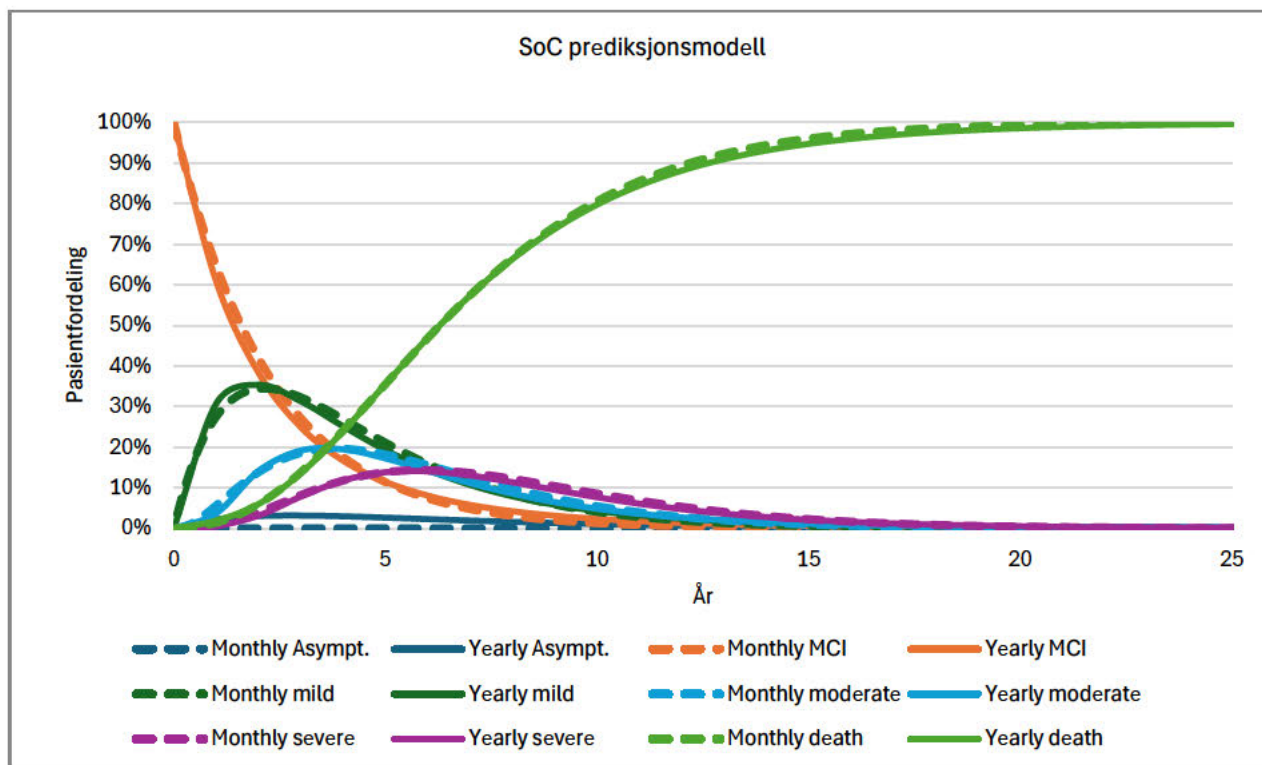
overganger, samt begrense overgangene til kun progressive bevegelser til neste stadium eller død når sannsynlighetene konverteres til månedlige verdier.

Den opprinnelige årlige overgangsmatrisen (Potashman prevalent populasjon), samt DMPs kalibrerte månedlige overgangsmatrise kan sees i Tabell 17 under. En sammenligning av pasientfordelingene de to matrisene produserer over tid (med 100% fordelt i MCI ved start) presenteres i Figur 7.

Tabell 17. DMP Overgangssannsynligheter for SOC

| Overgangssannsynligheter for SOC                                |         |               |          |            |             |        |
|---|---------|---------------|----------|------------|-------------|--------|
| <u>Opprinnelig årlig basis (Potashman prevalent populasjon)</u> |         |               |          |            |             |        |
| Fra ↓ / To →*   | Asympt. | MCI gr. AD    | Mild AD  | Moderat AD | Alvorlig AD | Død    |
| Asympt.   | 76,6 %  | 21,8 %        | 0,7 %    | 0,0 %      | 0,0 %       | 0,9 %  |
| MCI   | 2,2 %   | 60,9 %        | 30,7 %   | 3,7 %      | 0,6 %       | 1,9 %  |
| Mild  | 0,0 %   | 2,6 %         | 53,9 %   | 33,6 %     | 4,3 %       | 5,6 %  |
| Moderat   | 0,0 %   | 0,0 %         | 3,0 %    | 41,5 %     | 30,2 %      | 25,3 % |
| Alvorlig  | 0,0 %   | 0,0 %         | 0,0 %    | 0,9 %      | 57,5 %      | 41,6 % |
| <u>Kalibrert månedlig basis</u>                                 |         |               |          |            |             |        |
| From ↓ / To →*  | Asympt. | MCI due to AD | Mild AD  | Moderat AD | Alvorlig AD | Død    |
| Asympt.   | -       | -             | -        | -          | -           | -      |
| MCI   | -       | residual      | 3,5%     | -          | -           | 0,0 %  |
| Mild  | -       | -             | residual | 3,8 %      | -           | 0,3 %  |
| Moderat   | -       | -             | -        | residual   | 3,6 %       | 1,8 %  |
| Alvorlig  | -       | -             | -        | -          | residual    | 4,1 %  |

\*Tilstander i kolonner er den tilstanden pasienter beveger seg fra. Tilstand i rader er tilstanden pasienter beveger seg til. Residuals er 100% minus summen av radens verdier



Figur 7. Modellering av SoC armen. Sammenlikning mellom fordelingen fra «original årlig Potashman» og fordelingen fra DMPs omregnede månedlige sannsynligheter.

Kalibreringen til månedlige overganger produserer ikke identiske fordelinger over tid med den originale matrisen, men er tilstrekkelig nøyaktige for denne metodevurderingen, og produserer resultater som samsvarer bedre enn ved en enklere konvertering med eksponentiell fordeling  $((1 - p_{prog.})^{12})$ , se appendiks 3.

Endringen av hvilke overganger som er tillatt på månedlig basis gjør senere inkludering av en hasard ratio for behandlingseffekt betydelig enklere.

DMP har vurdert konsekvensene av å modellere både raskere og tregere sykdomsprogresjon. Dette har relativt liten betydning for resultatet av DMPs hovedanalyse, se Kapittel 4.1.3.

#### DMPs konklusjon om modellering av naturlig sykdomsforløp

DMP godtar ikke Eisais modellering av naturlig sykdomsforløp. DMP har i mangel på andre, mer egnede kilder beholdt den eksterne kilden brukt av Eisai (Potashman/NACC), men endrer fra å bruke incident til å bruke prevalent populasjon fra Potashman. DMP beregner overgangssannsynligheter kun basert på Potashman, og ikke på både Clarity AD og Potashman slik Eisai har gjort. DMP endrer også utregningen av overgangssannsynlighetene for å få best mulig tilpasning til Potashman-matrisen og for å unngå usannsynlige overganger (at helsetilstander hoppes over og at overgang til bedre helsetilstand er mulig). Eisais innsendte modell har nok fleksibilitet til at DMP kan gjøre de nødvendige endringene. Se Kapittel 3.2.1 for overordnet vurdering av strukturelle endringer, og betydningen på resultatene i den helseøkonomiske modellen.

### 3.6.2.2 Relativ effekt 0-18 måneder

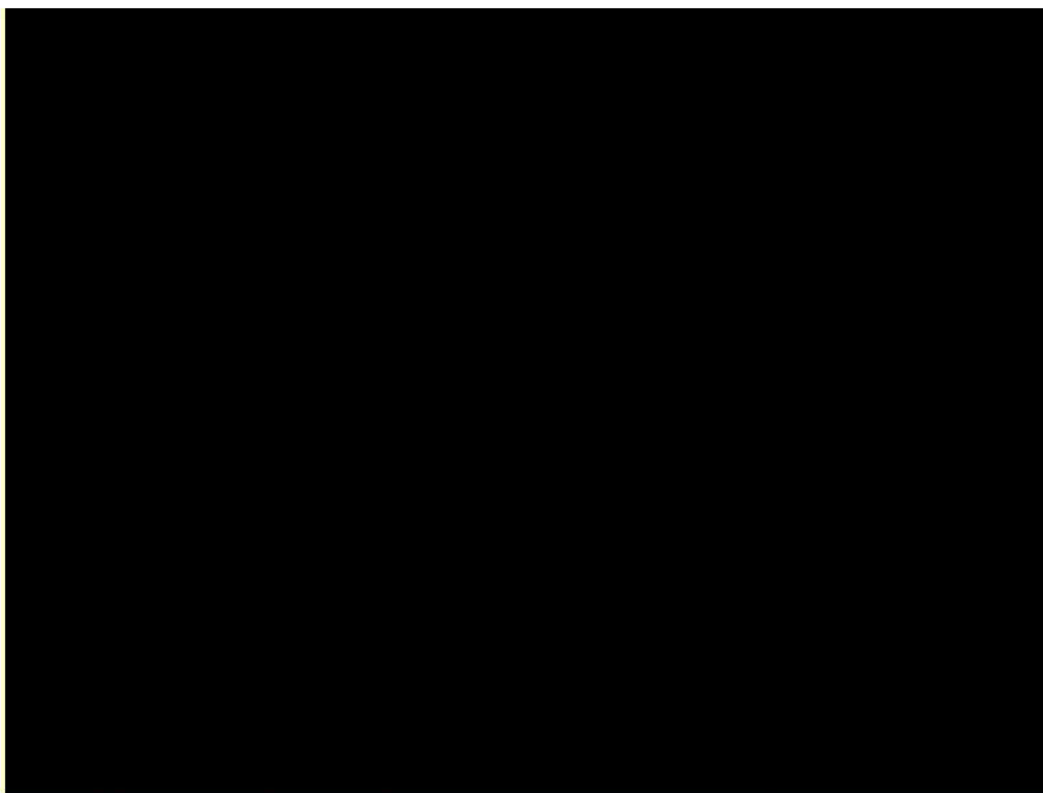
Forrige delkapittel forklarte hvordan naturlig sykdomsforløp ved AD for den aktuelle populasjonen var modellert i Eisais grunnanalyse, samt hvilke endringer som er gjort i DMPs hovedanalyse. Dette kapittelet beskriver hvordan den relative behandlingseffekten av lecanemab er modellert basert på data fra Clarity AD Core, altså i løpet av de første 18 månedene.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

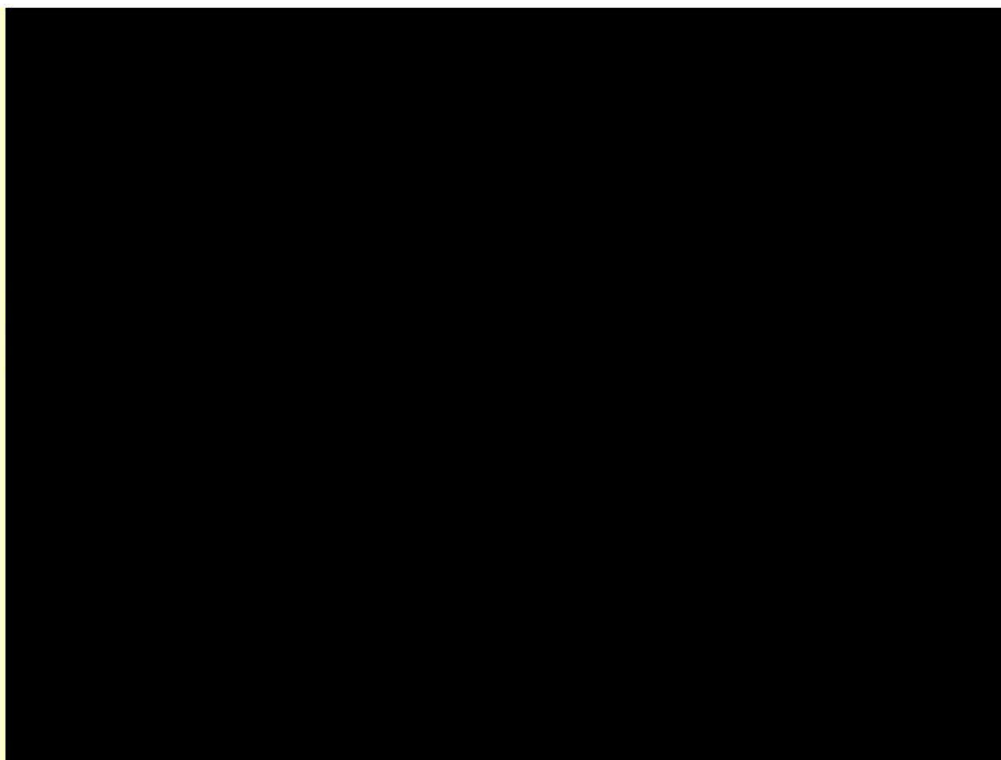
Eisai har presentert overlevelsese-/tid-til-hendelses-analyser fra Clarity AD Core, som brukes i modellering i den helseøkonomiske analysen, og viser tid til progresjon til neste AD-stadium. Tid til progresjon er her definert som den første av to påfølgende målinger i verre tilstand enn utgangsverdien (kategorisert alvorlighetsgrad basert på CDR-SB; MCI: 0,5-4,0; mild AD: 4,5-9,0; moderat AD: 9,5-15,5; alvorlig AD: 16,0-18,0).

Figurene 8, 9 og 10 under viser de kumulative hendelsesratene fra Clarity AD Core basert på CDR-SB kategorisering for den samlede indiserte populasjonen, samt separat for pasienter som starter med MCI og mild AD. Ved 18 måneder er hasard ratio (HR) 0,698 (95% KI: 0,568 - 0,858;  $p=0,00062$ ) for den samlede indiserte populasjonen. For pasienter med MCI var det observert en tilsvarende HR, mens pasienter med mild AD hadde en lavere HR. For den samlede populasjonen er effektestimaten (progresjon til neste stadium) hovedsakelig drevet av pasienter med MCI, da pasienter med MCI i snitt er betydelig nærmere neste stadium på skalaen enn pasienter med mild AD (se pasientfordeling i kapittel 3.6.2.4).

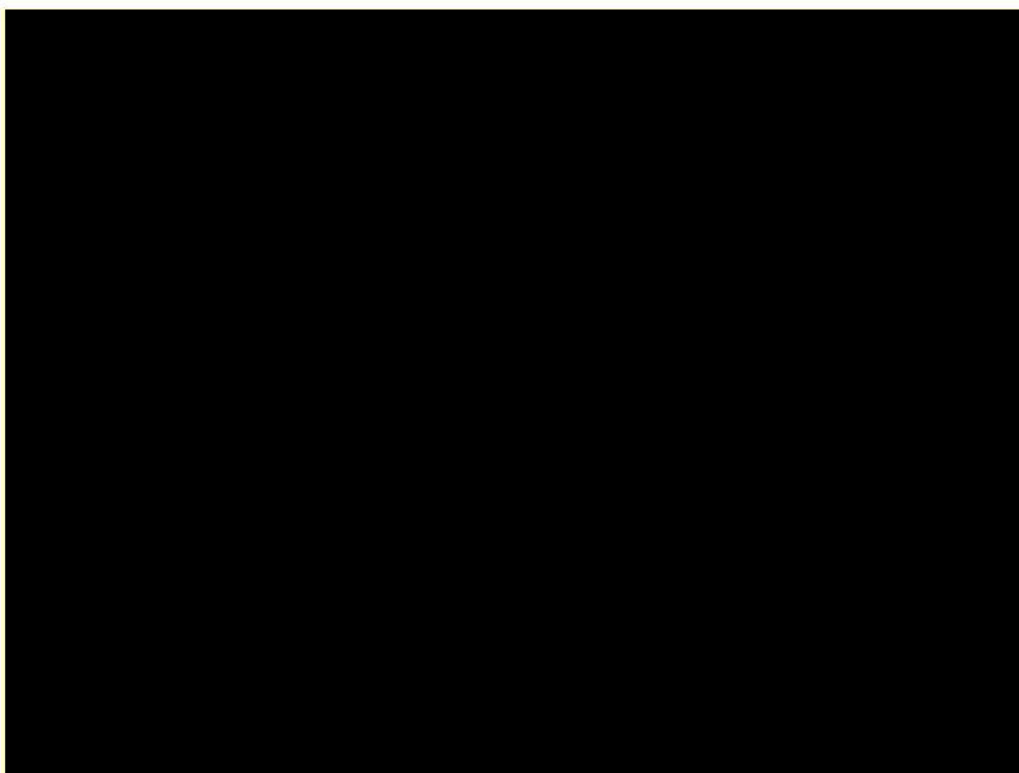
Antall pasienter «at risk» er pasienter som enda ikke har opplevd en forverring og ikke har avsluttet behandling. Det er ikke gjort imputering for manglende data i disse analysene.



Figur 8. Pasienter med MCI og mild AD: Time to Worsening av CDR-SB Score fram til 18 måneder – Clarity AD Core, indisert populasjon.



Figur 9. Pasienter med MCI grunnet AD: Time to Worsening av CDR-SB Score fram til 18 måneder – Clarity AD Core, indisert populasjon.



Figur 10 Pasienter med mild AD: Time to Worsening av CDR-SB Score fram til 18 måneder – Clarity AD Core, indisert populasjon.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Eisai bruker overganger i lecanemab-armen fra Clarity AD Core med «last observation carried forward» til å beregne månedlige overgangssannsynligheter fra MCI og mild AD de første 18 månedene i modellen. For å beregne overgangssannsynligheter fra moderat og alvorlig AD de første 18 månedene, og mellom alle stadier etter 18 måneder, har Eisai anvendt hasardratioer (HR) fra Clarity AD Core på overgangssannsynlighetene som er estimert for SoC-armen basert på Potashman insident populasjon. Eisai antar forskjellig HR ved MCI og mild AD, basert på data fra Clarity AD Core. Ved moderat AD har Eisai antatt samme HR som ved mild AD (Tabell 57 og Tabell 58 i appendiks 6)

### DMPs vurdering

DMP har tidligere beskrevet at de estimerte overgangssannsynlighetene for SOC armen fra Clarity AD Core i Eisais grunnanalyse ikke kan aksepteres, se Kap. 3.6.2.1. De samme innvendingene gjelder for Eisais estimering av overgangssannsynligheter i lecanemab-armen. I tillegg er det ytterligere problematisk med «last observation carried forward» for lecanemab-armen, da vi forventer at missing data fra lecanemab armen er relatert til uønskede hendelser, se Kapittel 3.6.3. Høyere andel manglende observasjoner ved måned 18, leder til lavere estimert sannsynlighet for progresjon. DMP mener Eisai metodikk vil føre til betydelig feilestimering av sykdomsprogresjon og behandlingseffekt.

Hvor stor endring i CDR-SB som kreves for å kvalifisere som en hendelse vil påvirke hendelsesfrekvensen, formen på overlevelseskurven og den estimerte hasard ratioen (se EPAR s.246 [16]). Man kan ut ifra grafene (Figur 8, Figur 9, Figur 10) få inntrykk av at pasienter med Mild AD har en tregere sykdomsprogresjon enn pasienter med MCI (lavere hendelsesrate), men dette er ikke plausibelt ved et akselererende forløp og skyldes her grenseverdbias (ENG. threshold bias). Den større relative behandlingseffekten ved mild AD, sammenlignet med MCI, kan potensielt skyldes at pasienter får tilstrekkelig behandlingseksponering før utviklingen av CDR-SB kvalifiserer som en hendelse, da MCI pasienter i snitt er nær en overgang til Mild AD ved baseline. Ved tid-til-hendelse-analyser mister man informasjon om pasientene etter de har hatt en hendelse og analysen sier ingenting om disse pasientenes videre progresjon. Grunnet de overnevnte momentene, samt brede og overlappende konfidensintervall, antar ikke DMP en forskjell i relativ effekt (HR) av behandling med lecanemab ved forskjellig baseline helsestadium, og legger til grunn HR = 0,698 i den indiserte totalpopulasjonen i Clarity AD Core.

I tidligere kapittel har vi beskrevet hvordan vi har endret den underliggende overgangsmatrisen fra Potashman. Vi legger til en behandlingseffekt (HR: 0,698 fra Clarity AD) på sannsynligheter for overgang til neste stadium ( $1 - (1 - p_{prog})^{HR}$ ), men ikke en direkte effekt på overgang til død. Modellering av mortalitet er omtalt i kapittel 3.6.2.6.

Tabell 18.Overgangssannsynligheter for lecanemab i DMPs hovedanalyse, første 18 måneder

| Lecanemab - HR 0,698 anvendt på AD overganger de første 18 månedene |                |          |            |             |       |
|---|----------------|----------|------------|-------------|-------|
| Fra ↓ / Til →   | MCI grunnet AD | Mild AD  | Moderat AD | Alvorlig AD | Død   |
| MCI   | residual       | 2,5 %    | -          | -           | 0,0 % |
| Mild  |                | residual | 2,7 %      | -           | 0,3 % |
| Moderat   | -              | -        | residual   | 3,6 %*      | 1,8 % |
| Alvorlig  | -              | -        | -          | residual    | 4,1 % |

\* Ingen behandlingseffekt på overganger fra moderat AD, ettersom pasienter antas å avslutte behandling ved overgang til moderat AD.

Residual er 100% minus summen av radens verdier.

#### **DMPs konklusjon om relativ effekt 0-18 måneder**

DMP aksepterer ikke Eisai sin modellering av relativ effekt mellom måned 0 – 18. DMP legger til grunn behandlingseffekten observert i Clarity AD Core (0-18 måneder), i form av hasardratio (HR) for tid til forverring, og anvender denne på det naturlige sykdomsforløpet informert av NACC/Potashman. DMP anvender HR for totalpopulasjon i Clarity AD Core, og differensierer ikke HR for sykdomsstadium.

#### **3.6.2.3 Relativ effekt etter 18 måneder**

I Eisai sin grunnanalyse legges effektresultater (HR) fra Clarity AD (0-18 måneder) til grunn ved estimering av relativ effekt også utover 18 måneder. Data fra Clarity AD OLE (18-48 måneder) er ikke benyttet i Eisais analyse, hverken direkte eller indirekte. DMP vurderer her rimeligheten av Eisais grunnanalyse utfra det samlede evidensgrunnlaget for langtidseffekt. Vurderingen av langtidsdata er viktig for DMPs modellering av langtidseffekt.

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Ved siste datakutt for Clarity AD (31.03.2025) var pasientene, med mindre de hadde avsluttet studiebehandlingen, fulgt i ytterligere 30 måneder. Samlet oppfølgingstid i Clarity AD Core og OLE var dermed 48 måneder.

#### Clarity AD OLE

Det finnes ikke kontrollerte langtidsdata for lecanemab utover 18 måneder. Pasienter som hadde startet behandling med lecanemab i Clarity AD Core fikk fortsette behandlingen i OLE, mens pasienter som hadde startet på placebo fikk mulighet til å starte behandling med lecanemab i OLE.

Figur 11 viser den gjennomsnittlige utviklingen i CDR-SB over 48 måneder for pasienter som startet behandling med lecanemab ved måned 0 / «tidlig start», og ved måned 18 / «forsinket start». Pasienter med forsinket start har i løpet av perioden 0-48 måneder opplevd en samlet endring på om lag ■■■ poeng. Dette samsvarer med den samlede endringen for pasienter som startet behandlingen ved måned 0 (om lag ■■■ poeng).



Figur 11. Gjennomsnittlig endring CDR-SB over 48 måneder. Kilde Eisai (gjenskapt fra innsendt dokumentasjon).

### Innsendt helseøkonomisk modell

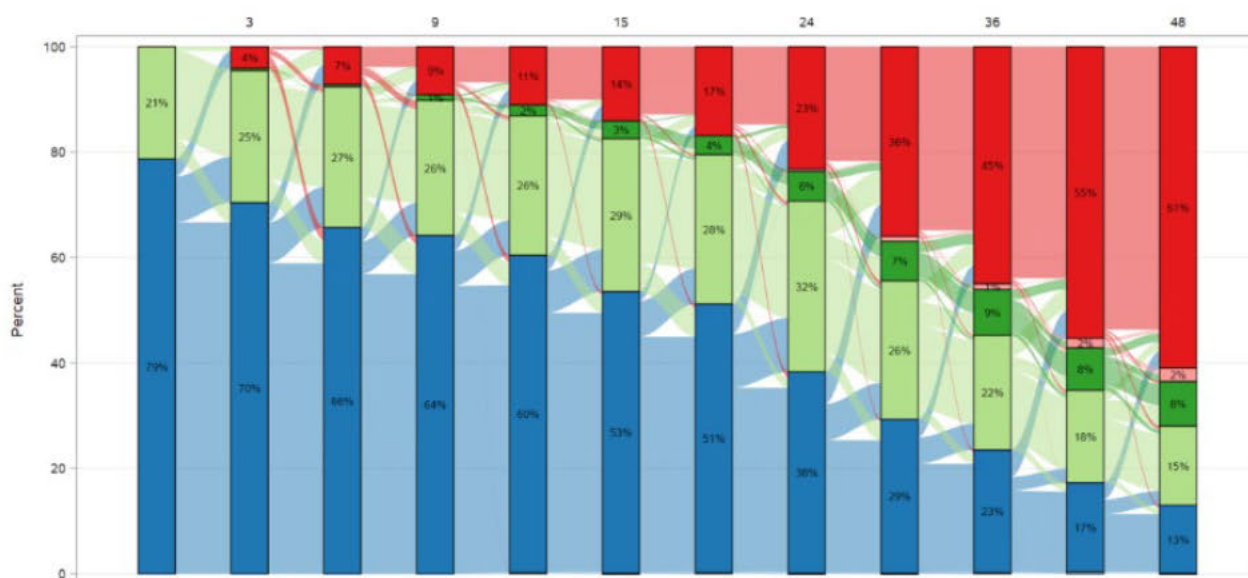
Eisai antar at lecanemab gir ytterligere mereffekt etter 18 måneder. Eisai bruker, som tidligere beskrevet, overgangssannsynligheter basert på Potashman for å modellere sykdomsprogresjon for SoC etter 18 måneder. For å modellere progresjon hos pasienter behandlet med lecanemab anvender Eisai hasard ratioen fra tid-til-forverring analysen på alle progressive overganger. Eisai antar at lecanemab ikke vil ha effekt på sannsynligheten for regressive overganger (Tabell 59 i appendiks 6).

### DMPs vurdering

DMP vurderer at konvergerende CDR-SB skår mellom pasienter som startet behandling med lecanemab tidlig (early start) og sent (late start) indikerer at den observerte effekten primært er en midlertidig nedbremsing av klinisk forverring, snarere enn en vedvarende modifikasjon av underliggende sykdomsprogresjon (vist i Figur 11). Dersom en vedvarende sykdomsmodifiserende effekt hadde vært til stede, ville tidlig behandling ha gitt en vedvarende separasjon mellom gruppene, snarere enn konvergens over tid slik som observert. DMP vurderer at konvergens er forenlig med en tidsbegrenset additiv behandlingseffekt. DMP kan imidlertid ikke utelukke at konvergensen skyldes skalaeffekter, informativt/selektivt frafall, eller andre uobserverte effekter. DMP vurderer altså at de kliniske dataene tyder på at behandling med lecanemab på gruppenivå har en initialt bremsende effekt på tapet av kognitiv og ADL-funksjon. At CDR-SB kurvene separeres tidlig indikerer at effekten kommer relativt raskt etter behandlingsstart. DMP legger derfor ikke til grunn en ytterligere mereffekt over tid, og antar dermed heller ikke kostnader for lecanemab behandling etter 18 måneder i den helseøkonomiske modellen.

Stort pasientfracfall, hvor relativt friskere pasienter informerer langtidseffekt for lecanemab, bidrar også til usikkerhet. Det var kun █% av pasientene (██████) som fremdeles sto på behandling i Clarity AD OLE og som informerer «tidlig start» armen ved måned 48. Alle analyser av langtidsdata må tolkes med stor

varsomhet da antagelsene / forutsetningene som ligger til grunn for analysen trolig ikke holder, spesielt ved senere oppfølgingstidspunkt. MMRM-analysene for lecanemab forutsetter missing-at-random (MAR), noe som ser ut til å ikke være tilfellet (se Figur 12). Pasienter med høyere CDR-SB skår har betydelig høyere sannsynlighet for å forsvinne fra datagrunnlaget og det er ved senere oppfølgingstidspunkt svært høyt frafall. Samlet sett gjør dette at kohorten som informerer analysen i økende grad over tid består av pasienter som var friskere ved baseline enn gjennomsnittet, og/eller som har en langsommere sykdomsutvikling. Dette vil flate ut kurven selv om sykdomsutviklingen er progressivt akselererende og kan gi et misvisende bilde av forventet sykdomsutvikling over tid. CDR-SB som skåringsverktøy har et tak på 18 poeng, som også vil bidra til en utflatende kurve, til tross for fortsatt akselererende patologisk utvikling og sykdom. I appendiks 2 presenteres resultatet av en simulering som viser en utflatende kurve når «missing-at-random» antas når dette ikke er tilfellet.



Figur 12. Pasientflyt i lecanemab-armen av Clarity AD OLE (indisert populasjon), blå = MCI, lys grønn = mild AD, mørk grønn = moderat AD, rosa = alvorlig AD, rød = manglende data. Kilde Eisai

DMP vurderer at divergering av kumulativ andel pasienter med hendelse (Figur 8, Figur 9, Figur 10) over tid, ikke er bevis for vedvarende mereffekt av fortsatt behandling med lecanemab etter 18 måneder. Forskjellen som oppnås i starten av behandlingsforløpet vil holde kurvene fra hverandre selv i fravær av fortsatt mereffekt av behandling.

Medisinske fageksperter bekrefter at det finnes en del pasienter med MCI som ikke vil ha særlig endring i kognitiv funksjon over en to-årsperiode. Det er blant annet viktig hvilket tau-nivå pasientene har. En del pasienter progredierer altså sakte ved naturlig forløp, og det er rimelig å anta at flere av disse informerer langtidseffekt for lecanemab armen. For den fasen av studien som ikke er placebokontrollert er det da vanskelig å vurdere hvilken effekt lecanemab har.

#### DMPs konklusjon om framskrivning av relativ effekt etter 18 måneder

DMP mener at det ikke er grunnlag i kliniske data for å anta at det vil være betydningsfulle kliniske konsekvenser av å fortsette behandling med lecanemab utover 18 måneder, gitt at det ikke ser ut til å være en vedvarende sykdomsmodifikasjon for pasienter ved 18 måneders behandling. I motsetning til Eisai anvender DMP derfor HR for behandlingseffekt av lecanemab på sykdomsutviklingen kun de første 18 månedene i den helseøkonomiske analysen. I løpet av de første 18 månedene etableres det en forskjell mellom behandlingsarmene, men videre utvikling følger overgangssannsynlighetene for SoC i begge armer

uavhengig av om pasienter fortsetter på behandling eller ikke. DMP antar ikke behandlingstkostnader for lecanemab etter 18 måneder.

Vurderingene av at behandlingseffekten begrenser seg til om lag 18 måneder er avgjørende for vurderingen av kostnadseffektivitet.

DMP vurderer at det ikke er holdepunkter for å anta at behandlingseffekten vil være større dersom behandlingen starter tidligere i sykdomsforløpet enn hva som var tilfelle i Clarity AD.

Det er ikke planlagt nye studier for lecanemab som kan belyse relativ langtidseffekt eller om behandlingen kan utsette behovet for mer praktisk hjelp/forlenge tiden pasienten er selvstendig.

### 3.6.2.4 Sammenligning av langtidsdata – Clarity AD vs. ADNI

Både i EPAR og i artikler Eisai har publisert i ettertid [37] gjøres det sammenligninger av oppfølgingsdataene (OLE) og naturlig forløp. DMP har vurdert hvorvidt denne sammenligningen er egnet til å validere antagelser om langtidseffekt av lecanemab i Eisais grunnanalyse.

Effektdata fra Clarity AD er sammenlignet med ADNI (databasen Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) bl.a. i en publikasjon fra van Dyck et al (2025) [37]. Data fra Clarity AD og ADNI-kohorten er altså sammenlignet indirekte, og ikke direkte i samme studie. ADNI-kohorten er i sammenligningen inkludert som eksterne, ikke-randomiserte data. ADNI studien målte, i likhet med Clarity AD (hvor dette var det primære endepunktet) endring av kognitiv og ADL funksjon over tid på verktøyet CDR-SB.

ADNI er et forskningsinitiativ som har samlet og fortsatt samler data fra over 60 kliniske studiesteder bl.a. i USA og Canada, og måler progresjon ved normal aldring, MCI og AD med AD biomarkører, MRI og PET, kliniske målinger av funksjon (inkludert CDR-SB), samt vurdering av hjernestrukturer. Det er gjort flere ADNI studier. Fra disse er det samlet mye bakgrunnsinformasjon om pasientene, og data fra individuelle pasienter (IPD) er tilgjengelige.

EPAR og studierapport for Clarity AD beskriver at ADNI studiene var benyttet da Clarity AD studien ble designet. Det ble også valgt ut en *a priori* ADNI-kohort (N=436) som matchet inklusjonskriteriene i Clarity AD, det vil si at pasientene hadde [16]:

1. MCI med en global CDR score på 0,5 og en score på hukommelsesdomenet på  $\geq 0,5$ , eller AD med en global CDR score på 0,5 eller 1,0 og en score på hukommelsesdomenet på  $\geq 0,5$
2. Proporsjon av MCI (60 %) og mild demens (40 %) (klassifisert etter CDR-SB score)
3. Baseline MMSE  $\geq 22$
4. Amyloid positivitet målt ved amyloid PET eller total tau/A $\beta$  i CSF

I etterkant ble homozygote bærere av ApoE  $\epsilon 4$  ekskludert (ikke omfattet av lecanemabs markedsføringstillatelse), slik at ADNI-kohorten består av 346 unike pasienter. Utover dette var ikke pasientkarakteristika matchet. Propensity score metodikk var ikke benyttet til tross for at IPD er tilgjengelig for både Clarity AD og ADNI-kohorten, og man har da en naiv sammenligning av pasientnivådata. Eisai har kommentert at de selv ikke syntes det var nødvendig med slik metodikk ettersom de vurderer at populasjonene hadde lignende demografisk informasjon, og at det var lignende klinisk progresjon på CDR-SB skalaen hos placebo gruppen i Clarity AD og ADNI-kohorten (visuelt samsvar).

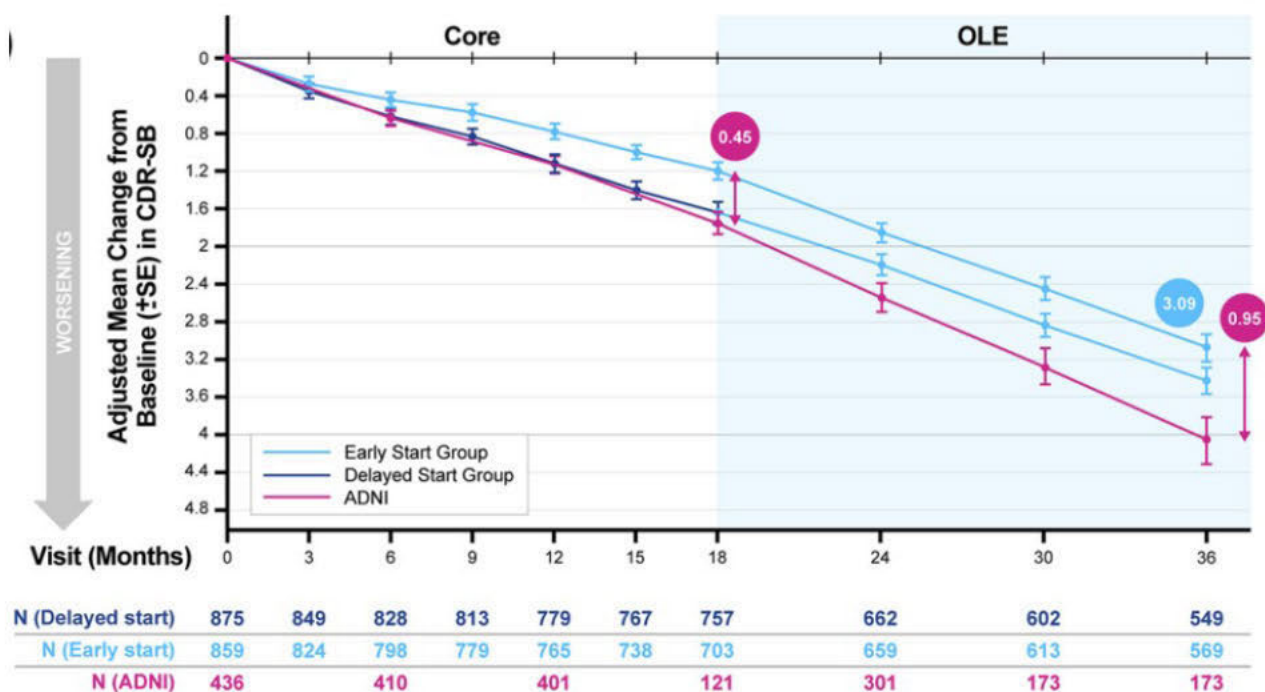
De 346 pasientene i kohorten er hentet fra tre ulike ADNI studier. ADNI-1 fulgte pasienter prospektivt mellom 2004-2010, ADNI-2 mellom 2011-2016 og ADNI-3 mellom 2016-2022.

Tabell 19. ADNI kohort matchet for utvalgte inklusjonskriterier i Clarity AD, populasjon uten homozygote bærere, N=346. Kilde Eisai

|        | <i>a priori</i> ADNI kohort (N=346) |
|--------|-------------------------------------|
| ADNI-1 | ██████████                          |
| ADNI-2 | ██████████                          |
| ADNI-3 | ██████████                          |

Hver av ADNI-studiene varte i fem år, men CDR-SB (det primære endepunktet i Clarity AD og som man sammenligner score for i ADNI og Clarity AD) ble ikke målt like lenge for pasientene med MCI og mild AD. ██████████ er inkludert for Eisais ADNI-kohort.

Eisai har i publiserte sammenligninger av Clarity AD og ADNI (NB: populasjonen som inkluderer homozygote bærere, N=436), tegnet ADNI-kurven inn sammen med resultatene fra Clarity AD [37]. DMP har i tillegg mottatt tilsvarende figur for den aktuelle populasjonen (ekskludert homozygote bærere, N=346 for ADNI) med en oppfølgingstid på 48 måneder (denne gjengis ikke her etter ønske fra Eisai). I figurene hvor ADNI-kohorten er tegnet inn sammen med Clarity AD legger Eisai stor vekt på at det visuelle overlappet mellom placebo-kurven og ADNI-kurven, indikerer at ADNI-kohorten er representativ for placeboarmen og dermed viser hvilken utvikling disse pasientene ville ha hatt dersom de hadde blitt fulgt lengre enn 18 måneder.



Figur 13. Endring av CDR-SB per tid regnet fra baseline i Clarity AD og hvor screening verdi er satt som proxy for baseline for ADNI kohorten. NB: Publisert figur med populasjon som inkluderer homozygote bærere (for ADNI N=436) [37].

## DMP har følgende innvendinger til sammenligningen:

### 1. I alle de tre ADNI-studiene ble CDR-SB målt ved screening og ikke ved baseline.

Protokollene til ADNI-studiene angir at screening for CDR-SB var planlagt en måned før baseline i de tre studiene [38-40]. Faktisk tid var lengre, om lag 1,5 måneder gjennomsnittlig (kilde Eisai).

I figuren over, er imidlertid CDR-SB ved screening satt som proxy for baselinemåling for ADNI-kohorten, mens endring i CDR-SB i Clarity AD er målt fra baseline. DMP vurderer at det er endring i løpet av kronologisk tid som er relevant i denne sammenhengen, og dette tilsier at den rosa ADNI-kurven i Figur 13 skal forskyves med om lag 1,5 måneder mot høyre.

### 2. CDR-SB ved måned 18 er kun informert av pasienter med MCI fra ADNI-1 studien

Ved måned 12 informerer pasienter med både MCI og mild AD ved inklusjon fra alle de tre ADNI-studiene CDR-SB-målingen. Protokollene til ADNI studiene angir imidlertid at det kun var planlagt måling ved måned 18 hos pasienter med MCI fra ADNI-1 studien [38-40], og data fra Eisai (Appendiks 1) viser at dette også var tilfelle for ADNI pasientene som informerer analysene. Samtidig består populasjonen fra Clarity AD av pasienter med både MCI og mild AD ved inklusjon. Dette tilsier at ADNI pasientene ved måned 18 ikke er representative for Clarity AD pasientene ved samme tidspunkt.

### 3. Målinger etter 24 måneder er kun informert av MCI pasienter

Ved måned 24 informerer pasienter med både MCI og mild AD ved inklusjon fra alle de tre ADNI studiene CDR-SB-målingen. Protokollene til ADNI-studiene angir imidlertid at det etter måned 24 kun var planlagt måling hos pasienter med MCI ved inklusjon fra de tre studiene [38-40]. Ved år 3 og 4 var det henholdsvis [REDACTED] pasienter inkludert med mild AD fra ADNI-1 som informerte analysen. Ingen pasienter inkludert med mild AD i ADNI -2 eller ADNI-3 ble fulgt lengre enn 2 år. I praksis var det altså bare pasienter med MCI som informerte ADNI kohorten etter år 2. Samtidig består populasjonen fra Clarity AD også her av pasienter med både MCI og mild AD ved inklusjon. Dette tilsier at ADNI pasientene etter måned 24 ikke er representative for Clarity AD pasientene ved samme tidspunkt.

### 4. Demografiske forskjeller for inkluderte pasienter

For den fulle ADNI-kohorten (N=346) var gjennomsnittlig CDR-SB score ved screening [REDACTED], mens gjennomsnittlig score ved baseline i Clarity AD (N=[REDACTED]) var [REDACTED]. For MCI pasientene i ADNI (som alene informerer mange av målepunktene) var gjennomsnittlig CDR-SB score ved screening [REDACTED]. Gjennomsnittlig alder i ADNI var rundt [REDACTED] år for både den fulle populasjonen og pasientene med kun MCI, mens den var 71,8 år i Clarity AD. Dette er relevante prognostiske og effektmodifiserende forskjeller, som man kan forvente har betydning for videre utvikling av sykdommen og dermed også den naive indirekte sammenligningen. DMP vurderer at propensity score justering kunne ha bedret matching mellom populasjonene, men at dette ikke ville ha bedret andre svakheter ved analysen.

Andelen kvinner var også forskjellig (41 % vs. [REDACTED] %). Mens Clarity AD hadde pasienter fra 23 % europeiske sentre [16], var det ikke inkludert europeiske pasienter i ADNI, som kun inkluderte nord-amerikanske pasienter. Som senere presenteres i forest plot (Figur 20, kapittel 3.6.2.9), ser det ut til å være regionale forskjeller i hvordan pasientene scores på CDR-SB, noe som også kan påvirke sammenligningen mellom Clarity AD og ADNI.

Figuren under viser en bimodal fordeling av CDR-SB ved screening i ADNI-kohorten (gul), mens CDR-SB er tilnærmet normalfordelt i Clarity AD Core (blå).



Figur 14. Fordeling per CDR-SB score i ADNI (gul) og Clarity AD (blå).

Tabell 52 og Tabell 53 i appendiks 1 angir screening/baseline karakteristika for aktuell populasjon i Clarity AD og ulike grupper fra ADNI-kohorten, bl.a. fordelt på MCI eller mild AD ved inklusjon.

### 5. Manglende data

Som tidligere beskrevet har langtidsdata for Clarity AD OLE stor grad av «non-random missingness», som kan ha stor innflytelse på formen CDR-SB kurven tar over tid. Dersom det er forskjeller i de underliggende strukturene for hvorfor pasienter forsvinner fra de forskjellige studiene, kan dette påvirke resultatene tilstrekkelig til at vi ikke kan stole på sammenligningen.

#### DMPs vurdering av sammenligningen med ADNI:

I sum vurderer DMP at sammenligningen med ADNI er beheftet med skjevhet av ukjent størrelse, og DMP har ikke tillitt til resultatene fra den. DMP vurderer at sammenligningen mot ADNI ikke kan vektlegges i modelleringen av langtidseffekt i den helseøkonomiske analysen. Medisinske fageksperter oppgir at DMPs kritikk virker rimelig.

#### 3.6.2.5 Relativ effekt etter avsluttet behandling

##### Innsendt dokumentasjon

Ettersom pasienter som avsluttet behandling kun var påkrevd ett oppfølgingsbesøk etter avsluttet behandling i Clarity AD, kan ikke denne studien brukes for å si noe om hvordan pasientenes sykdom utviklet seg videre.

I innsendt dokumentasjon hevder Eisai likevel at det er en forventet vedvarende effekt av behandling selv etter avsluttet behandling, basert på en teori om plakkfjerning og tiden det tar for plakk å reakkumulere etter det er fjernet. Eisai antar en reakkumulering av plakk med 2,6 centiloider per år og viser til at pasienter med plakknivå under 50 centiloider ikke har signifikant sykdomsutvikling (kilde: «data on file»). Gitt denne raten, burde det ta om lag 11 år før plakknivået overstiger 50 centiloider<sup>11</sup>.

Eisai har ikke sendt inn resultater fra studie 201 som en del av sitt dokumentasjonsgrunnlag.

<sup>11</sup> Eisai har i andre publikasjoner hevdet at behandlingsavslutning, kan føre til hurtig reakkumulering av amyloide protofibriler og tau pathologi, og at fortsatt behandling derfor er viktig. Cao Y, Willis BA, Sachdev P, et al. Neuro-dynamic quantitative systemspharmacology (Qsp) model supports continued lecanemab treatment with maintenance dosing for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2025;20(Suppl 6):e092093.

### Innsendt helseøkonomisk modell

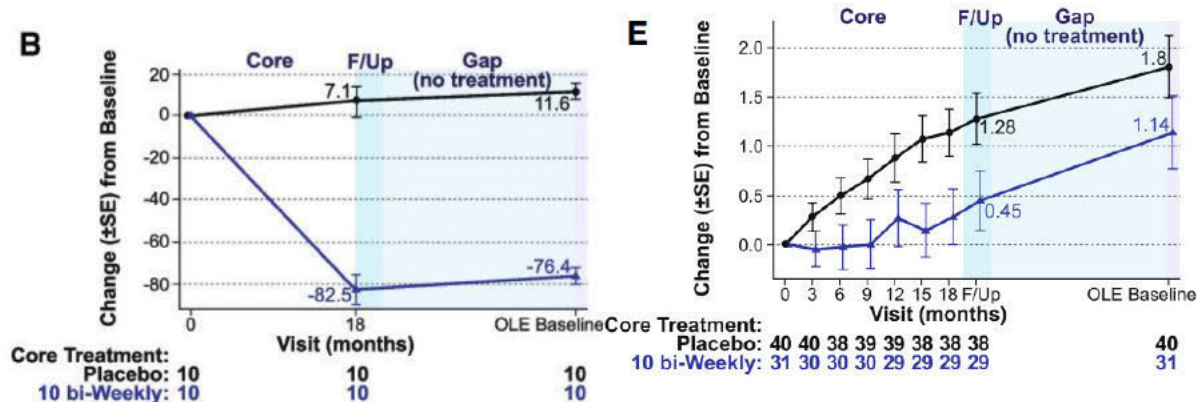
I den innsendte modellen har Eisai lagt inn to predefinerte alternativer for vedvarende behandlingseffekt, hvorav de mener at pasienter bevarer ■ % (grunnanalyse) eller ■ % (scenario) av behandlingseffekten etter avsluttet behandling og ut pasientens levetid. Dette er implementert i modellen som et vektet gjennomsnitt av overgangssannsynligheter for lecanemab og SoC. De innsendte verdiene for vedvarende behandlingseffekt er arbitrære og kommer ikke fra noen form for utregning, eller forankring i kliniske data.

### DMPs vurdering

Muir et al regner en verdi < 10 centiloider som fravær av patologisk plakk, og verdier mellom 10 og 30 centiloider som «intermediære» med økt risiko for sykdomsprogresjon, mens verdier > 30 centiloider tilsvarer patologiske nivåer [41]. Navitsky et al definerer at en verdi < 24,1 centiloider som fravær av eller minimalt med plakk [42]. Det ser altså ut til at flere definisjoner for fravær av patologisk plakk er i bruk, men samtlige er lavere enn de 50 centiloidene Eisai referer til over.

«Studie 201» var dosefinnende og hadde et lignende design som Clarity AD. Det var imidlertid en gjennomsnittlig behandlingspause på 24 måneder (spenn 9-59 måneder) mellom Core og OLE hvor ingen pasienter fikk lecanemab, og «studie 201» kan til forskjell fra Clarity AD derfor informere hvorvidt forskjellen på CDR-SB skalaen og nivå av amyloid fortsetter å øke, opprettholdes eller avtar etter at behandlingen med lecanemab er avsluttet. Studien viste at effekten på reduserte amyloid nivå vedvarte etter at behandlingen med lecanemab var avsluttet, samtidig som progresjonen på CDR-SB skalaen fortsatte. Ratene for klinisk progresjon var lignende mellom de to armene i behandlingspausen. Med andre ord var den absolutte separasjonen av kurvene opprettholdt også etter 18 måneder, men det ble ikke vist noen økende additiv nytte/effektforskjell i lecanemab-armen.

Figurene under viser utvikling av PET amyloid Centiloider (venstre) og CDR-SB (høyre) under behandling (Core) og uten behandling (Gap) fra Studie 201. Studien så også på andre funksjonelle endepunkt, samt biomarkører, som alle viser samme trend.



understøtte klinisk nytte [16]. De samme trendene er observert både i fase II studien 201 og fase III studien Clarity AD.

I følge EPAR var det i utgangspunktet en hypotese om at det vil være sammenheng mellom kognitiv funksjon og amyloidbyrde, og det var forventet at blant annet pasienter med APOE-ε4 alleler ville ha størst effekt av lecanemab. I Clarity AD hadde homozygote og heterozygote bærere størst endring i amyloid PET ved måned 18, samtidig som effekten på kliniske endepunkt var størst hos ikke-bærere [16]. EMAs ekspertgruppe innen nevrologi (SAG-N), kommenterte også på at det manglet assosiasjon mellom observerte endringer i patologi og endringer i kognitiv funksjon på individnivå [16].

Reduksjonen i mengde plakk ved lecanemab behandling kan derfor ikke brukes som et surrogatendepunkt for redusert progresjonshastighet (CDR-SB), hverken før eller etter 18 måneder, og heller ikke for å eventuelt identifisere en undergrupper av pasienter som man kan forvente at har bedre effekt enn gjennomsnittet. Dette må sees i sammenheng med at AD er en kompleks sykdom hvor det skjer flere patologiske endringer utover de som er knyttet til dannelsen av beta amyloid plakk, og at det er mangelfullt kartlagt hvilke bidrag de ulike patologiske endringene samlet kan sies å ha på kognitiv funksjon.

Basert på data fra «studie 201», vurderer DMP at lecanemab ikke har noen additiv residualeffekt etter at behandlingen er avsluttet, men at effekten som ble opparbeidet under behandling, ser ut til å opprettholdes etterpå. Medisinske fageksperter støtter denne vurderingen, men påpeker at dette er vanskelig å vurdere.

DMP har fjernet den vedvarende behandlingseffekten fra den innsendte helseøkonomiske modellen og antar ingen (additiv) behandlingseffekt for pasienter som avslutter behandling i løpet av de første 18 månedene. Behandlingsfordel oppnådd på behandling opprettholdes etter avsluttet behandling.

#### DMPs konklusjon

DMP vurderer, basert på studiedata fra 201 studien, at pasienter som avslutter behandling med lecanemab, ikke har noen vedvarende behandlingseffekt, men vil ha tilsvarende sykdomsprogresjon som pasienter som ikke har fått behandling. Effekten som ble oppnådd i løpet av behandlingen vil imidlertid opprettholdes.

Vurderingen om at behandlingen ikke har noen vedvarende effekt etter avsluttet behandling er sentral for vurderingen av kostnadseffektivitet, og er en av de sentrale årsakene til at DMPs analyse skiller seg fra den innsendte analysen til Eisai.

### 3.6.2.6 Mortalitet

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Mortalitetsdata fra Clarity AD var svært umodne med 0,8 % hendelser. Input til den helseøkonomiske modellen er derfor hentet fra eksterne kilder.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Eisai har i den innsendte modellen fjernet mortalitet fra den opprinnelige sannsynlighetsmatrisen fra Potashman og reskalert sannsynlighetene. Eisai anvender deretter forskjellige hasardratioer (HR) avhengig av sykdomsstadium på den generelle befolkningens aldersspesifikke mortalitet. HR er hentet fra Crowell et al., 2023 (supplementary data) [43] og er hentet fra en modell hvor det er justert for alder, men hvor det ikke er justert for interaksjonen mellom alder og sykdomsstadium.

Tabell 20. Hasard ratioer for overgang til død i Eisais grunnanalyse.

| From ↓ to death | HR (95% CI) |
|-----------------|-------------|
|-----------------|-------------|

|               |                   |
|---------------|-------------------|
| MCI due to AD | 0.63 (0.46, 0.88) |
| Mild AD       | 2.43 (1.81, 3.26) |
| Moderate AD   | 3.77 (2.66, 5.34) |
| Severe AD     | 8.53 (5.45, 13.3) |

### DMPs vurdering

I samme artikkel (Crowell et al) som Eisai har hentet HR for mortalitet, presenteres også modeller som beskriver interaksjonen mellom alder og alvorlighet. Fra disse modellene og grafiske beskrivelser, er det tydelig at den relative risikoen for død grunnet AD er svært avhengig av alder på pasientene. Det er også beskrevet i Crowell et al at pasienter som utvikler AD i tidlig alder har en svært forhøyet relativ risiko for død sammenlignet med en frisk jevnaldrende befolkning, mens betydningen av AD for pasienter med høy alder er mye mindre. Slik det er implementert i den innsendte modellen fører dette til at unge pasienter med alvorlig AD har en urealistisk lav risiko for død, mens eldre pasienter med AD har en urealistisk forhøyet risiko for død. DMP mener at denne tilnærmingen bidrar sterkt til at pasienter tilbringer uforholdsmessig mye tid i de senere AD tilstandene i Eisai sin grunnanalyse, se kapittel 3.5.2.

Som beskrevet tidligere har DMP estimert overgangssannsynligheter fra Potashman som inkluderer død, da progresjon til verre sykdomsstadier og død er korrelerte og konkurrerende hendelser. Samtidig er det ønskelig at modellen reflekterer at den generelle dødeligheten øker med alder.

I DMPs hovedanalyse har vi implementert sannsynligheten for død fra Potashman, samtidig som vi har lagt til en aldersspesifikk bakgrunnsdødelighet. Tilnærmingen reflekterer at pasienter med avansert AD har en (svært) forhøyet absolutt risiko for død uavhengig av alder, samtidig som alder øker bakgrunnsdødeligheten i befolkningen. Tilnærmingen gjør at vi slipper å omfordele sannsynlighet for død fra de originale overgangssannsynlighetene i Potashman og potensielt introdusere bias, men samtidig vil de føre til en viss grad av dobbelttelling av dødelighet, da overgangssannsynligheter i Potashman ikke er spesifikke for død grunnet AD, men er uavhengig av årsak. Modellen gir imidlertid resultater som fremstår klinisk plausible med tanke på total overlevelse og tid tilbrakt i forskjellige helsestadier. Dette beskrives i Kapittel 3.6.2.7.

I en modell hvor helsetilstander predikerer død, og hvor behandlingen modifierer overganger mellom helsestadier, vil behandlingen også gi en indirekte effekt på dødelighet. DMPs modellering antar derfor en liten indirekte overlevelsesgevinst av behandling med lecanemab, selv om dette ikke er vist i kliniske studier.

#### DMPs konklusjon om framskrivning av dødelighet

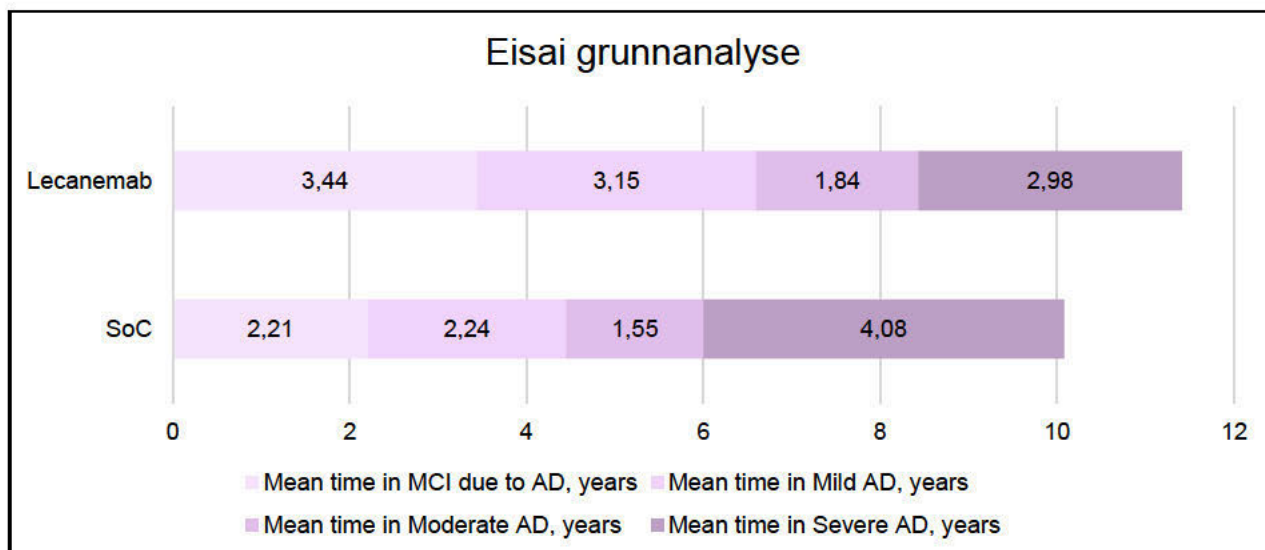
DMP godtar ikke Eisai modellering av sykdomsrelatert dødelighet, og endrer fremgangsmåte for modellering. DMPs modellering medfører en liten indirekte overlevelsesgevinst ved behandling med lecanemab, selv om dette ikke er vist i kliniske studier.

### 3.6.2.7 Resultater fra Eisais grunnanalyse og DMPs hovedanalyse – tid i ulike sykdomsstadier og behandlingseffekt

Samlede endringer DMP har gjort i pasientkarakteristika, beregning av overgangssannsynligheter mellom helsestadiene og til død, samt estimat for relativ effekt, har ført til forskjeller i resultatene mellom Eisais grunnanalyse og DMPs hovedanalyse. Resultatene fra de to analysene presenteres her.

### Eisais grunnanalyse

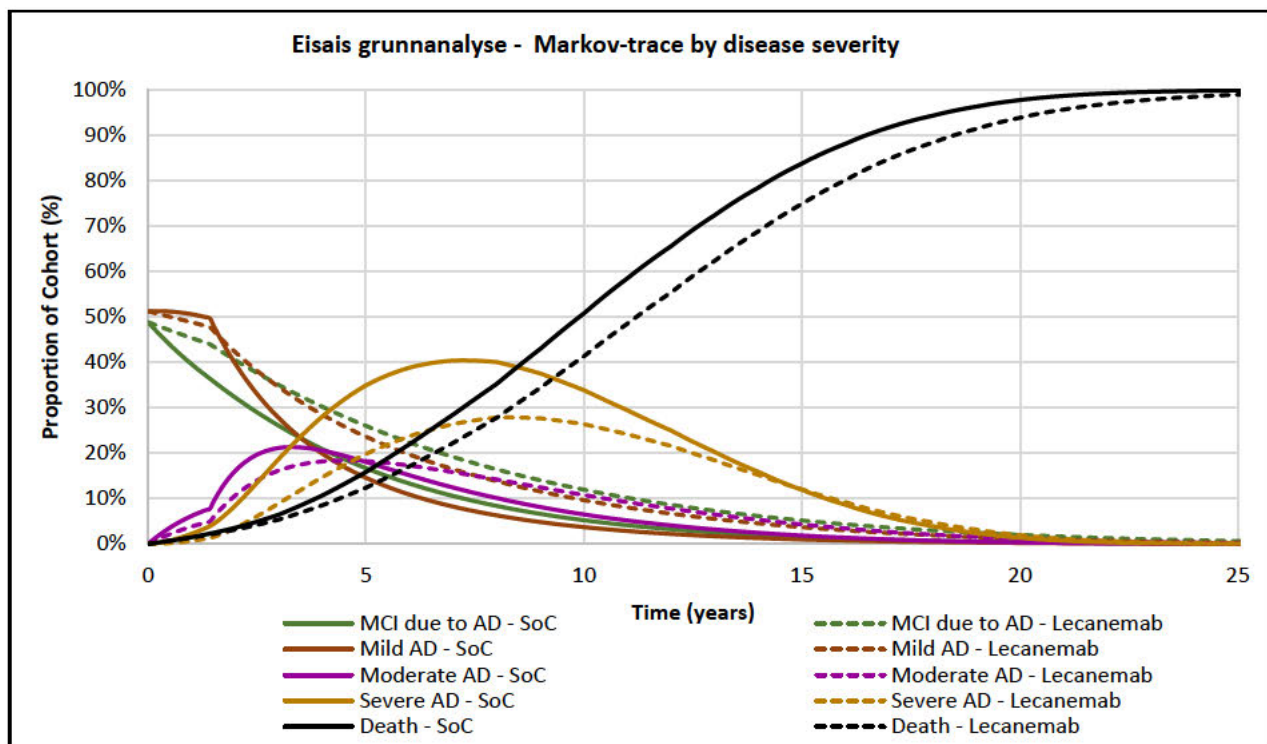
I Eisais grunnanalyse modelleres tid i de ulike sykdomsstadierne for en gjennomsnittlig populasjon som Eisai antar at var 66 år ved start (måned 0 i modellen), besto av 48,8 % / 51,2 % pasienter med MCI og mild demens, og hvor 51,5 % er kvinner. Overgangssannsynlighet de første 18 månedene er basert på data for Clarity AD (derav knekken i kurvene for MCI-AD og mild AD, Figur 16), men er ellers beregnet basert på insident populasjon fra Potashman. Eisai antar at pasienter som avslutter behandling med lecanemab bevarer ■ % av behandlingseffekten livet ut. Framskrivning av dødelighet er beskrevet i kapittelet over.



Figur 16. Resultater fra Eisais grunnanalyse, kohort aktuell for behandling med lecanemab som er gjennomsnittlig 66 år ved start, og med MCI/mild demens fordeling på 48,8 % / 51,2 %. Tid oppgitt som år.

DMP vurderer at estimert forventet gjenværende levetid ved et naturlig forløp (SoC) på 10 år, samt en varighet på alvorlig fase som er nesten tre ganger lengre enn moderat fase, fremstår som lengre enn hva man kan forvente for den aktuelle populasjon i norsk klinisk praksis (se diskusjon under).

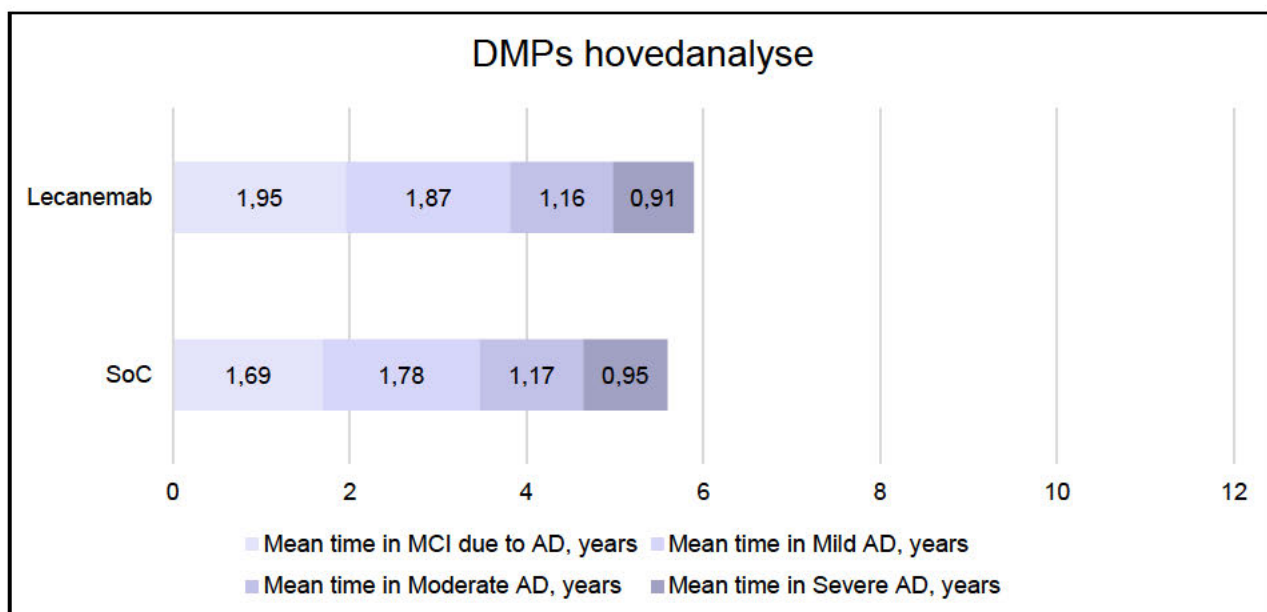
DMP vurderer også, basert på vurderingene som tidligere er presentert i rapporten, at behandlingseffekten av lecanemab er overestimert i Eisais grunnanalyse.



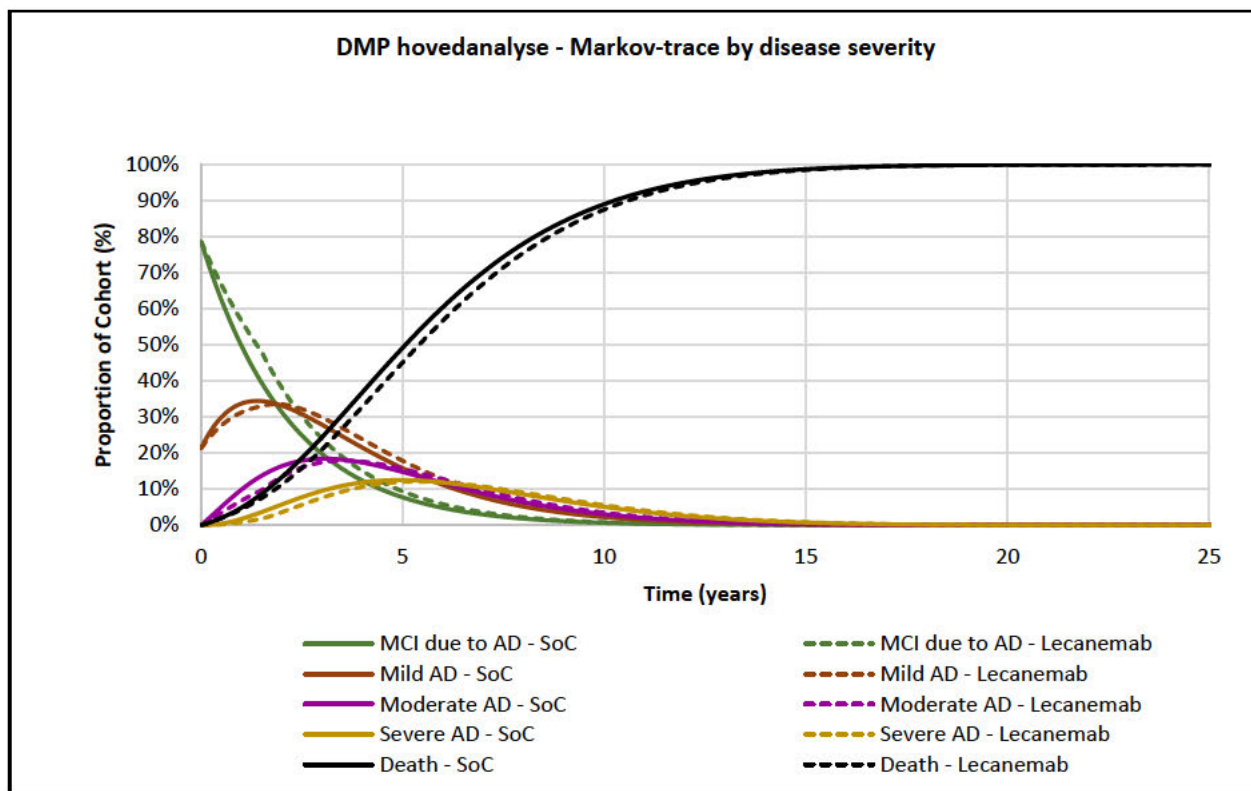
Figur 17. Markov-trace fra Eisais grunnanalyse.DMPs hovedanalyse

**DMPs hovedanalyse**

I DMPs hovedanalyse modelleres tid i de ulike sykdomsstadiene for en gjennomsnittlig populasjon på 75 år ved start (måned 0 i modellen), med fordelingen 78,6 % / 21,4 % pasienter med MCI og mild demens, og hvor 51,5 % er kvinner. Overgangssannsynlighet er beregnet basert på prevalent populasjon fra Potashman, hvor en behandlingseffekt (HR:0,698) av lecanemab er anvendt på progressive overganger de første 18 månedene.



Figur 18. Resultater fra DMPs hovedanalyse, kohort aktuell for behandling med lecanemab som er gjennomsnittlig 75 år ved start, og med MCI/mild demens fordeling på 78,6 % / 21,4 %. Tid oppgitt som år



Figur 19. Markov-trace fra DMPs hovedanalyse.

Beregninger som er gjort i Norge, basert på pasienter som er utredet for demens og kognitive symptomer i spesialisthelsetjenesten, viser at 75-åringene med demens lever i gjennomsnitt 5 til 6 år etter at de har fått diagnosen, mens yngre personer som er diagnostisert ved 65 års alder, lever i gjennomsnitt 6 til 7 år [4]. Det bemerkes at dette er beregninger for all type demens i Norge, og ikke AD særskilt. I DMPs hovedanalyse modelleres et forløp på gjennomsnittlig 5,5 år i SoC armen, for en pasientgruppe som er gjennomsnittlig 75 år ved start i modellen, og DMP vurderer at dette samsvarer godt med beregningene for norske pasienter med alle typer demens. Medisinske fagekspertene har kommentert at en gjennomsnittlig gjenværende levetid på 5,5 år for den aktuelle populasjonen (kandidater for behandling med lecanemab, gjennomsnittlig 75 år gamle) virker rimelig. Ettersom forventet levealder for en norsk populasjon med alle typer demens ikke nødvendigvis samsvarer med den mer selekterte AD populasjon aktuell for lecanemab, har DMP gjort en scenarioanalyse hvor progresjonshastighet i SoC armen varierer, se kapittel 4.1.3. Denne viser at IKER er høy både dersom progresjonen i SoC armen er langsommere eller raskere.

I DMPs hovedanalyse oppholder pasientene seg gjennomsnittlig 3 måneder lengre i MCI, og 1 måned lengre i mild AD ved behandling med lecanemab sammenlignet med SoC. Sykdomsstadiene er definert av CDR-SB score. Dette resultatet er basert på at pasienter behandlet med lecanemab gjennomsnittlig fikk utsatt en progresjon på om lag 0,6 poeng på CDR-SB skalaen med 6 måneder i Clarity AD Core [16], og dette er i DMPs hovedanalyse modellert til at pasientene oppholder seg 4 måneder lengre i tidlige sykdomsstadier av AD. DMP har modellert at pasientene ikke får ytterligere effekt ved behandling etter 18 måneder, men at behandlingsgevinsten de har opparbeidet seg (4 måneder) opprettholdes.

DMPs hovedanalyse forutsetter at en endring på CDR-SB skalaen på 0,6 poeng er reell og betydningsfull. Grunnet mistanken om funksjonell avblinding er det ikke grunn til å tro at effekten vil være større, men at den snarere kan være mindre enn hva som ble målt i Clarity AD. Dersom dette er tilfellet er det *ikke* grunn til å anta at pasientene vil oppholde seg lengre i MCI og mild demens. DMPs hovedanalyse må derfor forstås som et «best case».

En Markov-modell hvor sannsynlighet for død er avhengig av sykdomsstadium, og hvor man reduserer sannsynlighet for overgang til verre sykdomsstadier (behandlingseffekt), vil produsere resultater som tilsier økt overlevelse. I DMPs hovedanalyse modelleres det derfor at pasienter behandlet med lecanemab på gruppenivå får en overlevelsesgevinst på 3,6 måneder. Overlevelsesgevinsten er noe kortere enn behandlingsgevinsten (4 måneder) grunnet økende bakgrunns mortalitet.

Det foreligger ikke data som kan informere om hvorvidt levealder eventuelt påvirkes som følge av behandling med lecanemab i tidlige sykdomsstadier av sykdommen. DMP har sett på «demens som dødsårsak» for å vurdere om modelleringen av overlevelse er rimelig. Ifølge FHI/Dødsårsaksregisteret er det sjelden at demensrelaterte skader i hjernen er den mekanismen som gjør at døden inntreffer. Språkvansker og manglende innsikt i egen tilstand kan føre til at pasienten ikke formidler tegn og symptomer på dødelig og behandlingstrengende infeksjon eller hjertesykdom. På grunn av endret opplevelse av appetitt, redusert evne til å formidle sult og tørst, og evne til å spise, kan demenspasienter utvikle alvorlig underernæring og dehydrering. De vanligste dødsårsakene etter obduksjoner blant 200 svenske pasienter med demens, var lungebetennelse (34,3 %), hjerteinfarkt (30,4 %) og lungeemboli (15,5 %) [44]. Ifølge Dødsårsaksregisteret er det ofte knyttet usikkerhet til dødsårsaken legen har anført i dødsmeldingen [44].

DMP vurderer at det ikke foreligger holdepunkter som tilsier at pasienter som behandles med lecanemab (tidlig AD) vil dø av andre årsaker enn per i dag når de kommer til fasene moderat-til alvorlig AD. DMP vurderer at det ikke er holdepunkter for å anta at risikoen for å dø er knyttet til om pasientene tidligere har mottatt legemiddelbehandling, men heller til at den er knyttet til funksjonsnivå pasienten har i nå-tid. DMP vurderer derfor at det er rimelig at varigheten av sykdomsstadiene moderat-til alvorlig demens ikke endres som følge av tidligere mottatt behandling, med unntak av at bakgrunns mortaliteten vil bli noe høyere som følge av den initielt bremsende effekten av behandlingen. Betydningen av endret bakgrunns mortalitet er i dette tilfellet begrenset, og det estimeres at moderat AD forkortes med 5 dager, og alvorlig AD med 12 dager. DMP vurderer basert på disse estimatene at behandling med lecanemab ikke vil gi vesentlige endringer i behovet for sykehjems plasser.

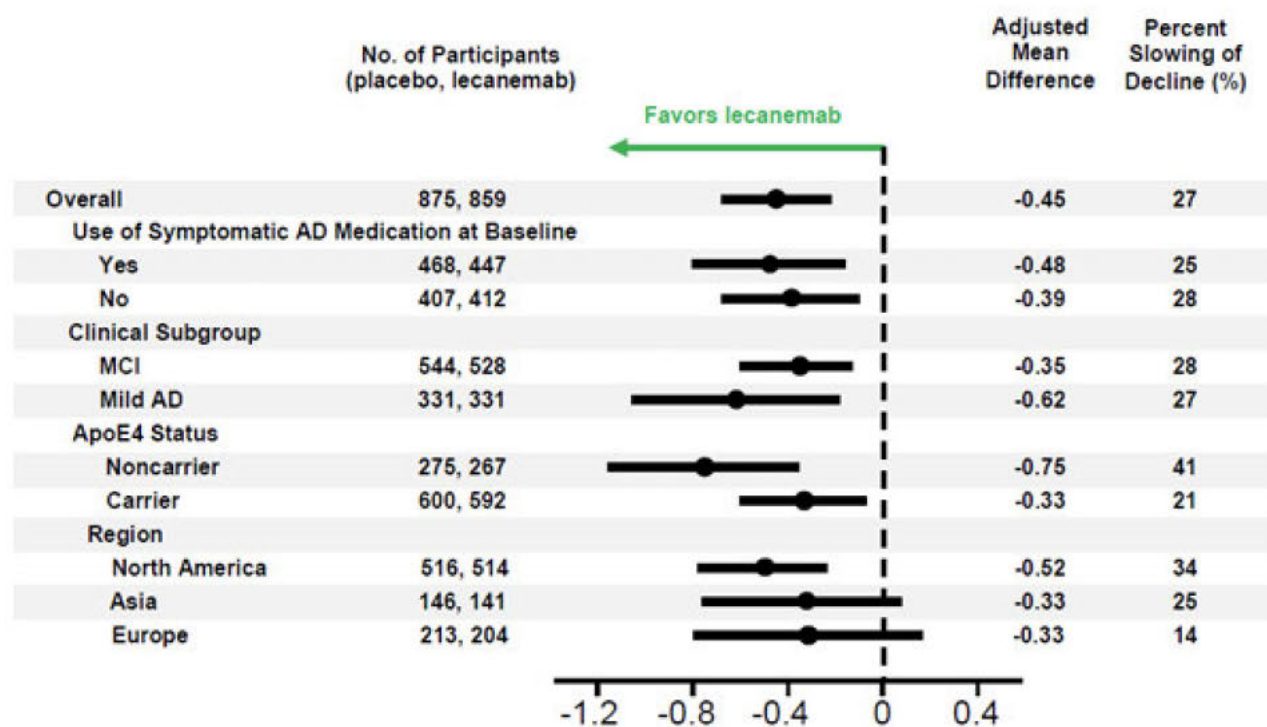
DMP har kommunisert resultatene i Figur 18 til de medisinske fagekspertene, som kommenterer at disse anses som rimelige.

### 3.6.2.8 Subgrupper

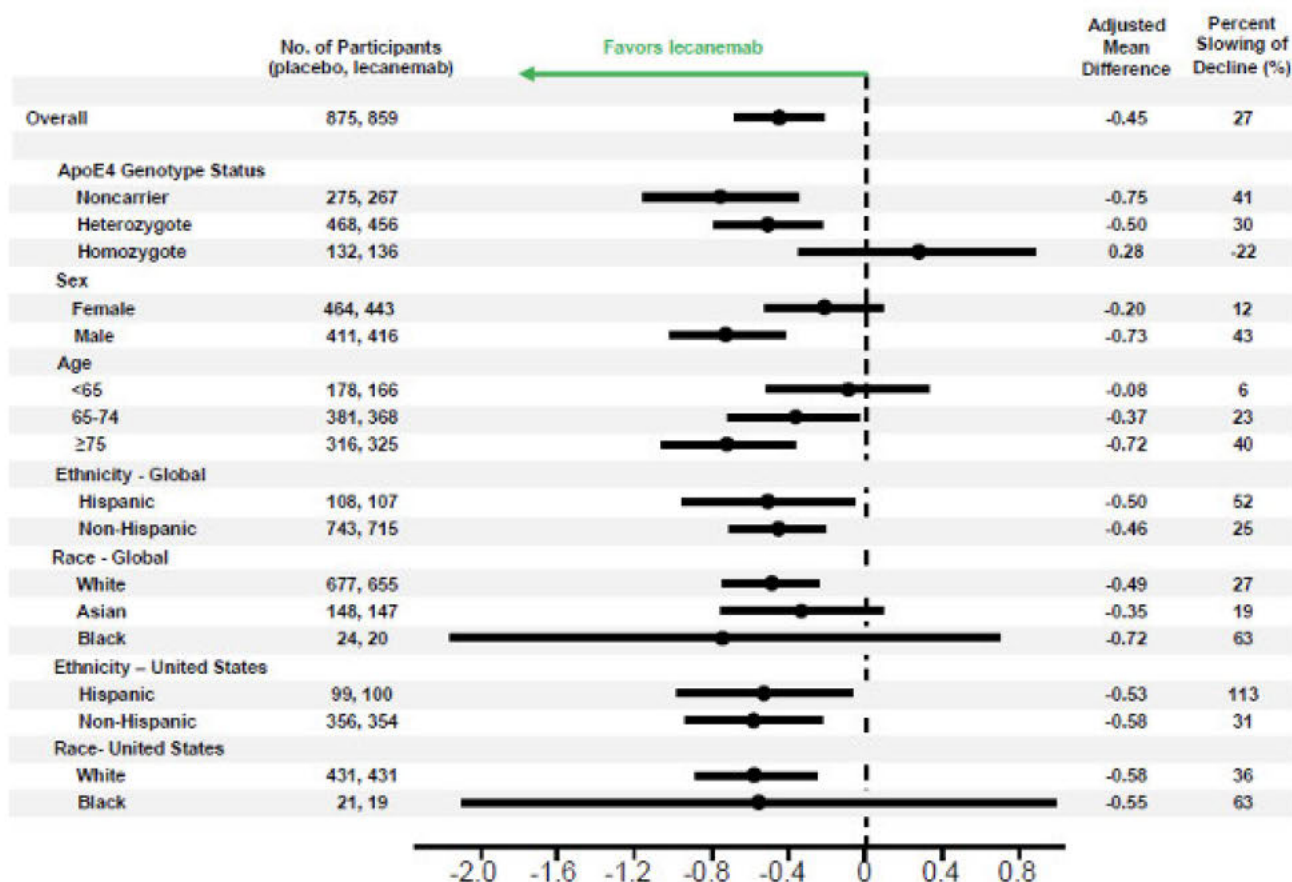
Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

### Klinisk dokumentasjon

Subgruppeanalyser av CDR-SB i Clarity AD Core er vist i figurene under. DMP har mottatt forest plot for indisert populasjon og vurdert disse. Eisai ønsker ikke at disse vises i rapporten, og DMP inkluderer derfor figurer for ITT populasjonen isteden. DMP vurderer at forest plot for ITT-populasjonene og indisert populasjon viser de samme trendene.



Figur 20. Subgruppeanalyse (stratifiseringsfaktorer) for endring i CDR-SB ved 18 måneder i Clarity AD Core (ITT populasjon [16])



Figur 21. Subgruppeanalyse (bl.a. alder og kjønn) for endring i CDR-SB ved 18 måneder i Clarity AD Core (ITT populasjon) [16].

Som beskrevet i kapittel 3.3.1 var 18,8 % av pasientene i indisert populasjon <65 år, 40,3 % mellom ≥65 år og < 75 år, og 40,9 % ≥75 år (kilde Eisai).

### DMPs vurdering

DMP vurderer at det ikke foreligger undergrupper av pasienter hvor det er mer trolig at prioriteringskriteriene kan oppfylles enn for totalpopulasjonen som er undersøkt i analysen.

Basert på relativ reduksjon av progresjonshastighet i forest plotene, kan det se ut til at eldre pasienter og menn har en bedre relativ effekt av lecanemab enn yngre pasienter og kvinner.

Medisinske fageksperter vurderer at forestplot/subgruppeanalyser tyder på at yngre pasienter (<65 år) ikke har noen effekt av betydning av behandling med lecanemab. Dette vil påvirke en eventuell anbefaling om behandling til yngre pasienter.

Fageksperterne viser til en publikasjon som diskuterer hvorvidt det man ser er reelle kjønnsforskjeller hvor menn har bedre effekt enn kvinner (Andrews et al, 2025) [47], men at det er vanskelig da å skulle forklare hvorfor det samtidig ser ut til å være en motsatt trend for donanemab når det gjelder kjønn [48].

For alvorlighetsgrad indikerer punkttestimatene at behandlingseffekten av 18 måneders behandling med lecanemab er noe større for pasienter som hadde en klinisk mild demensdiagnose ved baseline, sammenlignet med MCI. Dette kan forklares av at sykdomsutviklingen er mer langsom ved MCI enn mild AD, og at det dermed er vanskeligere å måle en forskjell i løpet av 18 måneder for førstnevnte gruppe.

DMP mener i tillegg at det er grunn til at å tro at det i klinisk praksis kanskje kan være vanskeligere å skille mellom MCI og mild demens, enn for eksempel tidlig demens og moderat demens, ettersom det er mer diffuse grenser i tidlig fase, og at eventuelle ønsker om å starte behandling også her kan tenkes å påvirke hvilken informasjon som blir formidlet eller vektlagt. DMP vurderer at det ikke er grunnlag for å etterspørre undergruppeanalyser basert på alvorlighetsgrad.

DMP bemerker utover dette at geografisk region ser ut til å være korrelert med observert effekt. Forestplottet indikerer at det var målt en bedre relativ effekt hos nordamerikanske enn europeiske pasienter. CDR-SB er et subjektivt endepunkt, og det kan tenkes at bl.a. kulturelle forskjeller for hva man vektlegger ved vurdering av funksjon påvirker resultatene. DMP har ikke bedt Eisai om en egen analyse basert på europeiske pasienter alene, delvis grunnet at pasientantallet er relativt lavt, men også fordi plottene indikerer at kostnadseffektiviteten vil være lavere hos den europeiske populasjonen, og en kvantifisering av dette fremstår ikke nødvendig i denne saken.

### 3.6.3 Uønskede medisinske hendelser

Særskilte bivirkninger ved lecanemabbehandling er symptomatiske ARIA (amyloidrelaterte bildeabnormaliteter) med hemosiderinavleiring (ARIA-H) og ødem (ARIA-E), samt større intracerebrale blødninger (ICH) > 1 cm [16]. Ødem ved ARIA-E skyldes lekkasje fra svekkede cerebrale blodårer slik at det ekstracellulære volumet i hjernen øker. ARIA-H skyldes en eller flere mikrobloodninger, eller ett eller flere områder med jernavleiring fra hemoglobin (siderose). Intracerebrale blødninger (ICH), er større enn ARIA-H og omtales også som makrobloodninger. ICH kan ha store kliniske konsekvenser [2].

Amyloid kan avleires i veggene til små og mellomstore cerebrale arterier, og er ikke kun begrenset til nerveaksoner (slik som ved Alzheimer sykdom). Cerebral amyloid angiopati (CAA) er en sykdom med avleiring av  $\beta$ -amyloid i åreveggene som fører til at blodårene svekkes, og dette er en viktig risikofaktor for og årsak til hjerneblødning (ICH) hos eldre. Hyppigheten av CAA øker med økende alder. Hendelser som er knyttet til amyloid (ARIA og ICH) sees altså ikke kun i forbindelse med anti-amyloid behandling, men også ved et naturlig aldringsforløp hos en del pasienter [49, 50]. MR-undersøkelse kan identifisere tegn på CAA, dvs. tidligere mikrobloodninger og overfladisk siderose. Risikofaktorer for ARIA er bl.a. CAA og et økende antall APOE- $\epsilon$ 4 alleler [16].

Årsaken til at man er bekymret for ARIA ved lecanemabbehandling, til tross for at pasienten selv kanskje ikke merker disse hendelsene som ofte er asymptomatiske, er at ARIA indikerer at de cerebrale blodårene er i ferd med å svekkes, noe som igjen medfører økt risiko for større og mer alvorlige hjerneblødninger (ICH) som kan være invalidiserende eller i verste fall fatale. Det har også vært observert tap av hjernevolum ved behandling med anti-amyloide legemidler. Noen forskere (Belder, et al., 2024) mener at dette trolig er pseudo-atrofi i sammenheng med at amyloid plakk fjernes og trolig ikke har en negativ langtidseffekt [51], mens andre forskere mener at det er en sammenheng mellom hjerneødem/hevelse og tap av hjernevolum, og at dette kan være et tegn på akselererende atrofi med en mulig negativ virkning på hjernen på lengre sikt [31, 52].

Ettersom lecanemab er forbundet med en økning i ARIA-hendelser forutsettes forholdsregler ved behandling. I henhold til preparatomtalen skal det innhentes en nylig utført (siste 6 måneder) MR-undersøkelse av hjernen før oppstart av behandling med lecanemab for å evaluere om det foreligger eksisterende ARIA. Behandlingen er kontraindisert ved tidligere intracerebral blødning, mer enn 4 mikrobloodninger, superfisiell siderose eller vasogent ødem, eller andre funn som tyder på cerebral amyloid angiopati (CAA). Behandling med lecanemab skal ikke igangsettes hos pasienter som får pågående antikoagulasjonsbehandling, eller hos pasienter med blødningsforstyrrelser som ikke er under tilstrekkelig kontroll. [2, 16]. Dette skal utelukke at behandling startes hos pasienter man antar vil ha en større risiko for

skade, enn nytte, av behandling. Også for den indiserte populasjonen er det risiko forbundet med behandlingen.

De neste avsnittene beskriver sikkerhetsprofil/ og -risiko hos den indiserte populasjonen, samt hvordan hendelser kan håndteres i klinisk praksis dersom de oppstår. DMP vurderer også hvor godt den helseøkonomiske modellen speiler studiedata og forventet håndtering i klinisk praksis.

### Innsendt klinisk dokumentasjon

Eisai har sendt inn sikkerhetsdata fra Clarity AD Core separat (oppfølgingstid inntil 18 måneder), samt sammenslåtte data fra Clarity AD Core og OLE (oppfølgingstid inntil 18 + 18 måneder, dvs. ikke siste datakutt fra OLE).

### Clarity AD Core

Clarity AD studien viste at pasienter behandlet med lecanemab, og som er homozygote bærere av ApoE ε4, hadde en høyere forekomst av ARIA, inkludert symptomatisk alvorlig og tilbakevendende ARIA, sammenlignet med heterozygote bærere og ikke-bærere. Lecanemab har derfor ikke markedsføringstillatelse for bruk hos homozygote bærere [2]. Sikkerhetspopulasjonen som DMP videre refererer til i metodevurderingen består av populasjonen som er dekket av markedsført indikasjon, hvor homozygote pasienter er ekskludert (N=757, lecanemab + N=764, placebo).

I den indiserte populasjonen var infusjonsrelatert reaksjon (26 %), ARIA-H (13 %), hodepine (11 %) og ARIA-E (9 %) de vanligste bivirkningene [2].

Intracerebrale blødninger (ICH) ≥ 1 cm i diameter ble rapportert hos 0,5 % (4/757) av pasientene etter behandling med lecanemab, sammenlignet med 0,1 % (1/764) av pasientene som fikk placebo [2].

Innbefattet asymptomatiske radiografiske hendelser ble ARIA (alle typer) observert hos 16,9 % (128/757) av pasientene som fikk lecanemab sammenlignet med 7,2 % (55/764) av pasientene som fikk placebo [2].

Tabell 21. ARIA og ICH hendelser i løpet av 18 måneders behandling i Clarity AD Core. Populasjon uten APOE-ε4 homozygote pasienter [2, 16]

| Hendelse       | Lecanemab 10 mg/kg IV<br>hver andre uke<br>(n = 757) | Placebo<br>(n = 764) |
|----------------|--|----------------------|
| ARIA-E         | 8,9 %  | 1,3 %                |
| Total* ARIA-H  | 12,9 %   | 6,8 %                |
| Isolert ARIA-H | 8,1 %  | 5,9 %                |
| ICH > 1 cm     | 0,5 %  | 0,3 %                |

\*Total ARIA-H inkluderer både isolerte ARIA-H og ARIA-H samtidig med ARIA-E.

Flertallet (90 %) av ARIA-E og ARIA-E i kombinasjon med ARIA-H oppsto i løpet av de 6 første behandlingsmånedene, mens isolerte ARIA-H og ICH > 1 cm oppsto i løpet av hele behandlingsperioden på 18 måneder. Majoriteten av ARIA var asymptomatiske og forbigående [16].

Preparatomtalen til lecanemab beskriver symptomer på ARIA-E og ARIA-H. Vanlige symptomer på ARIA inkluderer hodepine, og uvanlige symptomer på ARIA inkluderer forvirring, synsforandringer (dobbeltsyn,

blending, tåkesyn, redusert synsskarphet, synsnedsettelse), svimmelhet, kvalme, gangvansker og anfall [2].

Tabell 22. Symptomatiske ARIA i løpet av 18 måneders behandling i Clarity AD. Populasjon uten APOE-ε4 homozygote pasienter [2, 16]

| Hendelse                  | Lecanemab 10 mg/kg IV hver andre uke (n = 757) | Placebo (n = 764) |
|---------------------------|--|-------------------|
| Symptomatisk ARIA-E       | 1,6 %  | 0 %               |
| Symptomatisk ARIA-H       | 0,8 %  | 0,1 %             |
| Symptomatisk ARIA (total) | 2,1 %  | 0,1 %             |

Kliniske symptomer forbundet med ARIA forsvant hos 75 % (12/16) av pasientene i løpet av observasjonsperioden [2].

Alvorlige symptomer forbundet med ARIA som krevde sykehusinnleggelse, ble rapportert hos 0,4 % (3/757) av pasientene som fikk lecanemab [2].

I Clarity AD fortsatte henholdsvis 88 %, 80 % og 97 % av pasientene behandlet med lecanemab og som hadde opplevd en ARIA-E, ARIA-H samtidig med ARIA-E og isolert ARIA-H på behandlingen med eller uten doseavbrudd. Blant de som fortsatte med lecanemab opplevde henholdsvis 14 %, 36 % og 20 % tilbakefall av ARIA [2]. Samlet for alle pasienter var compliance █ % for lecanemab og █ % for placebo (kilde Eisai).

#### Seponering av behandling:

18 måneder behandling med lecanemab ble fullført av █ % (████) av pasientene, og avsluttet tidligere for 21,4 % (162/757). Tilsvarende for placebo var █ % (████) som fullførte og █ % som avsluttet før 18 måneder (kilde Eisai, Tabell 60 i appendiks 6).

#### CLARITY AD OLE

Av 595 pasienter som fullførte behandling med lecanemab i CLARITY AD Core fortsatte 578 pasienter på lecanemab 10 mg/kg IV hver andre uke i OLE. Etter 18 måneders behandling i OLE hadde en om lag like stor andel pasienter (████ %) avsluttet behandling som etter 18 måneder i Core (████ %) (kilde Eisai). Færre pasienter avsluttet behandling grunnet bivirkninger i OLE sammenlignet med Core (████ % vs. █████ %), noe som trolig reflekterer at insidensen av bivirkninger og avsluttet behandling var høyest de seks første månedene på behandling [16]. I OLE er det angitt at behandlingen ble avsluttet grunnet «pasientens valg» i større grad enn i Core (████ % vs. █████ %). Compliance under behandling med lecanemab 10 mg/kg IV hver andre uke var █████ i OLE og Core (Kilde Eisai).

Til sammen fikk █████ pasienter lecanemab i sikkerhetspopulasjonen (inkluderer alle pasienter som mottok lecanemab i studiesammenheng, og ikke kun pasienter omfattet av den markedsførte indikasjonen). Etter en oppfølgingstid på 36 måneder i Clarity AD Core og OLE var det meldt om █ behandlingsrelaterte dødsfall under behandling med lecanemab, hvorav 6 dødsfall i Core og █ i OLE fasen [53]. █ av de █ dødsfallene i OLE skjedde i «forsinket» lecanemab-armen, og █ skjedde i «tidlig» lecanemab-armen. Henholdsvis █ og █ dødsfall i OLE og Core ble vurdert av utprøver å være relatert til studiebehandlingen (lecanemab), kilde Eisai.

## Håndtering av bivirkninger i klinisk praksis

### Anbefalt håndtering av ARIA og ICH i klinisk praksis

Under behandling med lecanemab skal det ifølge preparatomtalen utføres MR-undersøkelser før den 3., 5., 7. og 14. infusjonen, altså fire ganger i løpet av de seks første månedene, for å monitorere for ARIA i perioden med størst risiko etter oppstart. Dersom pasienten opplever symptomer som tyder på ARIA (eller ICH), bør det utføres en klinisk evaluering og en ekstra MR-undersøkelse utover de fire anbefalte rutineundersøkelsene [2].

Lecanemab skal seponeres permanent hvis det oppstår ICH større enn 1 cm i diameter, og ved radiografisk eller symptomgivende alvorlig ARIA-H [2].

Ved symptomgivende mild til alvorlig, eller radiografisk moderat til alvorlig ARIA-E, og ved symptomgivende mild til moderat eller radiografisk moderat ARIA-H skal behandlingen med lecanemab avbrytes. Det bør deretter gjennomføres en oppfølgende MR-undersøkelse 2 til 4 måneder etter første funn. Når MR-undersøkelsen viser radiografisk forbedring og eventuelle symptomer er forsvunnet, kan man vurdere å gjenoppta behandlingen [2].

I henhold til preparatomtalen skal det brukes klinisk skjønn ved vurderingen av hvorvidt doseringen skal opprettholdes hos pasienter med tilbakevendende ARIA-E. Dersom pasienten har to forekomster av symptomgivende eller radiografisk moderat til alvorlig ARIA-E, skal lecanemab seponeres [2].

Behandling med lecanemab kan fortsette uten pause ved asymptomatiske, milde radiografiske ARIA-E eller ARIA-H-funn [2].

### Samtidig antitrombotisk medisinering

Bruk av antitrombotiske legemidler (acetylsalisylsyre, andre platehemmere eller antikoagulantia) var tillatt i de kliniske studiene dersom pasienten stod på en stabil dose ved baseline. Acetylsalisylsyre var mest brukt. Det ble ikke observert økt risiko for ARIA eller intracerebral blødning ved bruk av platehemmere. Intracerebrale blødninger har blitt observert hos pasienter som fikk både lecanemab og antikoagulantia, og preparatomtalen omtaler slik bruk som kontraindisert [2].

De medisinske fagekspertene påpeker at bivirkningsprofilen til lecanemab først og fremst vil kreve ressurser i helsetjenesten.

Før behandlingen igangsettes vil pasientene få informasjon om hvilke symptomer de må varsle om og i hvilke situasjoner de må ta kontakt med lege. En del av symptomene på ARIA som er listet i preparatomtalen/ pakningsvedlegget er nokså diffuse, slik som hodepine, svimmelhet og kvalme. Andre symptomer, slik som anfall, er klare. Fagekspertene antar at når pasientene får beskjed om å ta kontakt ved gitte symptomer, så vil nok pasientene i større grad «kjenne etter» om de har disse. Diffuse symptomer som hodepine og ustøhet er også relativt vanlige tilstander mange pasienter kan ha uten at det har sammenheng med legemiddelbehandlingen eller ARIA.

For pasientene kan nok både asymptomatiske og symptomatiske bivirkninger gi bekymring, både angående egen helse - hva symptomene og eventuelt påviste bildeforandringer betyr, men også om behandlingen kan fortsette. Også pasienter som ikke behandles med lecanemab eller andre antiamyloide legemidler kan ha asymptomatiske ARIA på MR-bilder, uten at dette vil bli avdekket i klinisk praksis. På grunn av rutine-monitoreringen vil pasienter på lecanemabbehandling få informasjon som kan gi bekymringer de ikke hadde hatt om de ikke ble behandlet.

Erfaringer fra USA tilsier at lecanemab er godt tolerert og at det er flest asymptomatiske bivirkninger. RWE data fra USA i en publikasjon fra AAIC<sup>13</sup> [54]) tilsier at det er omtrent samme insidens av både symptomatiske og asymptomatiske bivirkninger ved bruk i klinisk praksis som i Clarity AD.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Det er ikke antatt episodisk nyttetap ved uønskede hendelser (bivirkninger) i den helseøkonomiske modellen.

Kostnader ved monitorering for bivirkninger beskrives i kapittel 3.7.4.

### DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til lecanemab er akseptabel sett opp mot forventet nytte for pasienter som er ikke-bærere eller heterozygote bærere av ApoE ε4, gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse (MT).

CHMP (EMAs komité for humane legemidler) var imidlertid delt i sin anbefaling til EMA [16]. Den delen av komitéen som ikke anbefalte MT trakk frem at selv om de fleste pasientene med ARIA ikke hadde symptomer og selv om de fleste hendelsene var av mild til moderat alvorlighet, så hadde et signifikant antall pasienter alvorlig (0,8 %) eller symptomgivende (~2,0 %) ARIA, inkludert anfall og intracerebral blødning (ICH). Det ble uttrykt bekymring for at behandlingsrelatert ARIA og/eller ICH førte til dødsfall også i den begrensede gruppen omfattet av markedsføringstillatelsen, samtidig som risikominimerende tiltak i klinisk praksis ikke fullt ut kan forebygge at slike hendelser skjer [16]. Den delen av komitéen som ikke anbefalte MT trakk også frem at selv om ARIA-E (ødemer) ofte gikk tilbake over tid, er det mer uklart hva som er konsekvensene av gjentatte og/eller alvorlige ARIA-H (blødninger). ARIA-H er assosiert med økt risiko for nye ARIA, inkludert ICH, og de kliniske effektene kan framkomme på lengre sikt [16].

Eisai har ikke inkludert episodisk nyttetap for noen bivirkninger i den helseøkonomiske analysen. DMP vurderer at dette ikke gjenspeiler hvilke konsekvenser pasientene kan oppleve i klinisk praksis, og at modellen derfor ikke gir et balansert bilde av gunstige og ugunstige effekter ved behandling.

Hodepine, forvirring, synsforandringer, svimmelhet, kvalme, gangvansker og anfall er symptomer på de vanligste bivirkningene, ARIA. Noen av disse symptomene er ganske diffuse og vanlige hos pasientgruppen uavhengig av om de mottar behandling med lecanemab eller ikke. For noen pasienter kan nok både asymptomatiske og symptomatiske bivirkninger gi bekymring, både om egen helse og hva symptomene og eventuelle bildeforandringer betyr, men også om behandlingen kan fortsette. Denne typen bekymring eller episodisk nyttetap har ikke vært mulig å kvantifisere i den helseøkonomiske modellen, men må skjønsmessig vurderes i forhold til den forventede nytten ved behandling.

Sjeldne og mer alvorlige bivirkninger som ICH > 1 cm vil ha et kvantifiserbart nyttetap, men siden insidensen er lav, ville ikke IKER ha økt i nevneverdig grad. Denne vurderingen kan ikke nødvendigvis overføres til andre metodevurderinger.

I vurderingsrapporten fra EMA (EPAR) er betydningen av tap av hjernevolum diskutert, og publikasjonen av Belder (2024) og forklaringen om pseudoatrofi er vektlagt, samtidig som det poengteres at mekanismen bak tapt volum ikke er godt forstått [16]. Et kjennetegn ved AD er atrofi, sett som progressivt tap av cerebralt volum på MR-bilder, og ved introduksjon av sykdomsmodifiserende behandlinger var det ventet at også atrofi/tapet av cerebralt volum skulle bremses. Ved behandling med anti-amyloide immunterapier, slik som lecanemab, har man imidlertid sett et *større* tap av cerebralt volum. Belder et. al. mener at disse

<sup>13</sup> AAIC = Alzheimer's Association International Conference

funnene er kompatible med at amyloid plakk sammen med en rekke andre proteiner og dystrofiske aksoner eller dendritter og væske okkuperer volum, og at dette volumet reduseres sammen med plakket [16].

**DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser**

DMP har ikke gjort endringer i Eisais modellering av bivirkninger, men påpeker at utelatelsen av nyttetap knyttet til bivirkninger kan føre til en overvurdering av nytten av lecanemab i den helseøkonomiske analysen.

### 3.6.4 Livskvalitet

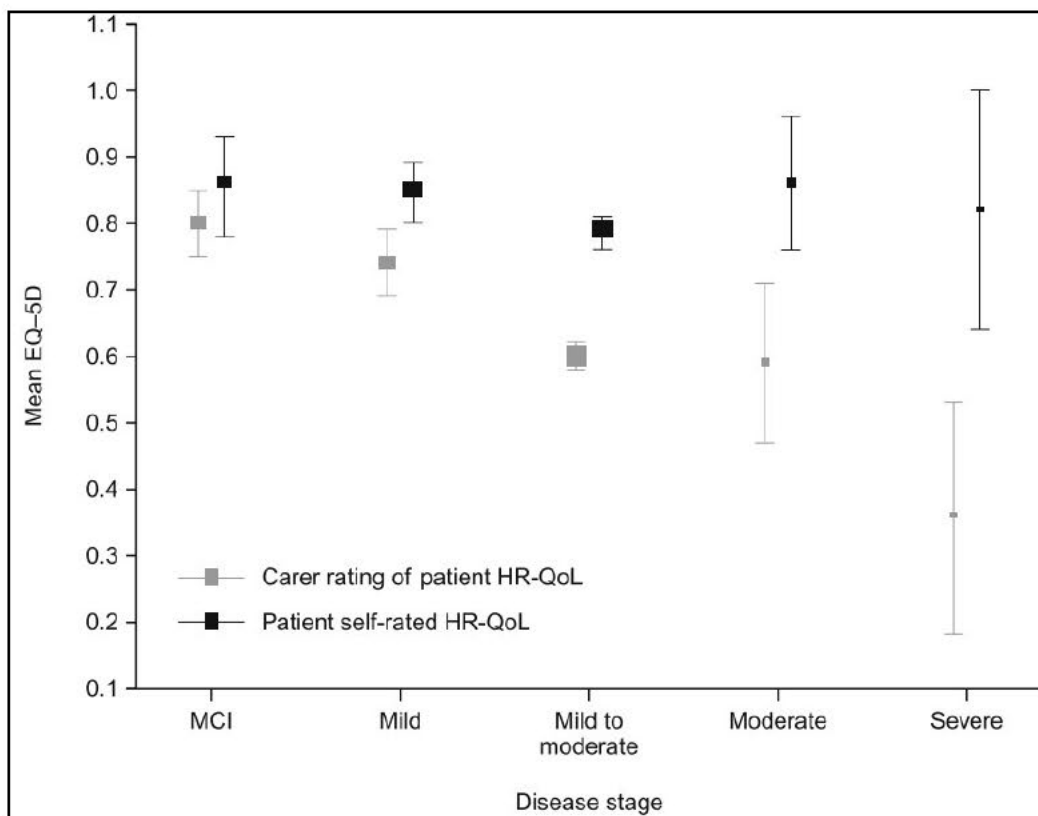
**Innsendt klinisk dokumentasjon**

Livskvalitetsdata ble samlet inn under Clarity AD ved bruk av instrumentene EQ-5D-5L, QOL-AD, og Zarit Burden Interview (ZBI) ved studiestart og ved oppfølgingsbesøk. Både pasienter og pårørende svarte på spørreskjemaene, både for å bedømme pasientens livskvalitet og den pårørendes livskvalitet.

Livskvalitetsdata er analysert for de to behandlingsarmene over tid (ved MMRM modeller), samt som rene gjennomsnitt per arm og per helsestadium. Ved analyser av livskvalitet over tid antas «missing-at-random», mens ved analyser per helsestadium gjøres det ingen imputering for manglende data (Tabell 61, Tabell 62, Tabell 63, Tabell 64 og Tabell 65 i appendiks 6).

Generelt er innsamling av livskvalitetsdata over tid vanskelig i en Alzheimer-kohort, grunnet betydelig og informativt frafall ved progresjon samt pasientenes gradvis sviktende evne til å forstå og besvare undersøkelsene. Resultatene av både gjennomsnitt for EQ-5D med engelsk 3L tariff og MMRM analysene med norsk 5L tariff, viser at pasientene i Clarity AD rapporterer svært høy livskvalitet og tidvis høyere livskvalitet jo mer sykdommen progredierer. Derfor er det i Clarity AD og i andre studier også samlet inn livskvalitetsdata hvor pårørende vurderer pasientenes livskvalitet.

Figuren under viser resultater fra en metaanalyse (Landeiro et al., 2020 [55]) for pasientrapportert og pårønderapportert livskvalitet ved forskjellige stadier av AD. Mens pasientene selv tenderer mot å rapportere bedre livskvalitet ved avansert sykdom, rapporterer de pårørende livskvalitet mer i tråd med det man kanskje ville forvente. Nyttevektestimater fra det norske CONSIC-utvalget [56] viser tilsvarende mønster.



Figur 22. Nyttevektsestimater fra Landeiro et al., 2020

**Innsendt helseøkonomisk modell**

**Helserelatert livskvalitet pasienter**

I Eisai sin grunnanalyse benyttes nytteverdiene presentert i Tabell 23. Pasientrapporterte nyttevekter fra Clarity AD, med engelsk 3L tariff, er lagt til grunn i helsetilstandene MCI og mild AD. For de senere helsetilstandene mangler det data fra Clarity AD, og Landeiro et al., 2020 [55] er brukt som kilde. Eisai har benyttet behandlingsspesifikke nyttevekter, med høyere nyttevekter i lecanemab-armen enn i SoC-armen.

Tabell 23. Nyttverdier benyttet i Eisais grunnanalyse

| Health state         | Utility value<br>Community setting | Source | Utility value<br>Institutional setting | Source |
|----------------------|------------------------------------|--------|--|--------|
| <b>Lecanemab arm</b> |                                    |        |  |        |

|                |   |   |   |  |
|----------------|---|---|---|--|
| MCI due to AD  | ██████  | Clarity AD – self reported – UK 3L tariff   | ██████-0.00 <sup>b</sup><br>██████              | Disutility from Farina et al., 2020 (EQ-5D self for MCI due to AD and Mild, EQ-5D proxy for Moderate and Severe) applied to community values. UK tariff. |
| Mild AD        | ██████  |   | ██████-0.00 <sup>b</sup><br>██████              |  |
| Moderate AD    | ██████ - (0.740 <sup>b</sup> -0.590 <sup>b</sup> )<br>██████  | Difference between Mild AD and Moderate AD proxy reported utility values in Landeiro et al., 2020 [55] applied to Mild AD utility value for Mild AD from Clarity AD | ██████-0.130 <sup>b</sup><br>██████             |  |
| Severe AD      | ██████ - (0.590 <sup>b</sup> - 0.360 <sup>b</sup> )<br>██████ | Difference between Moderate AD and Severe AD proxy reported utility values in Landeiro et al., 2020 [55] applied to Moderate AD utility value                       | ██████-0.130 <sup>b</sup><br>██████             |  |
| <b>SoC arm</b> |   |   |   |  |
| MCI due to AD  | ██████  | Clarity AD – Self reported – UK 3L tariff   | ██████-0.00 <sup>b</sup><br>██████              | Disutility from Farina et al., 2020 (EQ-5D self for MCI due to AD and Mild, EQ-5D proxy for Moderate and Severe) applied to community values. UK tariff  |
| Mild AD        | ██████  |   | 0.877 <sup>a</sup> -0.00 <sup>b</sup><br>██████ |  |
| Moderate AD    | ██████-(0.74 <sup>b</sup> -0.590 <sup>b</sup> )<br>██████     | Difference between Mild AD and Moderate AD proxy reported utility values in Landeiro et al., 2020 [55] applied to Mild AD utility value for Mild AD from Clarity AD | ██████-0.130 <sup>b</sup><br>██████             |  |
| Severe AD      | ██████ (0.590 <sup>b</sup> - 0.360 <sup>b</sup> )<br>██████   | Difference between Moderate AD and Severe AD proxy reported utility values in Landeiro et al., 2020 [55] applied to Moderate AD utility value                       | ██████-0.130 <sup>b</sup><br>██████             |  |

a = Clarity AD ; b = Farina et al., 2020 [57]

### **Helserelatert livskvalitet hos omsorgspersoner**

EQ-5D data fra omsorgspersoner ble samlet i Clarity AD, hovedsakelig når pasientene var i helsetilstandene MCI og mild demens. Eisai legger til grunn behandlingsspesifikke nyttevekter fra Clarity AD for omsorgspersoner, målt mellom ████████ for MCI og mild demens med UK tariff (██████ med norsk 5L tariff). For moderat og alvorlig AD har Eisai antatt et nyttetap hentet fra en ekstern kilde, Mesterton et al. (2010) [58], og antatt et nyttetap på 0,03-0,05, som trekkes fra nytteverdien til pårørende av pasienter med Mild AD. Eisai antar 1,8 pårørende per pasient.

### **DMPs vurdering**

#### **Helserelatert livskvalitet pasienter**

DMP mener at tilgjengelige data tilsier at pasienter med mild kognitiv svikt (MCI) har en livskvalitet tilsvarende normalbefolkningen ved samme alder, og legger det til grunn i sin hovedanalyse.

For de senere stadiene finnes det ikke livskvalitetsdata med norsk EQ-5D-5L tariff. I fravær av dette benytter DMP også resultatene fra meta-analysen av pårønderapportert nytte for pasienten av Landeiro et al. (se Figur 22), men anvender proporsjonale nyttetap sett opp mot mild kognitiv svikt.

DMP mener det ikke er grunnlag for å anta behandlingsspesifikke nyttevekter basert på rene gjennomsnitt eller MMRM-analyser. MMRM-analyser viste ingen statistisk signifikant effekt av behandling alene. Alle analysene lider av det samme informative frafallet som analysene på overgangssannsynligheter og CDR-SB endring fra baseline, hvor høyere frafall av pasienter med rask sykdomsprogresjon og/eller bivirkninger kan føre til bedre verdier over tid.

DMP legger ikke til et ekstra nyttetap ved overgang til institusjonsomsorg. I studier av livskvalitet ved Alzheimers sykdom må man ta høyde for at institusjonsopphold er sterkt korrelert med sykdomsalvorlighet. Eventuelle observasjoner av lavere livskvalitet blant pasienter overført til institusjon bør derfor tolkes som et uttrykk for underliggende helsetilstand, snarere enn som en direkte effekt av institusjonsomsorg. Nytteverdiene presentert i Landeiro et al. stammer fra pasienter fra en blanding av boformer, og DMP mener nytteverdiene i seg selv trolig fanger opp den underliggende helsen i tilstrekkelig grad.

Tabell 24. Nytteverdier benyttet i DMPs hovedanalyse

| Helsetilstand           | Nytteverdi                     | Kilde  |
|-------------------------|--------------------------------|--|
| <b>Lecanemab og SoC</b> |                                |  |
| MCI grunnet AD          | 0,859                          | Norsk populasjonsnorm alder 70-79  |
| Mild AD                 | 0,859 * (0,74/0,80)<br>= 0,795 | Proporsjonal forskjell mellom MCI og mild AD. Nytteverdier som rapportert av Landeiro et al., 2020 [55] med norske populasjonsnormer     |
| Moderat AD              | 0,859 * (0,59/0,80)<br>= 0,634 | Proporsjonal forskjell mellom MCI og moderat AD. Nytteverdier som rapportert av Landeiro et al., 2020 [55] med norske populasjonsnormer  |
| Alvorlig AD             | 0,859 * (0,36/0,80)<br>= 0,387 | Proporsjonal forskjell mellom MCI og alvorlig AD. Nytteverdier som rapportert av Landeiro et al., 2020 [55] med norske populasjonsnormer |

### **Helserelatert livskvalitet hos omsorgspersoner**

I henhold til DMPs retningslinjer for metodevurdering kan HRQoL for omsorgspersoner vurderes inkludert i analysen. Det er samme krav til evidens av HRQoL-data for omsorgspersoner som for pasienter. Det er EQ-5D nyttevekter som er aktuelle å benytte. Med omsorgsperson i denne sammenhengen menes personer som står pasienten nær og som utøver uformell pleie, ikke helsepersonell på jobb.

Omsorgspersoner kan ha et selvstendig helserelatert nyttetap grunnet at de er pårørende til pasienter med AD. Nyttetap knyttet til eventuell egen sykdom hos omsorgspersonene er ikke relevant i denne sammenhengen, og samme HRQoL som for normalbefolkningen forutsettes for omsorgspersonene, før det tas høyde for eventuelt nyttetap som følge av å være pårørende.

For normalbefolkningen varierer QALY-vektene med alder, og ligger mellom 0,81 og 0,90. QALY vektene fra Clarity AD ligger dermed innenfor eller over det som er den observerte normalen i Norge, og det foreligger ikke dokumentasjon fra Clarity AD som kan brukes til å vurdere om omsorgspersoner har en annen helserelatert livskvalitet enn normalbefolkningen. I brukerinnspillet (vedlegg 1) er det imidlertid beskrevet at å være pårørende til personer med demens er en stor belastning og ofte medfører stor omveltning i pårørendes hverdagsliv. Konsekvensen av denne belastningen på pårørende kan medføre tap av inntektsgivende arbeid, tap av sosialt samvær med andre og økt psykisk uhelse. DMP vurderer derfor at det kan være grunn til å tro at livssituasjonen til omsorgspersonen kan påvirke den helserelaterte livskvalitet i noe grad. Et nyttetap ved helsetilstanden moderat AD kan f.eks. være rimelig, men også dersom dette tillegges er man fremdeles innenfor variasjonene av HRQoL i normalbefolkningen.

Det er vanlig i HRQoL-studier at pårørende vurderer livskvaliteten til pasienten lavere enn pasienten selv gjør, og dette er også tilfelle i denne saken hvor proxy-rapporterte (pårørende) nyttevekter fra både Landeiro og Clarity AD er lavere enn de pasientrapporterte nyttevektene fra Clarity AD. Dette er ikke et fenomen som begrenser seg til pasientgrupper med kognitiv svekkelse, men en generell trend på tvers av pasientgrupper [59]. Dette mønsteret observeres i både fysiske og psykiske/ikke-observerbare dimensjoner av EQ-5D, selv om størrelsen og retningen av avvik kan variere med blant annet type proxy og pasientens tilstand [60]. Avvik mellom pasient- og proxy-rapportert EQ-5D kan reflektere «spillover-effekter», der pårørende ikke fullt ut klarer å separere pasientens helsetilstand fra egne begrensninger og/eller egen belastning. DMP mener at derfor at pårørendeperspektivet er ivaretatt ved at DMP har lagt til grunn pårørende-rapporterte livskvalitetsvekter fra Landeiro et al for pasienten i hovedanalysen.

Oppsummert inkluderer DMP ikke helserelatert nyttetap for omsorgspersoner i egen analyse, ettersom dette ikke ble tilstrekkelig dokumentert i Clarity AD, samtidig som det trolig er fanget opp i pasientenes nyttevekter som er informert av pårørende. I tillegg forkortes ikke sykdomsforløpet ved behandling med lecanemab, og i den helseøkonomiske modellen ville pårørendes akkumulerte nyttetap paradoksalt sett bli større ved lecanemab behandling, noe som skaper etiske utfordringer som kan gå på tvers av pasientens beste.

### **DMPs konklusjon om livskvalitet**

DMP har endret fremgangsmåten for å beregne nyttevekter på i noen grad fra det Eisai har gjort, men benytter i stor grad de samme kildene. De endelige verdiene som benyttes i modelleringen av sykdommen er ikke betydelig forskjellige mellom DMPs og Eisai sine analyser. DMP baserer sine analyser på nyttevekter fra en meta-analyse av pårønderrapportert livskvalitet for pasienten, og fjerner et eget nyttetap for pasienter under institusjonell omsorg.

DMP fjerner en separat inklusjon av pårørende nyttetap tilknyttet AD, da vi mener det allerede er tilstrekkelig representert av pasientenes nyttevekter som er informert av pårørende. DMP mener at behandling med lecanemab kan utsette belastning av å være pårørende noe, men at behandlingen ikke vil redusere den totale belastningen over sykdomsforløpet.

### **DMPs konklusjon om livskvalitet**

DMP endrer nyttevektverdiene i innsendt analyse. DMP baserer sine verdier på en meta-analyse av pårønderrapportert livskvalitet for pasienten, og inkluderer ikke et eget nyttetap for pasienter under institusjonell omsorg.

DMP fjerner en separat inklusjon av pårørende nyttetap tilknyttet AD, da vi mener det allerede er tilstrekkelig representert av pasientenes nyttevekter som er informert av pårørende.

## 3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

### 3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

#### Innsendt dokumentasjon

Legemidler inkludert i analysen presenteres i tabellene under, med dagens gjeldende priser.

Tabell 25. Legemiddelkostnader for intervensjon i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

| Behandling | Pakningsstørrelse og form | Dose (mg) | Kostnad pr. pakning (NOK)                  | Relativ doseintensitet (RDI) | Fordeling i behandlings-arm |
|------------|---------------------------|-----------|--|------------------------------|-----------------------------|
| Lecanemab  | Infusjonsvæske            | 200       | Maks AUP foreligger ikke for hgl à 200 mg. | ██████                       | ██████                      |
|            |                           | 500       | 7 813,92                                   | ██████                       | ██████                      |

Tabell 26. Legemiddelkostnader for bakgrunnsbehandling for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

| Behandling                                       | Kostnad pr. syklus (NOK)            |
|--|-------------------------------------|
| AChEIs<br>(Donepezil, Rivastigmine, Galantamine) | 227 – 400<br>Økende med alvorlighet |
| Memantine  |                                     |

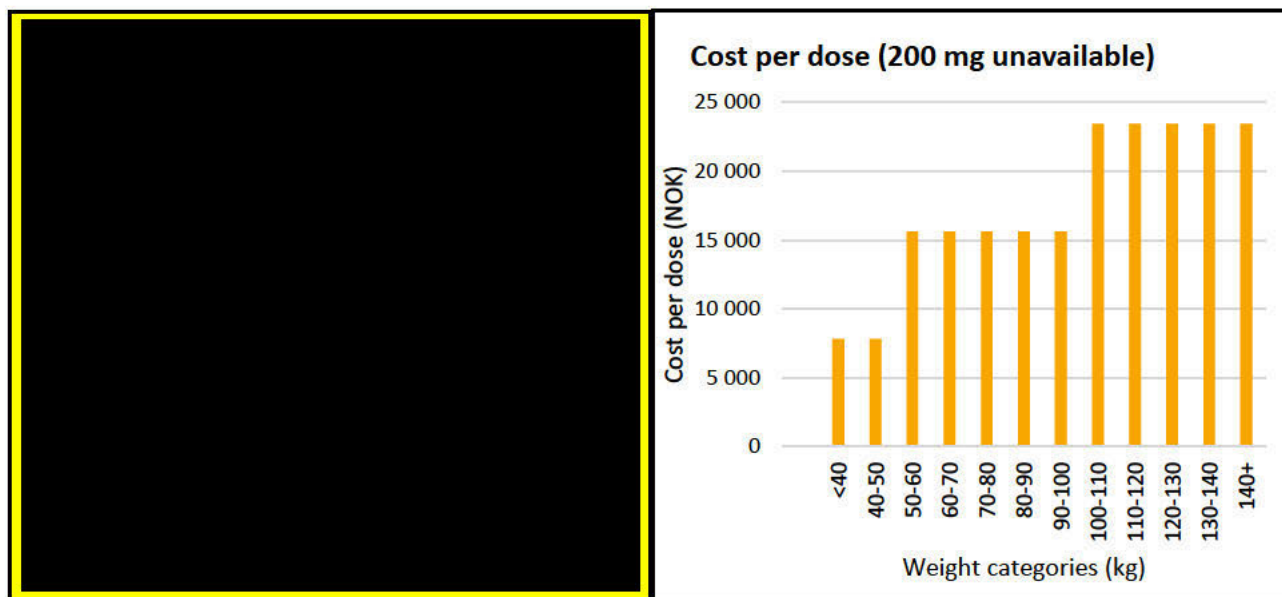
AChEI = Acetylcholinesterase inhibitor;

Lecanemab kommer i hetteglass på 200 mg og 500 mg. Godkjent maks AUP foreligger imidlertid kun for 500 mg ettersom Eisai har valgt å trekke prisen for 200 mg. I Eisais grunnanalyse benyttes imidlertid både 200 og 500 mg hetteglass. Avhengig av pasientens vekt vil man ha behov for forskjellige kombinasjoner av hetteglass for å oppnå den anbefalte dosen på 10 mg/kg. Den gjennomsnittlige kostnaden i Eisais grunnanalyse blir resultatet av å multiplisere pasientenes vektfordeling med kostnad per vekt.

#### DMPs vurdering

Eisai har i innsendt dokumentasjon brukt vektfordelingen (gjennomsnittlig 70 kg) for den europeiske undergruppen i Clarity AD Core. DMP benytter en kroppsvekt på 75 kg, se Kapittel 3.3.4. DMP har benyttet en lignende vektfordeling som Eisai har lagt til grunn.

Etersom Eisai har trukket pris for 200 mg er ikke denne inkludert i DMPs hovedanalyse. Gjennomsnittlig kostnad per måned blir da estimert til 32 365 kr (AUP uten mva.), eller 15 628 kr (AUP uten mva.) per infusjon (gitt 2,17 infusjoner per måned). DMP legger til grunn at 200 mg vil ha lik pris per mg som pakningen à 500 mg dersom den blir tilgjengelig, for beregning i en scenarionalyse. Dersom 200 mg blir gjort tilgjengelig til samme mg-pris vil månedskostnaden reduseres til om lag 29 000 kroner (-10%) ettersom man øker antall mulige kombinasjoner av pakningsstørrelser for å oppnå ønsket dose.



Figur 24. Vektdistribusjon i Clarity AD og antatt norsk klinisk praksis (jmfør kapittel 3.3), og legemiddelkostnad per vektkategori dersom kun 500 mg forpakninger er tilgjengelig.

Eisai antar ■■■% svinn av gjenværende mengde etter ønsket dosering er oppnådd, og at innhold i hetteglass i noen grad kan deles mellom pasienter (ENG. vial sharing). DMP legger til grunn at pasienter ikke vil dele hetteglass.

I Clarity AD avsluttet ■■■ pasienter behandling, over om lag ■■■ pasientår, tilsvarende en årlig sannsynlighet på ■■■%. Eisai har delt ■■■% på 12 for å finne en månedlig sannsynlighet for behandlingsavslutning på ■■■%.

Eisai presenterte Kaplan-Meier kurve for behandlingsavslutning over studieperioden for indisert populasjon fra Clarity AD. Figuren gjengis ikke her etter ønske fra Eisai. Det var en betydelig forskjell i andel som avslutter behandling helt i begynnelsen av studien, mens det for den resterende perioden ser ut til at pasienter avslutter behandling i relativt like rater uavhengig av behandlingsarm. Et lignende mønster kan ses for figur 26 i EPAR [16].

Å legge en fast rate til grunn i den helseøkonomiske analysen basert på lecanemab-armen kan føre til en overestimering av behandlingsavbrudd i perioden etter studieslutt. En rate tilsvarende den som ble observert i placebo-armen legges derfor til grunn for behandlingsavslutning etter 1 måned. Konvertert til en månedlig rate tilsvarer det ■■■% per måned.

Utover behandlingsavslutning beskrevet over, antar Eisai at pasienter avslutter behandling når de progredierer til moderat AD eller mer alvorlig helsetilstander, i henhold til indikasjonsordlyden. I tillegg er det gjort en antagelse om at pasienter avslutter behandling dersom de overføres til institusjonsomsorg, uavhengig av sykdomsstadium og uavhengig av årsak.

DMP har i egen hovedanalyse forutsatt en behandlingstid på maks 18 måneder, jfr kapittel 3.6. DMP antar i likhet med Eisai at pasientene avslutter behandling ved overføring til permanent omsorg på institusjon. Dette er basert på innspill fra medisinske fageksperter som mener at behandlingen vil være vanskelig å gjennomføre rent praktisk dersom pasienten er permanent på institusjon.

DMP beholder stopp-regelen for behandlingsavslutning ved overgang til moderat eller alvorlig AD. Gitt at vi ikke antar pasienter med mild AD er på institusjon grunnet AD, fjernes også stopp-regelen om avslutning ved overføring til institusjonsomsorg.

### 3.7.2 Kostnader knyttet til utredning og vurdering av indikasjon for behandling

#### Innsendt dokumentasjon

Eisai har lagt til grunn at pasienter gjennomgår biomarkørtesting ved diagnosetidspunktet for å bekrefte A $\beta$ -positivitet, enten via CSF-analyse (90 %, kostnad 4 353 NOK) eller PET-skanning (10 %, kostnad 26 343 NOK).

#### DMPs vurdering

Det vil være flere pasienter som utredes for AD patologi og ApoE  $\epsilon$ 4 bærerstatus enn som starter behandling med lecanemab. DMP ekskluderer testkostnader for utredning av AD patologi og ApoE  $\epsilon$ 4 bærerstatus fra hovedanalysen, men inkluderer det i en scenarioanalyse. Kostnadene for alle pasientene som utredes for dette er tillagt lecanemab armen i analysen, beregninger vises i kapittel 5.1.

I henhold til preparatomtalen for lecanemab skal det innhentes en nylig utført (siste 6 måneder) MR-undersøkelse av hjernen før oppstart av behandling med lecanemab for å evaluere om det foreligger eksisterende ARIA. MR-undersøkelse er imidlertid allerede per i dag en del av basisutredningen av demens, og inkluderes derfor likt i begge behandlingsarmene (lecanemab og placebo).

DMP legger i egen hovedanalyse til grunn følgende kostnader:

#### MR undersøkelse – Begge behandlingsarmer ved diagnostikk

Tabell 27. Enhetskostnader MR undersøkelse.

|                        |                 | Kostnad (NOK) | Kilde  |
|------------------------|-----------------|---------------|--|
| <b>MR undersøkelse</b> |                 |               |  |
|                        | MR Caput        | 5 306         | OUS* [61]  |
|                        | Tolkning bilder | 846           | Radiolog, takst lege (spesialist)<br>Enhetskostandsdatabasen DMP |

\*5 100 KPI justert fra mai 2024 - juli 2025

#### ApoE $\epsilon$ 4 – Kun lecanemab behandlingsarm:

Tabell 28. Enhetskostnader ApoE  $\epsilon$ 4 bærerstatus.

|  |                         | Kostnad (NOK) | Kilde                       |
|--|-------------------------|---------------|-----------------------------|
| <b>Bærerstatus ApoE <math>\epsilon</math>4</b> |                         |               |                             |
|  | Blodprøve               | 145           | Enhetskostandsdatabasen DMP |
|  | Analyse på laboratorium | 138           | Refusjonstakst MB10 [62]    |

## Biologisk verifisering – Kun lecanemab behandlingsarm:

Tabell 29. Enhetskostnader biologisk verifisering.

|                                    |   | Kostnad (NOK) | Kilde   |
|------------------------------------|---|---------------|---|
| <b>Biomarkør i CSF</b>             |   |               |   |
|                                    | Spinalpunksjon                            | 4 353         | DRG kode 808U, muskel- og skjelett biopsi*                    |
|                                    | Analyse på laboratorium                   | 1 290         | Refusjonstakst MB13** [62]                                    |
| <b>PET scan</b>                    |   |               |   |
|                                    | Amyloid PET undersøkelse (med F18 tracer) | 32 982        | OUS [64] 31 700 NOK, KPI justert fra mai 2024 – juli 2025     |
|                                    | Tolkning bilder                           | 846           | Radiolog, takst lege (spesialist) Enhetskostandsdatabasen DMP |
| <b>Biomarkør i blod (p-tau217)</b> |   |               |   |
|                                    | Blodprøve                                 | 145           | Enhetskostandsdatabasen DMP                                   |
|                                    | Analyse på laboratorium                   | 1 290         | Refusjonstakst MB13 [62]                                      |

\*DRG kostnadsvekt 0,08 [65]. DRG Enhetspris somatikk er 54 412 NOK i 2025.

DRG kode 808U = 63. Helsedirektoratet, Innsatsstyrt finansiering. 2025.

\*\*MB13 er analyse av diverse biomarkører i blod, NLK (Norsk laboratoriekodeverk). Taksten for analyse i CSF (MB14) er høyere (2 522 NOK), men Ahus oppgir at kostnaden for å teste blod vs. CSF er relativt like på Simoa plattformen som brukes per i dag, og at de bruker førstnevnte takst for begge.

\*\*\* Prisen for å teste p-tau217 per i dag.

Som beskrevet i kapittel 1.2 har testing med blodbaserte biomarkører (BBM) foreløpig ikke en spesifisitet og sensitivitet som tilsier at de kan brukes for å bekrefte AD patologi alene, og når kommersielle BBM bli tilgjengelige vil man i en overgangsperiode analysere BBM sammen med CSF/PET for å sette metodespesifikke cut-off verdier for norsk klinisk praksis. Per i dag er bruken av PET veldig lav i norsk klinisk praksis, og DMP antar derfor en fordeling på 90 % / 10 % mellom CSF/PET. Frem til BBM kan anvendes bekreftende, antas det at BBM brukes til triagering før CSF/PET.

DMP legger til grunn i scenarioanalysen at man per i dag må teste 3,2 pasienter for å finne en aktuell pasient for behandling ((169 969 + 35 230) / 64 573, se kapittel 5,1 budsjettkonsekvenser for detaljer). DMP fordeler kostnaden for biologisk verifisering (om lag 8 500 kr per pas) på de pasientene som går videre til behandling slik at det blir om lag 27 000 kr per pasient (8 500 kr x 3,2). DMP legger til grunn at 4% av AD befolkningen (jfr. HUNT4) vil være ApoE ε4 homozygot, som tilsvarer at noen flere må testes enn de som vil være aktuelle for behandling med lecanemab (1,04).

Det er usikkert hva kostnadene for kommersielt tilgjengelig BBM vil være, DMP har antatt samme testkostnad som for testing av blodmarkører per i dag (1 290 NOK), men dersom kommersielle produsenter av BBM viser seg å selge de nye testene for en høyere pris enn dagens markørtester, kan det være aktuelt å oppdatere analysen.

### 3.7.3 Administrasjonskostnader

#### Innsendt dokumentasjon

I innsendt dokumentasjon forutsettes det intravenøs administrasjon av lecanemab annenhver uke (2,17 infusjoner per måned). Kostnaden for intravenøs administrasjon er hentet fra DMPs

enhetskostnadsdatabase. Den samlede kostnaden per måned blir om lag 8 150 NOK, ikke inkludert pasienttransport eller pasientens tidsbruk.

### DMPs vurdering

DMP legger det samme som Eisai til grunn i egen hovedanalyse.

I en scenarioanalyse inkluderer DMP også muligheten for å bytte til subkutan injeksjon etter 18 måneder (scenarioanalyse der behandlingen fortsetter utover 18 måneder). Denne formuleringen er ikke tilgjengelig i Europa, men er godkjent av FDA i USA.

## 3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

### Innsendt dokumentasjon

Eisai har inkludert kostnader tilknyttet uønskede hendelser for både pasienter som starter behandling med lecanemab og for dagens behandling, basert på hendelsesrater fra Clarity AD. Kun ARIA og infusjonsreaksjoner er inkludert. Kostnader er estimert basert på forventet ressursbruk, gradert etter alvorlighet. Kostnadene inkluderes i modellen som en engangskostnad i modellens første syklus.

### DMPs vurdering

Modellen inneholder kostnader tilknyttet hendelser ved standardbehandling som man ikke vil observere i klinisk praksis. Hendelsesrater for placebo-armen er hentet fra Clarity AD som inkluderer;

- Infusjonsreaksjoner, som ikke forekommer per i dag
- Asymptomatisk ARIA, som ikke vil fanges opp per i dag.

Symptomatisk ARIA, som man kan tenke seg vil fanges opp i klinisk praksis, forekommer nærmest ikke i placeboarmen av Clarity AD. Ettersom Eisai kun har inkludert ARIA og infusjonsreaksjoner (Clarity-AD betingede hendelser, som ikke vil finne sted i dagens praksis) har DMP nullet ut kostnader tilknyttet uønskede hendelser i modellens komparatorarm. DMP har oppdatert kostnadsestimatet for MR undersøkelser, som øker kostnaden i lecanemab-armen noe. DMPs endringer har overordnet svært lite å si for det samlede resultatet i analysen.

Tabell 30. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene i DMPs hovedanalyse.

|           | Total kostnad (NOK) |
|-----------|---------------------|
| Lecanemab | 3 115               |
| SoC       | 0                   |

## 3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

### Innsendt dokumentasjon

Eisai har samlet inn kostnadsestimater fra flere kilder, og er i stor grad basert på publikasjonen «*Ressursbruk og sykdomsforløp ved demens (REDIC)*» (langversjon) [56]. Vi gjengir ikke de fullstendige beregningsmetodene her for alle estimatene, men flere av estimatene er direkte hentet fra Menon rapporten «*Verdien av behandling av alzheimers sykdom*» og kan leses der, eller er variasjoner basert på mye av det samme datagrunnlaget.

Kostnadene er delt inn i direkte medisinske utgifter og ikke-direkte medisinske utgifter for personer som bor hjemme og de som bor på institusjon. Direkte medisinske kostnader inkluderer her medisiner, sykehusinnleggelseser, akuttbehandling, polikliniske konsultasjoner og fastlegebesøk.

I flere tilfeller har man ikke informasjon om det presise helsestadiet (CDR-SB) til pasientene man har undersøkt. I slike tilfeller er enten kostnadene antatt å være likt fordelt på tvers av helsetilstander eller antatt fordelt basert på andeler av pasientpopulasjonen. Eldre kostnadsestimater er blitt justert for inflasjon.

Tabell 31. Årlige direkte medisinske kostnader (2023 NOK) i innsendt analyse.

| Category                                      | MCI due to AD (NOK) | Mild AD (NOK) | Moderate AD (NOK) | Severe AD (NOK) |
|---|---------------------|---------------|-------------------|-----------------|
| <b>Direct medical cost – community</b>        |                     |               |                   |                 |
| <i>Medications</i>                            | 625                 | 1,607         | 1,688             | 2,015           |
| <i>Hospitalisation community</i>              | 52,650              | 52,650        | 52,650            | 52,650          |
| <i>Emergency care</i>                         | 376                 | 376           | 376               | 376             |
| <i>Outpatient clinic attendance</i>           | 4,263               | 21,317        | 21,317            | 21,317          |
| <i>General practitioner</i>                   | 2,256               | 2,162         | 1,354             | 1,354           |
| <b>Total direct medical costs community</b>   | <b>60,170</b>       | <b>78,112</b> | <b>77,385</b>     | <b>77,712</b>   |
| <b>Direct medical cost – institution</b>      |                     |               |                   |                 |
| <i>Hospitalisation institution</i>            | 21,870              | 21,870        | 21,870            | 21,870          |
| <i>Emergency care</i>                         | 376                 | 376           | 376               | 376             |
| <i>Outpatient clinic attendance</i>           | 4,263               | 21,317        | 21,317            | 21,317          |
| <b>Total direct medical costs institution</b> | <b>26,509</b>       | <b>43,563</b> | <b>43,563</b>     | <b>43,563</b>   |

Tabell 32. Årlige direkte medisinske kostnader (2025 NOK) i innsendt analyse.

| Category                               | MCI due to AD (NOK) | Mild AD (NOK) | Moderate AD (NOK) | Severe AD (NOK) |
|--|---------------------|---------------|-------------------|-----------------|
| Total direct medical costs community   | 64,548              | 83,795        | 83,015            | 83,366          |
| Total direct medical costs institution | 28,438              | 46,733        | 46,733            | 46,733          |

Ikke-medisinske kostnader for hjemmeboende pasienter (inkluderer omsorgsbolig) inkluderer hjemmesykepleie, hjemmehjelp og dagsentertilbud.

Tabell 33. Årlige direkte ikke-medisinske kostnader for hjemmeboende (2023 NOK) i innsendt analyse.

| Category            | MCI due to AD | Mild AD | Moderate AD | Severe AD |
|---------------------|---------------|---------|-------------|-----------|
| <i>Home nursing</i> | 10,062        | 56,580  | 58,109      | 87,164    |

|  |               |               |               |               |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <i>Home aid</i>                          | 2,133         | 5,501         | 5,650         | 8,475         |
| <i>Day care center</i>                   | 1,172         | 1,172         | 1,172         | 1,172         |
| <b>Total non-medical costs community</b> | <b>13,368</b> | <b>63,254</b> | <b>64,931</b> | <b>96,811</b> |

Ikke-medisinske kostnader for institusjonaliserte pasienter inkluderer primært sykehjems plass (og bokollektiv).

Tabell 34. Årlige direkte ikke-medisinske kostnader (2025 NOK) i innsendt analyse.

| Category                            | MCI due to AD | Mild AD   | Moderate AD | Severe AD |
|-------------------------------------|---------------|-----------|-------------|-----------|
| Total non-medical costs community   | 14,340        | 67,856    | 69,656      | 103,855   |
| Total non-medical costs institution | 1,111,376     | 1,213,288 | 1,213,288   | 1,525,460 |

### DMPs vurdering

DMP mener at kostnadene Eisai har benyttet i for stor grad inkluderer kostnader som ikke er grunnet AD, og dermed inkluderer ikke-relatert helsetjenestebruk. Publikasjonene «Ressursbruk og sykdomsforløp ved demens (REDIC) og «Verdien av behandling av Alzheimers sykdom» ser i hovedsak på ressursbruk og kostnader tilknyttet personer med demens og/eller Alzheimers sykdom, ikke eksklusivt på kostnader grunnet Alzheimers sykdom. Selv om skillet er noe kunstig, er distinksjonen likevel viktig, da det kun er helsetjenestekostnader som påvirkes/endres som følge av tiltaket som skal inkluderes i analysene.

Eksempelvis diskuteres det i REDIC publikasjonen at både personer med og uten demens i tilsvarende aldersgruppe går om lag 5 ganger til fastlegen i året. Det kan derfor ikke tilordnes 5 fastlegekonsultasjoner kun begrunnet med Alzheimers sykdom. Tilsvarende er det forventet at pasienter med Alzheimers blir innlagt på sykehus, men sykehusinnleggelsen er sjeldent primært grunnet AD, men typisk grunnet andre årsaker/tilfeller som er typisk for aldersgruppen (fall, infeksjoner, hjertesvikt, etc.). Pasienter på institusjon med MCI er i Eisais analyse antatt å koste 1,1 millioner i året. Dette kan kanskje stemme, men vil også være en kostnad som ikke generes på grunn av pasientens milde kognitive svikt, men av andre aldersbetingende årsaker. Skillet blir mer utydelig når innleggelse delvis kan tilskrives AD, eksempelvis øker risikoen for fall med kognitiv svikt.

DMP har i stor grad hentet kostnadsestimater (enhetskostnader) fra REDIC, men vi har skjønsmessig fjernet eller redusert kostnader vi mener ikke kan tilskrives AD alene. Kostnader per helsetilstand blir i DMPs analyse derfor en del lavere enn det Eisai har lagt til grunn. Boform og pleiebehov er totalt sett den absolutt største kostnadsdriveren ved AD. Hvorvidt den fulle kostnaden for sykehjems plass kan tilskrives AD alene er diskutabelt. For yngre pasienter med moderat til alvorlig AD kan behovet for sykehjems plass trolig i stor grad tilskrives AD, mens for eldre pasienter med flere komorbiditeter vil trolig behovet for sykehjems plass oppstå noe uavhengig av AD. DMP har ikke inkludert egenandelen pasienter selv betaler for sykehjems plass.

I DMPs analyse forutsetter vi en viss utsettelse av utviklingen av AD, men vi forventer ikke store forskjeller i det totale ressursbehovet relatert til pleie og omsorg grunnet AD i senere sykdomsfaser. Vi legger til grunn at pasientene som i dag utvikler et pleiebehov primært grunnet AD, fremdeles vil ha behov for dette til tross for behandling med lecanemab. DMP mener derfor at de totale helsetjenestekostnader (ekskludert intervensjonskostnader, administrasjon og oppfølging) ikke vil påvirkes i betydelig grad av behandling med

lecanemab, og at presisjonen av de gjeldende kostnadsestimatene i analysen har begrenset påvirkning på de estimerte inkrementelle kostnadene. Endringen av kostnader per sykdomsstadium fra Eisais estimerer endrer de totale kostnadene betydelig, men endrer kun inkrementelle kostnader i DMPs hovedanalyse med om lag 15 000 NOK (diskontert). Dersom vi hadde forventet en stor reduksjon eller utsettelse av fremtidig pleie- og omsorgsbehov, hadde disse kostnadsberegningene vært av større betydning og krevd større presisjon. Estimatenes rapportert her, vil derfor ikke automatisk godtas i fremtidige metodevurderinger.

Tabell 35. Årlige AD relaterte kostnader tilknyttet helsestadium, pleie- og omsorgstjenester

| Sykdomsstadium                 | Enheter per år<br>grunnet AD | Enhetskostnad<br>(2025) | Årlig kostnad<br>(2025) |
|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>MCI</b>                     |                              |                         | <b>49 470</b>           |
| Fastlege konsultasjoner        | 2                            | 409                     | 818                     |
| Hjemmehjelp (timer)            | 12                           | 640                     | 7 680                   |
| Hjemmesykepleie (timer)        | 52                           | 788                     | 40 972                  |
| <b>Mild AD</b>                 |                              |                         | <b>199 576</b>          |
| Dagsenter (dager)              | 12                           | 1 284                   | 15 404                  |
| Fastlege konsultasjoner        | 2                            | 409                     | 818                     |
| Hjemmehjelp (timer)            | 24                           | 739                     | 17 747                  |
| Hjemmesykepleie (timer)        | 208                          | 788                     | 163 888                 |
| Poliklinisk oppfølging         | 1                            | 1 719                   | 1 719                   |
| <b>Moderat AD</b>              |                              |                         | <b>783 588</b>          |
| Dagsenter (dager vektet)       | 6                            | 1 284                   | 7 702                   |
| Fastlege konsultasjoner        | 2                            | 409                     | 818                     |
| Hjemmehjelp (timer vektet)     | 24                           | 739                     | 17 747                  |
| Hjemmesykepleie (timer vektet) | 338                          | 788                     | 266 318                 |
| Sykehjem (vektet andel)        | 0,5                          | 978 569                 | 489 285                 |
| Poliklinisk oppfølging         | 1                            | 1 719                   | 1 719                   |
| <b>Alvorlig AD</b>             |                              |                         | <b>979 838</b>          |
| Fastlege konsultasjoner        | 1                            | 409                     | 409                     |
| Sykehjem (vektet andel)        | 1                            | 978 569                 | 978 569                 |
| Poliklinisk oppfølging         | 0,5                          | 1 719                   | 859                     |

### Formell og uformell pleie utenfor institusjon

Ved et utvidet helsetjenesteperspektiv, som gjelder for denne metodevurderingen kan ressurser til både formell og uformell omsorg inkluderes. Formell omsorg/pleie, er helsetjenester pasientene mottar fra det offentlige. Uformell omsorg kan omfatte ulike konsekvenser for pårørende slik som endringer i den pårørendes fysiske og psykiske helse, pårørendes arbeidsdeltagelse (uførhet, sykedager) eller øvrig samfunnsdeltagelse, og pårørendes tid brukt på oppfølging og omsorgsoppgaver, som hjelp til ADL. Sistnevnte er ofte som substitutt for formelle omsorgstjenester [46].

I innsendt dokumentasjon har Eisai inkludert et nyttetap for pårørende, men ikke inkludert kostnader, eksempelvis i form av tapt fritid. Som beskrives i kapittel 3.6.4 modellerer ikke DMP et eksplisitt nyttetap for pårørende. I DMPs hovedanalyse modelleres det at pasientene vil oppholde seg noe lengre tid i fasene

MCI og mild demens, men dette er faser hvor pasientene er relativt selvstendige og DMP vurderer at behovet for formell og uformell pleie utenfor institusjon *ikke* endres av betydning selv om disse helsetilstandene forlenges.

Det modelleres også, som tidligere nevnt, at pasienter behandlet med lecanemab gjennomsnittlig vil oppholde seg noen få dager kortere i moderat AD. Dette er en mer ressurskrevende fase av sykdommen. Det antas at halvparten av pasientene bor hjemme og at disse mottar formell og uformell pleie. DMP vurderer at denne perioden er så kort at pasientens samlede behov for pleie ikke endres betydelig som følge av behandling med lecanemab.

### 3.7.6 Monitorering og oppfølging

#### Innsendt dokumentasjon

I følge Eisai var det i Clarity AD Core planlagt 5 MR undersøkelser etter baseline i Clarity AD (preparatomtalen anbefaler per i dag 4), og i tillegg ble det i studien utført [redacted] ekstra (uplanlagte) MR undersøkelser hos [redacted]% av lecanemab pasientene. I OLE studien hadde [redacted] ([redacted]%) av pasientene fått gjennomsnittlig [redacted] ekstra (uplanlagte) MR undersøkelser fra måned 18-48 (Eisai data on file). For placeboarmen er det ikke lagt inn MR undersøkelser. Dette gjenspeiler klinisk praksis for dagens AD pasienter.

#### DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene oppgir at de vil følge sikkerhetsanbefalingene i preparatomtalen til lecanemab. Dette innebærer bl.a. at pasienter med symptomer som kan indikere ARIA må møte til en poliklinisk time for klinisk vurdering og rekvirering av MR undersøkelse. Etter at MR undersøkelsen er utført vil man få svar på MR bildene i løpet av 1-2 dager (med dagens organisering), og en radiolog vil tolke disse. Radiologen sender så svar til rekvirerende lege som vurderer om behandlingen kan fortsette. Både bilderesultatene, klinisk betydning samt eventuelle konsekvenser for videre behandling må formidles til pasient/pårørende. Alt dette må gjøres innen neste planlagte legemiddeladministrasjon, fordi behandlingen ikke kan fortsette før det er gjort en sikkerhetsvurdering. Pasienten må møte til en poliklinisk time for å få vurdert symptomene, og så en ny poliklinisk time, eventuelt ha en telefonkonsultasjon når svarene foreligger. Selv om risikoen for ARIA er størst de seks første månedene etter oppstart, så vil man behandle henvendelser fra pasienter med symptomer på samme måte så lenge behandling pågår.

Fagekspertene mener det er grunn til å anta at helsevesenet vil kontaktes hyppig for symptomer som kan indikere ARIA dersom lecanemab innføres. Hvor hyppig kontakten vil være, mener fagekspertene at det er vanskelig å anslå.

Ved MR undersøkelsen følges en såkalt «TIA»-protokoll med to sekvenser. Selve tiden i MR-maskinen er om lag fem minutter, men det må beregnes at maskinen er opptatt i rundt 30 minutter fordi det tar noe tid å klargjøre pasient inn og ut.

DMP har i egen analyse antatt gjennomsnittlig 1 ekstra ikke-planlagt MR undersøkelser per pasient som skal reflektere undersøkelser ved mistanke om ARIA. DMP inkluderer her utgifter til to polikliniske timer, MR undersøkelse, samt takst for radiolog. Dette tilsvarer en kostnad på 7 906 per MR undersøkelse tilknyttet mistanke om ARIA, som inkluderes i DMP sin hovedanalyse. Dette begrunnes med data fra Clarity AD, og at DMP vurderer basert på informasjon fra medisinske fagekspertene at det vil kunne komme en del henvendelser som krever MR-undersøkelser.

### 3.7.7 Øvrige kostnader

#### Innsendt dokumentasjon

Eisai har tatt høyde for pasient- og transportkostnader tilknyttet behandling og monitorering i sin innsendte analyse. Med pasientkostnader menes kostnaden av tapt fritid for pasienten. Eisai antar 2 tapte timer per IV administrasjon, MR, og diagnostisk test (PET, CSF), til en verdi av 293 kr. Hvert besøk er også tilknyttet en transportkostnad på 886 kr. Kostnader tilknyttet tapt tid og transport blir samlet om lag 3 200 kr per måned. I tillegg kommer en tidskostnad på 1 472 kr ved diagnose, samt tidskostnader tilknyttet oppfølging av bivirkninger på 80 kr i snitt. Grunnen til den lave snittkostnaden er sjeldenheten av bivirkninger (ARIA) som krever innleggelse eller MR.

#### DMPs vurdering

DMP mener de øvrige inkluderte kostnadene er rimelige.

#### **DMPs konklusjon om ressursbruk, kostnader og øvrige input i den helseøkonomiske modellen**

DMP har gjort følgende mindre endringer av kostnader i den helseøkonomiske modellen:

- Kun brukt 500 mg hetteglass av lecanemab til beregning av legemiddelkostnader, ettersom Eisai har trukket prisen for 200 mg hetteglass. Kostnadseffektiviteten ved tilgjengeliggjøring av 200 mg (da med samme mg-pris som 500 mg hetteglass) belyses i scenarioanalyser da dette øker antall mulige kombinasjoner av pakningsstørrelser for å oppnå ønsket dose.
- Gjenværende mengde lecanemab etter vekt-basert dose er oppnådd antas å gå til spille.
- Anvendt behandlingsavbrudd basert månedlig rate for placebo-armens behandlingsavbrudd, tilsvarende 1,25 % per måned.
- Kostnaden tilknyttet diagnostiske tester nødvendig før behandlingsoppstart er fjernet i DMPs hovedanalyse, men oppdatert og inkludert i en scenarioanalyse.
- Kostnader for uønskede hendelser i SoC-armen fjernes da de ikke reflekterer hendelser som vil finne sted med dagens standardbehandling.
- Oppdatert kostnadsestimatet for MR undersøkelser knyttet til oppfølging av uønskede hendelser, som øker kostnaden i lecanemab-armen noe.
- Lagt inn kostnadene for 1 uplanlagt MR grunnet mistanke om/utredning av ARIA for alle pasienter behandlet med lecanemab.

Boform og pleiebehov er totalt sett den absolutt største kostnadsdriveren ved AD. DMP mener at kostnadene Eisai har benyttet i for stor grad inkluderer kostnader som ikke er grunnet AD alene, og dermed inkluderer ikke-relatert helsetjenestebruk. DMP har endret kostnadene i sin hovedanalyse.

Det er kun helsetjenestekostnader som påvirkes/endres som følge av tiltaket (lecanemab) som skal inkluderes i analysene. DMP legger til grunn at pasientene som i dag har et pleiebehov primært grunnet AD, fremdeles vil ha behov for dette til tross for behandling med lecanemab. DMP mener derfor at de totale helsetjenestekostnadene ikke vil påvirkes i betydelig grad av tiltaket, og at presisjonen av de gjeldende kostnadsestimatene i analysen har begrenset betydning for de estimerte inkrementelle kostnadene.

## 4. Analyseresultater

### 4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

#### 4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 36. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

|  | Dagens standardbehandling | Lecanemab            | Differanse               |
|--|---------------------------|----------------------|--------------------------|
| Totale kostnader (NOK)                                     | NOK 4 374 019             | NOK 5 366 207        | + NOK 992 187            |
| Totale QALYs (pasient/pårørende)                           | 17,23 (5,42 / 11,79)      | 18,54 (6,51 / 12,03) | + 1,32 (+ 1,08 / + 0,24) |
| <i>MCI-AD</i>  | (1,65 / 2,99)             | (2,44 / 4,10)        | (+ 0,79 / + 1,11)        |
| <i>Mild AD</i>   | (1,72 / 2,99)             | (2,30 / 3,78)        | (+ 0,58 / + 0,78)        |
| <i>Moderat AD</i>  | (0,84 / 1,78)             | (0,92 / 1,76)        | (+ 0,08 / - 0,02)        |
| <i>Alvorlig AD</i>   | (1,22 / 4,03)             | (0,85 / 2,40)        | (- 0,37 / - 1,63)        |
| Totale leveår  | 8,01                      | 8,82                 | + 0,81                   |
| <i>MCI-AD</i>  | 2,21                      | 3,44                 | + 1,23                   |
| <i>Mild AD</i>   | 2,24                      | 3,15                 | + 0,91                   |
| <i>Moderat AD</i>  | 1,55                      | 1,84                 | + 0,28                   |
| <i>Alvorlig AD</i>   | 4,08                      | 2,98                 | - 1,10                   |
| Merkostnad (NOK) per vunnet QALY, Inkludert pårørendenytt  | <b>NOK 753 997 /QALY</b>  |                      |                          |
| Merkostnad (NOK) per vunnet QALY, ekskludert pårørendenytt | <b>NOK 920 490 /QALY</b>  |                      |                          |
| Merkostnad (NOK) per vunnet leveår                         | <b>NOK 1 222 632 /LY</b>  |                      |                          |

\*Diagnostisering, administrasjon, monitorering, uønskede hendelser, pasienttransport

## 4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i tidligere kapitler har DMP gjort en egen hovedanalyse. DMP har tatt utgangspunkt i Eisais innsendte helseøkonomiske modell, men vi har gjort omfattende endringer i modelleringen. DMP vil påpeke at det i hovedsak er vurderingen av relativ effekt, og ikke modellstrukturen, som påvirker resultatet av kostnad-nytte-analysen. Basert på de kliniske dataene vurderer DMP at effekten av lecanemab er relativt begrenset, samtidig som det er en svært ressurskrevende behandling. Andre parametere, antagelser og forutsetninger knyttet til modellstruktur påvirker analysen av kostnadseffektivitet i liten grad.

DMP er imidlertid uenig i en rekke av de forutsetningene som Eisai har lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen, og har endret disse i egen hovedanalyse.

Oppsummert har DMP gjort følgende endringer i hovedanalysen:

- Pasientkarakteristika (se vurderinger i kapittel 3.3)
  - Endret alder ved behandlingsstart på pasientene fra 66 år til 75 år for å bedre reflektere norsk klinisk praksis.
  - Endret gjennomsnittsvekt fra 70 kg til 75 kg for å bedre reflektere norsk klinisk praksis.
  - Endret fordeling mellom MCI-AD (fra 49 % til 79 %) og mild AD (fra 51 % til 21 %) ved å benytte CDR-SB-skår og ikke klinisk vurdering for klassifisering av alvorlighet/sykdomsstadium. Dette ivaretar intern konsistens i analysen siden relativ effekt og naturlig sykdomsforløp er modellert basert på CDR-SB.
- Fremskrivningsmodell (se Kapittel 3.2 og 3.6)
  - Endret overgangssannsynligheter på kort ( $\leq 18$  mnd) og lang sikt ( $> 18$  mnd).
  - Anvendt HR for tid til forverring fra Clarity AD Core for lecanemab på et naturlig sykdomsforløp for å estimere relativ effekt av behandling de første 18 månedene.
  - Lagt til grunn ingen videre (additiv) effekt av behandling med lecanemab etter 18 måneder.
  - Ingen videre (additiv) effekt etter avsluttet behandling.
  - Fjernet sannsynlighetene for overgang til institusjonsomsorg fra helsetilstandene, og inkludert kostnader for pasienter på institusjon for alle pasienter med alvorlig AD, og for halvparten av pasientene med moderat AD.
  - Betydningen av mortalitet er endret som en følge av DMPs endringer i modellstruktur. DMPs modellering medfører en liten indirekte overlevelsesgevinst ved behandling med lecanemab, selv om dette ikke er vist i kliniske studier.
- Livskvalitet (se kapittel 3.6.4)
  - Endrer til nytteverdier i helsetilstandene ved å legge til grunn at pasienter med MCI har livskvalitet tilsvarende normalbefolkningen, og ved å anvende proporsjonale nyttetap for de neste helsetilstandene basert på nytteverdier rapportert av pårørende til pasienter med AD i metaanalysen av Landeiro et al.
  - Fjernet et ekstra nyttetap for pasienter under institusjonsomsorg.
  - Fjernet en separat inklusjon av nyttetap for pårørende, da vi mener det allerede er tilstrekkelig representert av pasientenes nytteverdier som er informert av pårørende.
  - Anvendt norske normdata for livskvalitet.
- Kostnader (se kapittel 3.7)
  - Fjernet kostnader forbundet med lecanemab etter 18 måneder, ettersom vi har lagt til grunn behandlingsstopp ved 18 måneder.
  - Kun brukt 500 mg hetteglass av lecanemab til beregning av legemiddelkostnader, ettersom Eisai har trukket prisen for 200 mg hetteglass.
  - Gjenværende mengde lecanemab etter vekt-basert dose er oppnådd antas å gå til spille.

- Anvendt behandlingsavbrudd basert månedlig rate for placebo-armens behandlingsavbrudd, tilsvarende 1,25 % per måned.
- Kostnaden tilknyttet diagnostiske tester nødvendig før behandlingsoppstart er fjernet i DMPs hovedanalyse.
- Kostnader for uønskede hendelser i SoC-armen fjernes da de ikke reflekterer hendelser som vil finne sted med dagens standardbehandling.
- Lagt inn kostnadene for 1 uplanlagt MR grunnet mistanke om/utredning av ARIA for alle pasienter behandlet med lecanemab.
- Nedjustert kostnadene knyttet til helsetilstandene ved å fjerne helsetjenestebruk som ikke er relatert til AD.

### Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 37. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

|  | Standardbehandling          | Lecanemab            | Differanse         |
|--|-----------------------------|----------------------|--------------------|
| <b>Totale kostnader (NOK)</b>                                      | <b>NOK 1 899 893</b>        | <b>NOK 2 551 376</b> | <b>NOK 651 483</b> |
| <i>Kostnader lecanemab</i>   | <i>NOK 0</i>                | <i>NOK 470 157</i>   | <i>NOK 470 157</i> |
| <i>Kostnader relatert spesifikt til behandling med lecanemab *</i> | <i>NOK 0</i>                | <i>NOK 213 257</i>   | <i>NOK 213 257</i> |
| <i>Pleie og omsorgskostnader</i>                                   | <i>NOK 1 899 893</i>        | <i>NOK 1 867 962</i> | <i>-NOK 31 931</i> |
| <b>Totale QALYs</b>  | <b>3,45</b>                 | <b>3,67</b>          | <b>0,22</b>        |
| <i>MCI-AD</i>  | <i>1,34</i>                 | <i>1,54</i>          | <i>0,20</i>        |
| <i>Mild AD</i>   | <i>1,23</i>                 | <i>1,28</i>          | <i>0,05</i>        |
| <i>Moderat AD</i>  | <i>0,61</i>                 | <i>0,59</i>          | <i>-0,02</i>       |
| <i>Alvorlig AD</i>   | <i>0,28</i>                 | <i>0,26</i>          | <i>-0,02</i>       |
| <b>Totale leveår **</b>  | <b>4,84</b>                 | <b>5,07</b>          | <b>0,24</b>        |
| <i>MCI-AD</i>  | <i>1,56</i>                 | <i>1,80</i>          | <i>0,23</i>        |
| <i>Mild AD</i>   | <i>1,56</i>                 | <i>1,63</i>          | <i>0,07</i>        |
| <i>Moderat AD</i>  | <i>0,98</i>                 | <i>0,95</i>          | <i>-0,03</i>       |
| <i>Alvorlig AD</i>   | <i>0,74</i>                 | <i>0,70</i>          | <i>-0,04</i>       |
| <b>Merkostnad (NOK) per vunnet QALY ***</b>                        | <b>NOK 2 991 127 / QALY</b> |                      |                    |
| <i>uten legemiddelkostnad</i>                                      | <i>NOK 832 515 / QALY</i>   |                      |                    |
| <b>Merkostnad (NOK) per vunnet leveår</b>                          | <b>NOK 2 753 724 / LY</b>   |                      |                    |
| <b>Absolutt prognosetap</b>  | <b>7</b>                    |                      |                    |

\* Diagnostisering, administrasjon, monitorering, uønskede hendelser, pasienttransport

\*\* Tallene samsvarer ikke med tall i Figur 18 grunnet diskontering

\*\*\* Implisitt Inkludert pårørendenytt

Avgjørende for kostnadseffektiviteten av behandlinger av Alzheimers sykdom er hvorvidt behandlingen kan stoppe/utsette sykdomsutviklingen tilstrekkelig til at man kan redusere kostnadene tilknyttet de senere og svært ressurskrevende stadiene av sykdommen. Da DMP vurderer at det ikke er sannsynlig at behandling med lecanemab påvirker forløpet utover den initiale behandlingsfasen, vil ikke behandlingen ha tilstrekkelig påvirkning på sykdomsutviklingen til å veie opp for de store kostnadene man forventer relatert til legemiddelet, diagnostisering, administrasjon og oppfølging av de behandlede pasientene. I DMPs hovedanalyse vil ressursbruken knyttet til behandlingen, selv ekskludert legemiddelkostnaden, være høyere enn det som normalt anses å stå i et rimelig forhold til den forventede helsegevinsten.

### 4.1.3 Analyser av usikkerhet

#### Scenarioanalyser

DMP belyser usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om lecanemab skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. DMP mener at scenarioene 3 a og b ikke er plausible, men har inkludert disse fordi de legger til grunn fortsatt behandlingseffekt etter 18 måneder slik som Eisai har antatt i sin grunnanalyse, men hvor modelleringen ellers er endret slik som for DMPs hovedanalyse.

Tabell 38: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

|                              | Parameter/<br>forutsetning   | DMPs<br>hovedanalyse  | Scenario-<br>analyse                                       | Δ QALY,<br>Δ Kostnader                               | IKER                        |
|------------------------------|--|---|--|--|-----------------------------|
| Resultat i DMPs hovedanalyse |  |   |  | Δ QALY:<br>+ 0,22<br><br>Δ Kostnader:<br>+ 651 483   | 2 991 127<br><br>832 515*   |
| 1a                           | Behandlingslengde  | Avsluttet<br>behandling etter<br>18 måneder,<br>uten effekt | Fortsatt<br>behandling etter<br>18 måneder,<br>uten effekt | Δ QALY:<br>+ 0,22<br><br>Δ Kostnader:<br>+ 1 258 499 | 5 778 089<br><br>1 587 666* |
| 1b                           | Behandlingslengde,<br>subkutan formulering etter 18 mnd                                  | Se 1a<br>Kun IV<br>tilgjengelig                             | Se 1a<br>Subkutan<br>formulering                           | Δ QALY:<br>+ 0,22<br><br>Δ Kostnader:<br>+ 929 547   | 4 267 789<br><br>1 093 271* |
| 2                            | 200 mg lecanemab tilgjengelighet   | Utilgjengelig   | Tilgjengelig   | Δ QALY:<br>+ 0,22<br><br>Δ Kostnader:<br>+ 602 643   | 2 766 888<br><br>832 515*   |
| 3a                           | Behandlingseffekt og -kostnader<br>etter 18 måneder                                      | HR: 1 og kostnad<br>null etter 18<br>måneder                | HR: 0,698 og<br>full kostnad etter<br>18 måneder           | Δ QALY:<br>+ 0,67<br><br>Δ Kostnader:<br>+ 1 344 947 | 2 012 949<br><br>513 335*   |
| 3b                           | Behandlingseffekt og kostnader<br>etter 18 måneder, subkutan<br>formulering etter 18 mnd | Se 3a,<br>Kun IV<br>tilgjengelig                            | Se 3a,<br>Subkutan<br>formulering                          | Δ QALY:<br>+ 0,67<br><br>Δ Kostnader:<br>+ 949 675   | 1 421 354<br><br>319 678*   |

|   |   |                |                                    |  |                           |
|---|---|----------------|------------------------------------|--|---------------------------|
| 4 | Diagnostiske tester før behandlingsoppstart | Ikke inkludert | Inkludert for AD patologi og APOE4 | $\Delta$ QALY:<br>+ 0,22<br><br>$\Delta$ Kostnader:<br>+ 678 547 | 3 115 382<br><br>956 770* |
|---|---|----------------|------------------------------------|--|---------------------------|

\* IKER dersom lecanemab er 100% rabattert

## Beskrivelse av scenarioanalyser:

### 1a. Behandlingslengde

I DMPs hovedanalyse forutsetter vi at pasienter avslutter behandling etter 18 mnd, da vi ikke forventer at fortsatt behandling vil ha en betydningsfull effekt. Preparatomtalen spesifiserer imidlertid ingen spesifikk behandlingslengde utover at man skal avslutte behandling ved overgang til moderat/alvorlig AD. Det kan derfor tenkes at pasienter/behandlende lege forsetter behandling etter 18 måneder. Dette vil øke de modellerte behandlingskostnadene, men ikke helsegevinstene. I dette scenarioet legges behandlingsavslutning slik den er observert fra Clarity AD til grunn.

### 1b. Behandlingslengde, med subkutan formulering tilgjengelig

Dette er en variasjon av 1a, men hvor vi også legger til grunn at en subkutan formulering blir tilgjengelig og kan brukes etter 18 måneder med IV behandling. Denne behandlingen er godkjent i USA, men er foreløpig ikke tilgjengelig i Europa. En overgang til subkutan formulering vil redusere behandlingskostnadene tilknyttet IV administrasjon og dosering.

### 2. 200 mg lecanemab tilgjengelighet

Per i dag har kun 500 mg (1x5 ml, 100 mg/ml) en gyldig maksimalpris og kan markedsføres. DMP har i denne scenarioanalysen antatt at Eisai velger å også markedsføre 200 mg (1x2 ml, 100 mg/ml), med samme pris per ml, siden pakningene faller innenfor samme pakningsskille. Eisai fikk først innvilget en maksimalpris for 200 mg, men trakk senere prisen. Det er usikkert om 200 mg pakning vil bli tilgjengelig på et senere tidspunkt.

### 3a. Behandlingseffekt og -kostnader etter 18 måneder

DMP mener at vedvarende behandling utover om lag 18 måneder ikke vil gi en betydningsfull helsegevinst. DMP har imidlertid laget en scenarioanalyse hvor vi tillegger en hasard ratio på 0,698 (HR TTW under behandling fra Clarity AD Core) på overgangssannsynligheter også etter 18 måneder for pasienter som står på aktiv behandling. Dette vil øke de modellerte behandlingskostnadene og helsegevinstene. Selv med en antagelse om videre behandlingseffekt er kostnadene forventet å være høye sett opp mot helsegevinsten.

Gitt de tilgjengelige dataene, vurderer DMP imidlertid at dette ikke er et plausibelt scenario.

### 3b. Behandlingseffekt og -kostnader etter 18 måneder

Dette er en variasjon av 3a, men med subkutan formulering tilgjengelig (slik som i scenario 1b).

### 4. Diagnostiske tester

DMPs hovedanalyse inneholder ikke kostnader for diagnostiske tester som må utføres før pasienter starter behandling. Det vil imidlertid være behov for testing for å biologisk verifisere AD-patologi og ekskludere APOE  $\epsilon$ 4 homozygote pasienter. Det legges til grunn 3,2 pasienter per pasient for testing av AD patologi, og 1,04 pasienter per pasient for APOE  $\epsilon$ 4. Scenarioanalysen er vist med kostnader for CSF-analyse/PET-skanning. DMP har også undersøkt betydningen av å gå over til blodbasert diagnostikk med dagens priser. Dette ville ha redusert IKER i DMPs scenarioanalyse med om lag 60 000 kr/QALY.

### Andre supplerende analyser

DMP har testet betydningen av å øke og bremse sykdomsprogresjon fra hovedanalysen, ved en justering av de progressive overgangssannsynlighetene til neste stadium med +/- 25%. Raskere sykdomsprogresjon skaper en større absolutt differanse mellom armene (økt helsegevinst av lecanemab) ved en HR på om lag 0,7 de første 18 månedene, som reduserer IKER med om lag 200 000 NOK/QALY. Langsommere

progresjon skaper en mindre absolutt differanse (reduisert helsegevinst av lecanemab), og øker IKER med om lag 400 000 NOK/QALY. DMP vurderer at IKER fremdeles vil være høy uavhengig av hastigheten på naturlig forløp.

## 4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med dagens standardbehandling. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet, målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs), som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen, sammenlignet med normalbefolkningen. DMP legger til grunn de dødelighetsdata og normtall som ligger tilgjengelig på DMP.no i beregning av alvorlighet.

Tabell 39. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

| Alder   | A                  | 75         |
|---|--------------------|------------|
| Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)     | QALY <sub>SA</sub> | 10,7       |
| Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) | P <sub>A</sub>     | 3,9        |
| <b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>                    | <b>APT</b>         | <b>6,8</b> |

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 7 QALY.

## 4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen har DMP estimert at merkostnad for lecanemab sammenliknet med dagens standardbehandling basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

2,99 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

2,75 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. DMP finner at selv ved svært optimistiske antagelser, som ikke anses som plausible, vil konklusjonen fremdeles være den samme som ved DMP sin hovedanalyse; at ressursbruken knyttet til behandlingen, selv ekskludert legemiddelkostnaden for lecanemab, er høyere enn det som normalt anses å stå i et rimelig forhold til den forventede helsegevinsten.

Analysene er preget av mye usikkerhet. Studiene som ligger til grunn er ikke optimale for å estimere langsiktig sykdomsutvikling eller behandlingseffekt. Analysene bygger derfor på mye eksterne studier/litteratur, hvor overførbarheten til norsk klinisk praksis er usikker. Hvorvidt behandling vil føre til et redusert pleie- og omsorgsbehov, som ville være en sentral driver i å gjøre behandlingen kostnadseffektiv, er ikke studert og det er derfor uvisst om man kan forvente noen effekt på omsorgsbehov. Det er imidlertid vist at ressursbehovet tilknyttet selve behandlingen med lecanemab er svært omfattende.

## 5. Budsjettberegninger

### 5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med lecanemab (Leqembi) ved tidlig AD i Norge

#### Antall pasienter med MCI og demens (alle typer) i Norge

Det er, som beskrevet i kapittel 1, beregnet at 240 000 norske pasienter per i dag har MCI, og at 115 000 pasienter har demens (alle typer). Den årlige insidensen av demens er 30 000 [66].

#### Antall pasienter $\geq 70$ år med AD patologi som vil ha medisinsk indikasjon for behandling med lecanemab (Leqembi)

Basert på analyser av p-tau217 i blodprøver (blodbasert AD biomarkør) fra 8 949 personer i HUNT<sup>14</sup> studien er det estimert at om lag 11 % av personer  $\geq 70$  - 89 år vil være aktuelle for behandling med antiamyloide legemidler i Norge (Aarsland et al, 2025) [67]. DMP har tatt utgangspunkt i dette anslaget, men justert det for pasienter behandlet med antikoagulerende legemidler (kontraindikasjon for Leqembi) og for kontraindikasjon for MR-undersøkelse. Basert på dette antar DMP at 9,3 % av alle personer  $\geq 70$  år kan være aktuelle for behandling med lecanemab (Leqembi). Det antas at svært få personer  $\geq 90$  år vil være aktuelle for behandling. DMPs antagelser er nærmere beskrevet i appendiks 4.

Tabell 40. Algoritme med pasientestimer for å identifisere pasienter aktuelle for behandling med lecanemab (Leqembi), hensyntatt indikasjon og alle kontraindikasjoner, personer mellom 70-89 år.

|   | MCI                 | Mild demens      | Kilde/kommentar   |
|---|---------------------|------------------|---|
| Antall personer mellom 70-89 år   | 697 341             |                  | Statistisk sentralbyrå [68]   |
| Antall personer i aldersgruppen som <i>ikke</i> behandles med antikoagulerende legemidler | 574 720<br>(82,4 %) |                  | Legemiddelregisteret, se Tabell 55. Andel norske personer som ikke behandles med antikoagulerende legemidler 70-89 år |
| Antall pasienter uten kontraindikasjon for MR-undersøkelse                                | 545 984<br>(95 %)   |                  | Innspill medisinske fageksperter  |
| Av disse: andel og antall personer med MCI eller mild demens                              | 34,9 %<br>190 548   | 7,7 %<br>42 041  | HUNT [67]   |
| Av disse: andel og antall pasienter uten historikk med slag eller hjerneblødning          | 89,2 %<br>169 969   | 83,8 %<br>35 230 | HUNT [67]   |
| Antall personer aktuelle for utredning AD patologi  | 169 969             | 35 230           |   |
| Antall personer som testes med BBM for AD patologi  | 169 969             | 35 230           | Maks antall dersom innført som bekreftende diagnostikk  |
| Antall personer med bekreftet AD patologi   | 30,2 %<br>51 331    | 49,8 %<br>17 545 | HUNT [67]   |

<sup>14</sup> Helseundersøkelse Nord Trøndelag

|  |                  |                  |   |
|--|------------------|------------------|---|
| Antall personer som testes for ApoE ε4   | 51 331           | 17 545           | Antar at like mange pasienter som testes for AD patologi testes for ApoE ε4 |
| Antall ApoE ε4 ikke bærere eller heterozygote*                                   | 93,6 %<br>48 046 | 94,2 %<br>16 527 | HUNT [67]   |
| Antall pasienter med medisinsk indikasjon for lecanemab (Leqembi)                | 48 046           | 16 527           |   |
|  | 64 573           |                  |   |
| Andel av alle personer 70-89 år med medisinsk indikasjon for lecanemab (Leqembi) | 9,26 %           |                  |   |

\* HUNT og Clarity AD oppgir ulik forekomst, tall fra HUNT brukes her

#### Antall pasienter < 70 år med AD patologi som vil ha medisinsk indikasjon for behandling med lecanemab (Leqembi)

For pasientgruppen mellom 60 – 69 år har DMP har tatt utgangspunkt i beregninger for EU (Jonsson et al, 2023) [69], og beregnet at henholdsvis 10 431 og 3 263 pasienter med MCI og mild demens kan være aktuelle for lecanemab (Leqembi).

#### Totalt antall pasienter alle aldre med AD patologi som vil ha medisinsk indikasjon for behandling med lecanemab (Leqembi)

Totalt anslås det å være 78 266 pasienter med teoretisk indikasjon.

#### Insidens

Den årlige insidensen av demens (alle typer) er 30 000, og det antas at 60 % av pasientene har AD, noe som tilsvarer en insidens av mild AD på om lag 18 000 pasienter. DMP antar at insidensen av amyloid MCI er tilsvarende.

Det er estimert at i overkant av 135 000 pasienter vil ha demens (alle typer) i 2030, dette tilsvarer en prosentvis økning på 1,17 % fra 2025 [66].

#### Forventet økning i antall pasienter med en klinisk og biologisk verifisert diagnose

I 2023 var det registrert 851 personer med en Alzheimer-diagnose i NorKog. Diagnosen var biologisk verifisert (CSF eller amyloid PET-scan) hos 223 pasienter [11].

HUNT4 studien har avdekket at blant pasientene som fikk en demensdiagnose i studien, så hadde 35,6 % en demensdiagnose registrert i helseregistre, noe som indikerer at kun en tredjedel av norske demenspasienter har blitt diagnostisert. Studien avdekket også at pasientene gjerne blir diagnostisert i senere stadier av sykdommen [70].

DMP forventer at både antall pasienter som diagnostiseres med MCI/mild demens og som får en biologisk verifisering av AD vil øke betydelig med innføring av blodbasert diagnostikk og dersom legemidler som lecanemab (Leqembi) innføres.

#### Antall pasienter estimert at vil behandles med lecanemab (Leqembi) de fem første årene etter innføring

Totalt antar DMP at 78 266 prevalente pasienter rent teoretisk kan ha en medisinsk indikasjon for behandling med lecanemab (Leqembi) per i dag.

Hvor mange pasienter som starter behandling vil avhenge både av kapasitet i helsetjenesten for diagnostikk, administrasjon og monitorering med MR-undersøkelser, samt hvor mange pasienter som vil ønske å motta behandling.

Medisinske fageksperter mener det er vanskelig og usikkert å estimere pasientopptak, men at det kan være rimelig å se for seg at pasientantallet første år etter innføring omtrent vil tilsvare antallet som per i dag behandles i spesialisthelsetjenesten (jfr. tall fra NorKog). Deretter antas en voldsom økning kommende år. Økningen vil komme i takt med volumet av pasienter som får en biologisk verifisert diagnose. Fagekspertene har gitt innspill på at pasientantall kommende år også vil avhenge av langtidseffekt- og sikkerhetsdata. Om behandlingen viser seg å være mer, eller mindre, effektiv og trygg enn hva man antar per i dag, så vil det kunne påvirke pasientantallet.

DMP har i budsjettet antatt at BBM som primær metode for biologisk verifisering kanskje kan tas i bruk fra 2028, men dette er usikkert.

DMP legger i samråd med medisinske fageksperter til grunn følgende utvikling i pasientopptaket:

Tabell 41. Estimert for hvor mange pasienter med teoretisk indikasjon for legemiddelbehandling som diagnostiseres årlig

|  | 2027*  | 2028** | 2029** | 2030** | 2031** |
|--|--|--------|--------|--------|--------|
| Insidente pasienter med indikasjon som diagnostiseres  | Tilsvarende tall for pas med biologisk verifisering fra NorKog siste årene | 15 %   | 20 %   | 25 %   | 30 %   |
| Prevalente pasienter med indikasjon som diagnostiseres |  | 5 %    | 10 %   | 10 %   | 10 %   |

\* Antas at BBM ikke brukes alene, samtlige pasienter må undersøkes med CSF eller PET

\*\*Antas at BBM er validert til bruk som primær metode for biologisk verifisering for flertallet av pasientene

DMP antar at det gjennomsnittlig tar 5,2 år før insidente pasienter (nye pasienter som tilkommer populasjonen) får moderat AD, og dermed ikke er aktuelle for å starte behandling med lecanemab (Leqembi). Dette estimatet er hentet fra Potashman [25]. Dette tilsvarer at 19 % av de prevalente pasientene årlig får moderat AD.

Medisinske fageksperter har, basert på siste tilgjengelige effektresultater, anslått at det er rimelig å anta at 50 % av pasienter med diagnose kanskje vil ønske å starte behandling med lecanemab (Leqembi). Det antas at det vil ha en betydning hvordan legen presenterer forventninger til nytte og bivirkninger, og at den begrensede behandlingsfordelen vektet med tid som går med til å motta og følge opp behandling, ikke tilsier at mer enn halvparten av pasientene vil ønske å starte behandling.

Fagekspertene oppgir at man i utgangspunktet ser for seg at helsetjenesten kan håndtere det dersom svært mange pasienter etter hvert skal utredes årlig, men at man per i dag ikke har kapasitet på poliklinikkene, og særlig ikke MR kapasitet, til å håndtere volumet av pasienter som skal følges opp under behandling.

Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 125-4 000 pasienter årlig vil starte behandling med lecanemab (Leqembi) over en femårsperiode dersom lecanemab (Leqembi) innføres, se Tabell 42 under. For de budsjettmessige konsekvensene er det kun de pasientene man faktisk behandler som er avgjørende for differansen. Det vil si at vi ikke estimerer kostnadene for de potensielt 78 tusen pasientene som kunne vært aktuelle for behandling det første året, kun de 125 som vi forventer får behandling. Kostnadsestimatene vil derfor ikke samsvare med estimater for hvor mye man faktisk bruker på behandling av Alzheimer per i dag.

DMPs anslag på antall behandlede pasienter er betydelig høyere enn Eisai sitt anslag på ■■■ pasienter årlig.

Tabell 42. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

|   | 2027   | 2028   | 2029   | 2030   | 2031   |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|
| Prevalens av amyloid MCI eller mild AD*   | 78 200 | 63 200 | 49 800 | 38 200 | 29 300 |
| Insidens av amyloid MCI eller mild AD**   | 15 100 | 15 200 | 15 400 | 15 600 | 15 800 |
| Antall pasienter som årlig vil starte behandling med lecanemab (Leqembi), dersom lecanemab (Leqembi) blir innført | 125    | 2 700  | 4 000  | 3 900  | 3 800  |

\*Teoretisk anslag - Restprevalens fra foregående år, dvs. pasienter som ikke allerede har startet behandling eller falt utenfor indikasjon.

\*\*Teoretiske anslag – Nye pasienter omfattet av indikasjonen hvert år

## 5.2 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

I Tabell 43 under, presenteres legemiddelkostnader for pasienter som starter behandling med lecanemab (Leqembi) + dagens standardbehandling (intervensjon) og dagens standardbehandling alene (komparator). I budsjettkonsekvensberegningene er kostnadene korrigeret for å hensynta at ikke alle pasientene starter behandling på starten av året, men fordeler seg utover året. Det antas en maks behandlingsvarighet på 18 måneder, og en gjennomsnittlig behandlingstid på om lag 16 måneder.

Per i dag har Eisai kun søkt om maks AUP for pakninger med 1 hetteglass à 500 mg, og DMP legger til grunn at dette er den eneste tilgjengelige pakningen i hovedanalysen. Dersom hetteglass à 200 mg blir tilgjengelig, vil legemiddelkostnaden bli om lag 10% lavere de to første årene.

Tabell 43. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for lecanemab (Leqembi) og dagens standardbehandling. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

|   | År 1    | År 2    | År 3  | År 4  | År 5  |
|---|---------|---------|-------|-------|-------|
| Lecanemab (Leqembi) + dagens standardbehandling | 416 646 | 195 726 | 3 762 | 3 453 | 2 992 |
| Dagens standardbehandling                       | 3 847   | 3 936   | 3 743 | 3 344 | 2 834 |

## 5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader
- Kostnader relatert til behandling med lecanemab (Leqembi), inkludert administrasjon, diagnostikk, monitorering og oppfølging av uønskede hendelser.
- Andre kostnader, primært relatert til pleie- og omsorgstjenester

### 5.3.1 Budsjettkonsekvenser for legemiddelbudsjettet

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 42 i Kap. 5.1. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen. De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert Tabell 44. Tall oppgis i millioner.

Tabell 44. Forventet budsjettvirkning på legemiddelbudsjett av lecanemab til behandling av AD (millioner NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

|  | År 1     | År 2      | År 3        | År 4        | År 5        |
|--|----------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Lecanemab (Leqembi) blir innført</b>      | 26 mill. | 605 mill. | 1 685 mill. | 2 310 mill. | 2 391 mill. |
| <b>Lecanemab (Leqembi) blir ikke innført</b> | <1 mill. | 6 mill.   | 19 mill.    | 34 mill.    | 48 mill.    |
| <b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>        | 26 mill. | 600 mill. | 1 667 mill. | 2 276 mill. | 2 344 mill. |

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 2,34 milliarder kroner i året med de største budsjettkonsekvensene (år fem) basert på maksimal AUP inkludert mva.

### 5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten utenom legemiddelkostnader

I tillegg til selve legemiddelkostnaden av behandling med lecanemab (Leqembi), er det tilknyttet betydelige kostnader til behandlingen. Behandlingen krever infusjoner hver andre uke, pasientreiser, oppfølging av bivirkninger med mer. En stor andel av denne ressursbruken reflekterer bruk av helsepersonell i spesialisthelsetjenesten, i tillegg til utgifter knyttet til bruk av utstyr.

Tabell 45. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenesten relatert til behandling med lecanemab (Leqembi) (millioner NOK), utenom legemiddelkostnader.

|  | År 1     | År 2      | År 3      | År 4      | År 5      |
|--|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Lecanemab (Leqembi) blir innført</b>      | 10 mill. | 230 mill. | 621 mill. | 825 mill. | 843 mill. |
| <b>Lecanemab (Leqembi) blir ikke innført</b> | -        | -         | -         | -         | -         |
| <b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>        | 10 mill. | 230 mill. | 621 mill. | 825 mill. | 843 mill. |

DMP estimerer at indirekte kostnader alene kan utgjøre en budsjettmessig konsekvens på 843 millioner kroner i året med størst budsjettkonsekvens (år fem). Kostnader for diagnostiske tester er ikke inkludert. Budsjettkonsekvensen øker til 950 millioner kroner i år fem dersom man også legger til kostnader for

diagnostiske tester (CSF/PET). Dersom BBM erstatter CSF/PET helt eller delvis vil kostnadene knyttet til biologisk verifisering reduseres.

### 5.3.3 Andre kostnader, primært pleie- og omsorgstjenester

DMP har estimert hva betydningen av innføring av lecanemab (Leqembi) kan være på behovet for pleie- og omsorg. Som beskrevet tidligere mener DMP at behandlingen potensielt kan føre til en liten utsettelse av pleiebehovet. Som beskrevet i kapittel 3.6.2.7 estimerer DMP at behandling med lecanemab (Leqembi) kan føre til at pasientene i snitt oppholder seg noen få dager kortere i den ressurskrevende helsetilstanden alvorlig AD hvor pasientene har behov for mye pleie i primærhelsetjenesten, og estimerte besparelser for pleie- og omsorgstjenester i Tabell 46 under reflekterer dette.

Tabell 46. Forventet budsjettvirkning på helsetjenesten relatert pleie- og omsorgstjenester (millioner NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

|  | År 1     | År 2      | År 3       | År 4        | År 5        |
|--|----------|-----------|------------|-------------|-------------|
| <b>Lecanemab (Leqembi) blir innført</b>      | 7 mill.  | 179 mill. | 678 mill.  | 1 479 mill. | 2 495 mill. |
| <b>Lecanemab (Leqembi) blir ikke innført</b> | 8 mill.  | 206 mill. | 799 mill.  | 1 736 mill. | 2 849 mill. |
| <b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>        | -1 mill. | -27 mill. | -121 mill. | -257 mill.  | -355 mill.  |

DMP estimerer at innføring av lecanemab (Leqembi) kan føre til en budsjettbesparelse for pleie- og omsorgstjenesten på 355 millioner kroner i året med de største budsjettkonsekvensene (år fem). Disse besparelsene må vurderes samlet med forventede ressursbruk presentert i kapittel 5.3.1 og 5.3.2.

### 5.3.4 Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet

De samlede budsjettkonsekvensene for helse- og omsorgstjenesten er estimert til å være størst det fjerde budsjettåret etter en eventuell innføring av lecanemab (Leqembi), med en samlet konsekvens på om lag 2,84 milliarder kroner i økte utgifter.

Grunnet den beskjedne størrelsen på den estimerte helsegevinsten, samt de direkte og indirekte kostnadene tilknyttet behandling, har DMP beregnet at behandlingskostnadene ikke vil kunne balanseres av redusert behov for pleie- og omsorgstjenesten, selv om selve legemiddelet hadde vært gratis.

Tabell 47. Forventet budsjettvirkning på helsetjenesten totalt (millioner NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

| År  | 2027            | 2028               | 2029               | 2030               | 2031               |
|---|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Lecanemab (Leqembi) blir innført</b>               | <b>43 mill.</b> | <b>1 014 mill.</b> | <b>2 984 mill.</b> | <b>4 614 mill.</b> | <b>5 729 mill.</b> |
| <i>Legemiddelkostnader</i>                            | 26              | 605                | 1 685              | 2 310              | 2 391              |
| <i>Administrasjon, monitorering, oppfølging, etc.</i> | 10              | 230                | 621                | 825                | 843                |
| <i>Kostnader relater til pleie og omsorg</i>          | 7               | 179                | 678                | 1 479              | 2 495              |
| <b>Lecanemab (Leqembi) blir ikke innført</b>          | <b>9 mill.</b>  | <b>211 mill.</b>   | <b>818 mill.</b>   | <b>1 770 mill.</b> | <b>2 897 mill.</b> |
| <i>Legemiddelkostnader</i>                            | <1              | 6                  | 19                 | 34                 | 48                 |

|   |                 |                  |                    |                    |                    |
|---|-----------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <i>Administrasjon, monitorering, oppfølging, etc.</i> | -               | -                | -                  | -                  | -                  |
| <i>Kostnader relater til pleie og omsorg</i>          | 8               | 206              | 799                | 1 736              | 2 849              |
| <b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>                 | <b>35 mill.</b> | <b>803 mill.</b> | <b>2 166 mill.</b> | <b>2 844 mill.</b> | <b>2 832 mill.</b> |
| <i>Legemiddelkostnader</i>                            | 26              | 600              | 1 667              | 2 276              | 2 344              |
| <i>Administrasjon, monitorering, oppfølging, etc.</i> | 10              | 230              | 621                | 825                | 843                |
| <i>Kostnader relater til pleie og omsorg</i>          | -1              | -27              | -121               | -257               | -355               |

## Referanser

1. De regionale helseforetakene, *Organisering av utredning av demens og kognitiv svikt i spesialisthelsetjenesten. Rapport som oppsummerer interregionalt utredningsarbeid på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet*. 2024.
2. European Medicines Agency (EMA), *Preparatomtale for Leqembi*. 2025.
3. Norsk legemiddelhandbok, *T5.7 Demens*. 2023.
4. FHI, *Demens*. 2021.
5. Grøntvedt G. R., *Blodbaserte biomarkører ved Alzheimers sykdom*. Tidsskr Nor Legeforen, 2025. **145**.
6. metodebok.no, *Demens*. 2024.
7. Nasjonalt senter for aldring og helse, *Hvor mange i Norge har demens?* 2025.
8. Helsedirektoratet, *Nasjonalt faglig retningslinje om demens*. 2024.
9. Knapskog A-B. et al, *Alzheimers sykdom – diagnostikk og behandling*. Tidsskr Nor Legeforen, 2021. **141**.
10. Nasjonalt senter for aldring og helse, *Utredning av demens*. 2025.
11. Norsk register for personer som utredes for kognitive symptomer i spesialisthelsetjenesten (NorKog), *Årsrapport for 2023 med plan for forbedringstiltak*. 2024.
12. Palmqvist et al, *Alzheimer's Association Clinical Practice Guideline on the use of blood-based biomarkers in the diagnostic workup of suspected Alzheimer's disease within specialized care settings*. Alzheimer's Dement, 2025. **21**(e70535).
13. Villain N. et al, *Lecanemab for early Alzheimer's disease: Appropriate use recommendations from the French federation of memory clinics*. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, 2025. **12**(4).
14. Norsk legemiddelhandbok, *L5.6.1 Acetylkolinesterasehemmere*. 2023.
15. Norsk legemiddelhandbok, *L5.6.2 Memantin*. 2023.
16. European Medicines Agency (EMA), *Assessment report for Leqembi*. 2025.
17. McDade E. et al, *Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study*. Alzheimer Res Ther., 2022. **14**.
18. European Medicines Agency (EMA), *Annex related to the Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the member states* 2025.
19. Eisai, *"LEQEMBI®" (lecanemab) IV Maintenance Dosing for the Treatment of Early Alzheimer's Disease Approved in the United Kingdom*. 2025.
20. Eisai, *FDA Approves LEQEMBI® IQLIK™ (lecanemab-irmb) Subcutaneous Injection for Maintenance Dosing for the Treatment of Early Alzheimer's Disease*. 2025.
21. Nationalt Videncenter for demens, *Clinical Dementia Rating (CDR)*. 2025.
22. Tarawneh R. & Pankratz V. S., *The search for clarity regarding "clinically meaningful outcomes" in Alzheimer disease clinical trials: CLARITY-AD and Beyond*. Alzheimer Res Ther., 2024. **16**.
23. Morris J. C., *The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules*. Neurology, 1993. **43**(11): p. 2413-4.
24. O'Bryant S. E. et al, *Staging Dementia Using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores*. Arch Neurol., 2008. **65**(8): p. 1091-1095.
25. Potashman, M., et al., *Estimating Progression Rates Across the Spectrum of Alzheimer's Disease for Amyloid-Positive Individuals Using National Alzheimer's Coordinating Center Data*. Neurol Ther, 2021. **10**(2): p. 941-953.
26. Folkehelseinstituttet, *Resultater fra den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020, in Kartlegging av kostholdsvaner og kroppsvekt hos voksne i Norge basert på selvrapportering*. 2021.
27. van Dyck C. H. et al, *Lecanemab in Early Alzheimer's Disease*. N ENGL J MED, 2023. **338**.
28. Wolters F. J. & Labrecque J. A., *Potential impact of unblinding on observed treatment effects in Alzheimer's disease trials*. Alzheimer Dement., 2024. **20**(10): p. 3119-3125.
29. Muir R. T. et al, *Minimal clinically important difference in Alzheimer's disease: Rapid review*. Alzheimers Dement., 2024. **20**: p. 3352-3363.
30. Liu K. Y. et al, *The need to show minimum clinically important differences in Alzheimer's disease trials*. Lancet Psychiatry, 2021. **8**: p. 1013-16.
31. Espay A. J. et al, *Lecanemab and Donanemab as Therapies for Alzheimer's Disease: An Illustrated Perspective on the Data*. eNeuro, 2024. **11**.

32. Delor I. et al, *Modeling Alzheimer's Disease Progression Using Disease Onset Time and Disease Trajectory Concepts Applied to CDR-SOB Scores From ADNI*. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 2013. **2**(10): p. 1-10.
33. Wimo A. et al, *Quantifying and Describing the Natural History and Costs of Alzheimer's Disease and Effects of Hypothetical Interventions*. Journal of Alzheimer's Disease, 2020. **75**: p. 891-902.
34. TLV, *Hälsoekonomisk bedömning. Leqembi (lecanemab)*,. 2025.
35. NICE, *Lecanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease*. 2025.
36. Medicinrådet, *Medicinrådets vurdering af lecanemab til patienter med let kognitiv svækkelse og let demens som følge af Alzheimers sygdom 2025*.
37. van Dyck C. H. et al, *Long-term safety and efficacy of lecanemab in early Alzheimer's disease: Results from the clarity AD open-label extension study*. Alzheimer Dement., 2025. **21**(12).
38. ADNI, *Protocol ADNI-1*. 2008.
39. ADNI, *Protocol ADNI-2*. 2015.
40. ADNI, *Protocol ADNI-3*. 2022.
41. Collij L. E. et al, *Centiloid recommendations for clinical context-of-use from the AMYPAD consortium*. Alzheimers Dement., 2024. **20**: p. 9037-9048.
42. Navitsky M. et al, *Standardization of amyloid quantitation with florbetapir standardized uptake value ratios to the Centiloid scale*. Alzheimer Dement., 2018. **14**(12): p. 1565-1571.
43. Crowell V. et al, *Disease severity and mortality in Alzheimer's disease: an analysis using the U.S. National Alzheimer's Coordinating Center Uniform Data Set*. Springer Nature Link, 2023. **23**(302).
44. Folkehelseinstituttet, *Demens som dødsårsak*. 2020.
45. Knapp M. et al, *Predictors of care home and hospital admissions and their costs for older people with Alzheimer's disease: findings from a large London case register*. BMJ Open, 2016. **6**(e013591).
46. Det Kongelige Helse- og Omsorgsdepartement, *Meld. St. 21., in Helse for alle. Rettferdig prioritering i vår felles helsetjeneste*. 2025.
47. Andrews D. et al, *The higher benefit of lecanemab in males compared to females in CLARITY AD is probably due to a real sex effect*. Alzheimer Dement., 2025. **21**(1).
48. Sims J. R. et al, *Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease. The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023. **330**: p. 512-527.
49. Store medisinske leksikon, *Intracerebralt hematom*. 2025.
50. Haslund A. et al, *Mikroblødninger i hjernen*. Tidsskriftet, 2017. **137**.
51. Belder C. R. S. et al, *Brain volume change following anti-amyloid  $\beta$  immunotherapy for Alzheimer's disease: amyloid-removal-related pseudo-atrophy*. Lancet Neurol., 2024. **23**: p. 1025-1034.
52. Alves F. et al, *Accelerated Brain Volume Loss Caused by Anti- $\beta$ -Amyloid Drugs. A systematic Review and Meta-analysis*. Neurology, 2023. **100**.
53. Eisai, *Synoptic Clinical Study Report BAN2401-G000-301, in Final (v5.0)*. 2024.
54. Biogen, *Two-Year Real-World Study of LEQEMBI® in the United States Presented at Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2025*. 2025.
55. Landeiro, F., et al., *Health-related quality of life in people with predementia Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or dementia measured with preference-based instruments: a systematic literature review*. Alzheimer's research & therapy, 2020. **12**(1): p. 1-14.
56. Alderspsykiatrisk forskningscenter, *Ressursbruk og sykdomsforløp ved demens (REDIC) langversjon*. 2015.
57. Farina, N., et al., *Disease severity accounts for minimal variance of quality of life in people with dementia and their carers: analyses of cross-sectional data from the MODEM study*. BMC geriatrics, 2020. **20**: p. 1-13.
58. Mesterton J. et al, *Cross sectional observational study on the societal costs of Alzheimer's disease*. Curr Alzheimer Res., 2010. **7**: p. 358-67.
59. Tol M. C. J. M. et al, *How are you doing in the eyes of your spouse? Level of agreement between the self-completed EQ-5D-5L and two proxy perspectives in an orthopaedic population: a randomized agreement study*. Health Qual Life Outcomes, 2021. **19**(35).
60. J., R.S.E.a.C., *Using Proxies to assess Quality of Life: A Review of the Issues and Challenges. Discussion paper. Quality and Outcomes of person-centred care policy Research Unit (QORU)*. Kent Academic Repository, 2015.
61. Universitetssykehus, O., *pricelist radiological exams*. 2024.
62. HELFO, *Laboratoriekodeverk som gir rett til refusjon - statlige helseinstitusjoner*. 2025.
63. Helsedirektoratet, *Innsatsstyrt finansiering*. 2025.

64. Oslo Universitetssykehus, *Prisliste i NOK (alle lokaliteter) for nukleærmedisinske undersøkelser gjeldende fra 1.5.2024*. 2024.
65. Helsedirektoratet, *DRG-liste*. 2025.
66. Aldring og helse, *Insidens av demens i Norge*. 2025.
67. Aarsland D. et al, *Prevalence of Alzheimer's Disease Pathology in the Community*. Nature, 2025.
68. Statistisk sentralbyrå, *Seniorer i Norge 2024*. 2025.
69. Jönsson L. et al, *The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint*. Lancet Reg Health Eur, 2023. **29**(100657).
70. Gjóra L. et al, *Prevalence and Determinants of Diagnosed Dementia: A Registry Linkage Study Linking Diagnosis of Dementia in the Population-Based HUNT Study to Registry Diagnosis of Dementia in Primary Care and Hospitals in Norway*. J Alzheimers Dis, 2024. **99**(1): p. 363-375.
71. Babar B. A. et al, *Prevalence of oral anticoagulant use among people with and without Alzheimer's disease*. BMC Geriatrics, 2022. **22**(464).

## Appendiks 1 – ADNI kohorten

Tabell 48. Oppfølgingstider MCI og mild AD i ADNI-1, ADNI-2 og ADNI-3. Kilde Eisai og ADNI protokollene

|        | Planlagte måletidspunkt CDR-SB – ADNI studienes protokoller  | Varighet oppfølging CDR-SB – pasienter inkludert i Eisais kohort |
|--------|--|--|
| ADNI-1 | MCI: Screening*,<br>måned 6, 12, 18**, 24, 36 og 48<br><br>Mild AD: Screening*,<br>måned 6, 12, 24 og 36<br>[38] | MCI: ■ år<br><br>Mild AD: ■ år***                                |
| ADNI-2 | MCI: Screening*,<br>måned 6, 12, 24, 36, 48 og 54<br><br>Mild AD: Screening*,<br>måned 6, 12 og 24<br>[39]       | MCI: ■■■■■<br><br>Mild AD: ■ år                                  |
| ADNI-3 | MCI: Screening*,<br>måned 12, 24, 36, 48 og 54<br><br>Mild AD: Screening*,<br>måned 12 og 24<br>[40]             | MCI: ■■■■■ år<br>Mild AD: ■■■■■ år                               |

\*CDR-SB ble ikke målt ved baseline i ADNI studiene, kun ved screening.

\*\*Kun pasienter fra ADNI-1 med MCI informerte måling ved 18 måneder

\*\*\*

■■■■■ I praksis var det altså bare pasienter med MCI som informerte ADNI kohorten etter år 2. Se også de tre neste figurene under.

Tabell 49. Måletidspunkt og CDR-SB verdier hos pasientene som startet med MCI og midl demens ved baseline i ADNI-1. Kilde Eisai

| ADNI-1 (N = ■■■)                     |                                      |                |                |                |                |                |                |                |
|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                      | Screening<br>(visit 1)<br>Month -1,6 | Month<br>6-7   | Month<br>12-13 | Month<br>18-19 | Month<br>24-25 | Month<br>36-37 | Month<br>42-43 | Month<br>48-49 |
| MCI                                  | ■■■<br>■■■■■                         | ■■■<br>■■■     | ■■■<br>■■■     | ■■■<br>■■■     | ■■■<br>■■■     | ■■■<br>■■■     | ■■■            | ■■■<br>■■■     |
| Clinical<br>(N, mean CDR-SB +<br>SD) |                                      | (■■■)<br>(■■■) | (■■■)<br>(■■■) | (■■■)<br>(■■■) | (■■■)<br>(■■■) | (■■■)<br>(■■■) |                | (■■■)<br>(■■■) |
| Mild AD                              | ■■■<br>■■■                           | ■■■<br>■■■     | ■■■<br>■■■     | ■■■            | ■■■<br>■■■     | ■■■<br>■■■     | ■■■            | ■■■<br>■■■     |
| Clinical                             | (■■■)<br>(■■■)                       | (■■■)<br>(■■■) | (■■■)<br>(■■■) |                | (■■■)<br>(■■■) | (■■■)<br>(■■■) |                | (■■■)<br>(■■■) |

|                       |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| (N, mean CDR-SB + SD) |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|

Tabell 50. Måletidspunkt og CDR-SB verdier hos pasientene som startet med MCI og midl demens ved baseline i ADNI-2. Kilde Eisai

| ADNI-2 (N = [redacted])                          |                                      |              |                |                |                |                |                |                |
|--|--------------------------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|  | Screening<br>(visit 1)<br>Month -1,3 | Month<br>6-7 | Month<br>12-13 | Month<br>18-19 | Month<br>24-25 | Month<br>36-37 | Month<br>42-43 | Month<br>48-49 |
| MCI<br><br>Clinical<br>(N, mean CDR-SB + SD)     | [redacted]                           | [redacted]   | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     |
| Mild AD<br><br>Clinical<br>(N, mean CDR-SB + SD) | [redacted]                           | [redacted]   | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     |

Tabell 51. Måletidspunkt og CDR-SB verdier hos pasientene som startet med MCI og midl demens ved baseline i ADNI-3. Kilde Eisai

| ADNI-3 (N = [redacted])                          |                                      |              |                |                |                |                |                |                |
|--|--------------------------------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|  | Screening<br>(visit 1)<br>Month -1,6 | Month<br>6-7 | Month<br>12-13 | Month<br>18-19 | Month<br>24-25 | Month<br>36-37 | Month<br>42-43 | Month<br>48-49 |
| MCI<br><br>Clinical<br>(N, mean CDR-SB + SD)     | [redacted]                           | [redacted]   | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     |
| Mild AD<br><br>Clinical<br>(N, mean CDR-SB + SD) | [redacted]                           | [redacted]   | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     | [redacted]     |

Tabell 52. Screening/baseline demografiske data fra Clarity AD Core og ADNI kohorten inkludert ADNI-1, -2 og -3

| Characteristic | Clarity AD Core, total<br>(N=[redacted]) | ADNI natural history cohort<br>(N=346) | ADNI-1<br>(N=[redacted]) | ADNI-2<br>(N=[redacted]) | ADNI-3<br>(N=[redacted]) |
|----------------|--|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                |  |  |                          |                          |                          |

|  |        |        |        |        |        |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| Age in years**, mean (SD)  | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Female*, n (%)   | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Race*, n (%)   |        |        |        |        |        |
| White  | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Clinical subgroup*, n (%)  |        |        |        |        |        |
| MCI due to AD  | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Mild dementia  | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ApoE ε4 status (Laboratory) *, n (%)   |        |        |        |        |        |
| Heterozygous carrier   | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Non-carrier  | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Use of AD symptomatic medication at baseline as per CRF*, n (%)                    |        |        |        |        |        |
| Yes  | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| No   | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Global CDR score*, n (%)   |        |        |        |        |        |
| 0.5  | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| 1  | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| CDR-SB*, mean (SD)   | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ADAS-Cog14, mean (SD)  | ██████ | ██     | ██     | ██     | ██     |
| ADAS-Cog13, mean (SD)  | ██     | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ADCS-MCI-ADL, mean (SD)  | ██████ | ██     | ██     | ██     | ██     |
| MMSE*, mean (SD)   | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Amyloid confirmed  | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| History of stroke, TIA or seizures last 12 months prior to screening* <sup>c</sup> | ██     | ██████ | ██████ | ██     | ██     |
| Clinically relevant MRI findings indication other dementia than AD* <sup>d</sup>   | ██     | ██████ | ██████ | ██     | ██     |
| Relevant comorbidities*:   |        |        |        |        |        |

|                        |        |        |        |        |        |
|------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Hyperlipidaemia        | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Hypertension           | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Obesity                | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Ischemic heart disease | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Diabetes               | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

\*: collected at screening visit in both studies. Medical history was collected at screening visit in both studies. Concomitant medication was collected at screening/baseline visit in both studies. Clinical subgroup was collected at screening in Clarity AD and at screening/baseline visit in ADNI. ApoE4 was collected at screening in Clarity AD and ADNI 1 and at baseline in ADNI 2 and 3. CDR and MMSE were collected at screening/baseline in Clarity AD and at screening in ADNI. ADNI used MRI at screening/baseline visit for exclusion criteria.

\*\* : age was based on informed consent date in Clarity AD and based on baseline in ADNI.

a: 100% as this is inclusion criterion

b: 0% as this is exclusion criterion

c: For ADNI, only subjects with ongoing medical history are included.

d: For ADNI, subjects with screening/baseline MRI brain scan with evidence of infection, infarction, or other focal lesions or multiple lacunes or lacunes in a critical memory structure are included.

Tabell 53. Screening/baseline demografiske data fra ADNI kohorten fordelt på alvorlighet ved inklusjon

| Characteristic                          | MCI<br>(N=████) | Mild AD<br>(N=████) |
|---|-----------------|---------------------|
| Age in years, mean (SD)                 | ██████          | ██████              |
| Female, n (%)                           | ██████          | ██████              |
| White                                   | ██████          | ██████              |
| Clinical subgroup, n (%)                |                 |                     |
| MCI due to AD                           | ██████          | ██████              |
| Mild dementia                           | ██████          | ██████              |
| ApoE ε4 status, n (%)                   |                 |                     |
| Heterozygous carrier                    | ██████          | ██████              |
| Non-carrier                             | ██████          | ██████              |
| Use of AD symptomatic medication, n (%) |                 |                     |
| Yes                                     | ██████          | ██████              |
| No                                      | ██████          | ██████              |
| Global CDR score, n (%)                 |                 |                     |

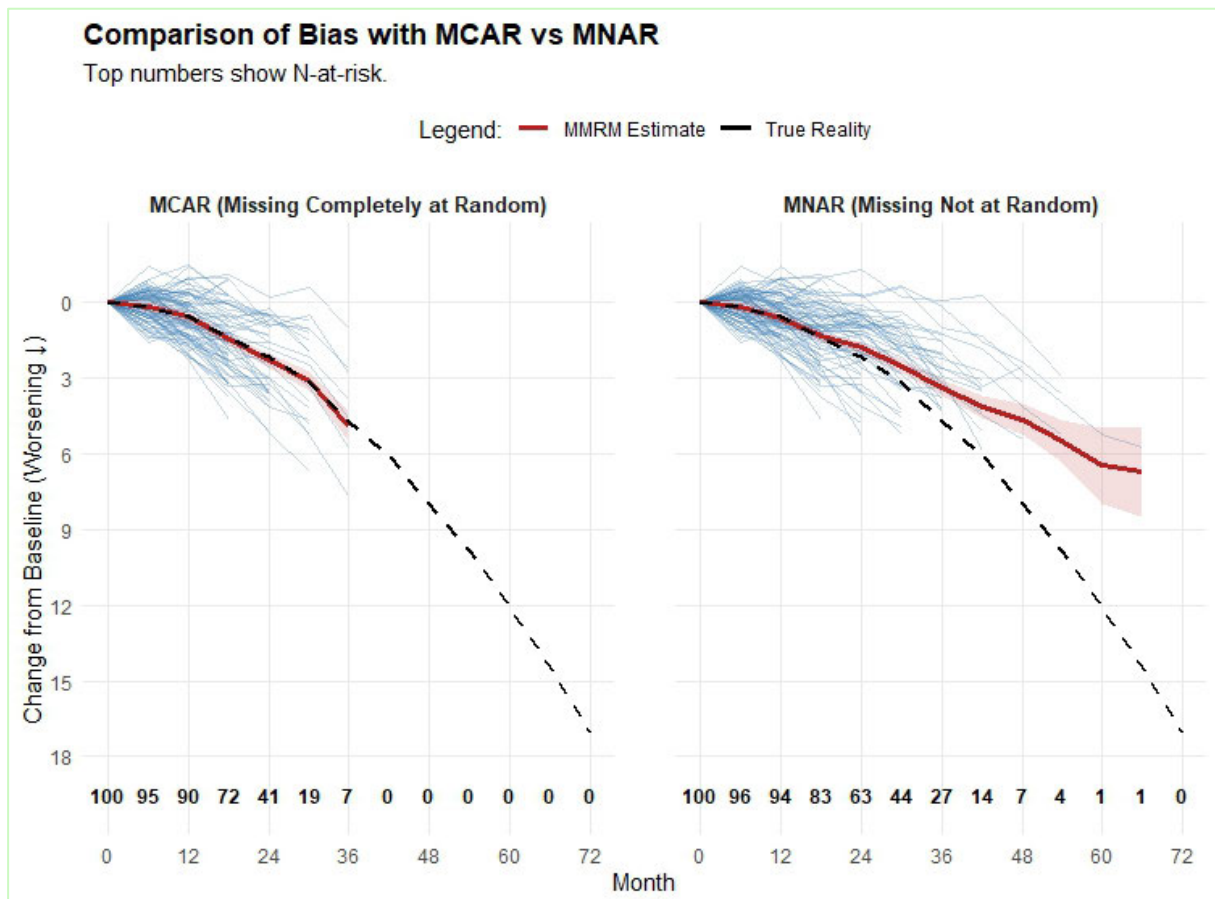
|  |          |          |
|--|----------|----------|
| 0.5  | ████████ | ████████ |
| 1  | ████     | ████████ |
| CDR-SB, mean (SD)  | ████████ | ████████ |
| CDR-SB, median   | ████     | ████     |
| ADAS-Cog13 (with Delayed Word Recall and Number Cancellation), mean (SD) | ████████ | ████████ |
| MMSE, mean (SD)  | ████████ | ████████ |
| Amyloid confirmed  | ████████ | ████████ |
| History of stroke, TIA or seizures last 12 months priori to screening    | ████     | ████     |
| Clinically relevant MRI findings indication other dementia than AD       | ████     | ████     |
| Relevant comorbidities:  |          |          |
| Hyperlipidemia   | ████████ | ████████ |
| Hypertension   | ████████ | ████████ |
| Obesity  | ████████ | ████████ |
| Ischemic heart disease   | ████████ | ████████ |
| Diabetes   | ████████ | ████████ |

## Appendiks 2 – Missing not at random fører til underestimert progresjon

Grafen under er resultater fra en simulering som DMP har utført med fiktive data, hvor vi både viser «missing completely at random (MCAR) og «missing not at random (MNAR)». Vi har også plottet det sanne gjennomsnittet (stiplet svart linje) dersom ingen observasjoner manglet. Ved MCAR produserer analysen korrekt gjennomsnitt selv med 93% manglende verdier, mens ved MNAR oppstår det et betydelig visuelt avvik allerede ved 17% manglende verdier, som stadig blir verre over tid.

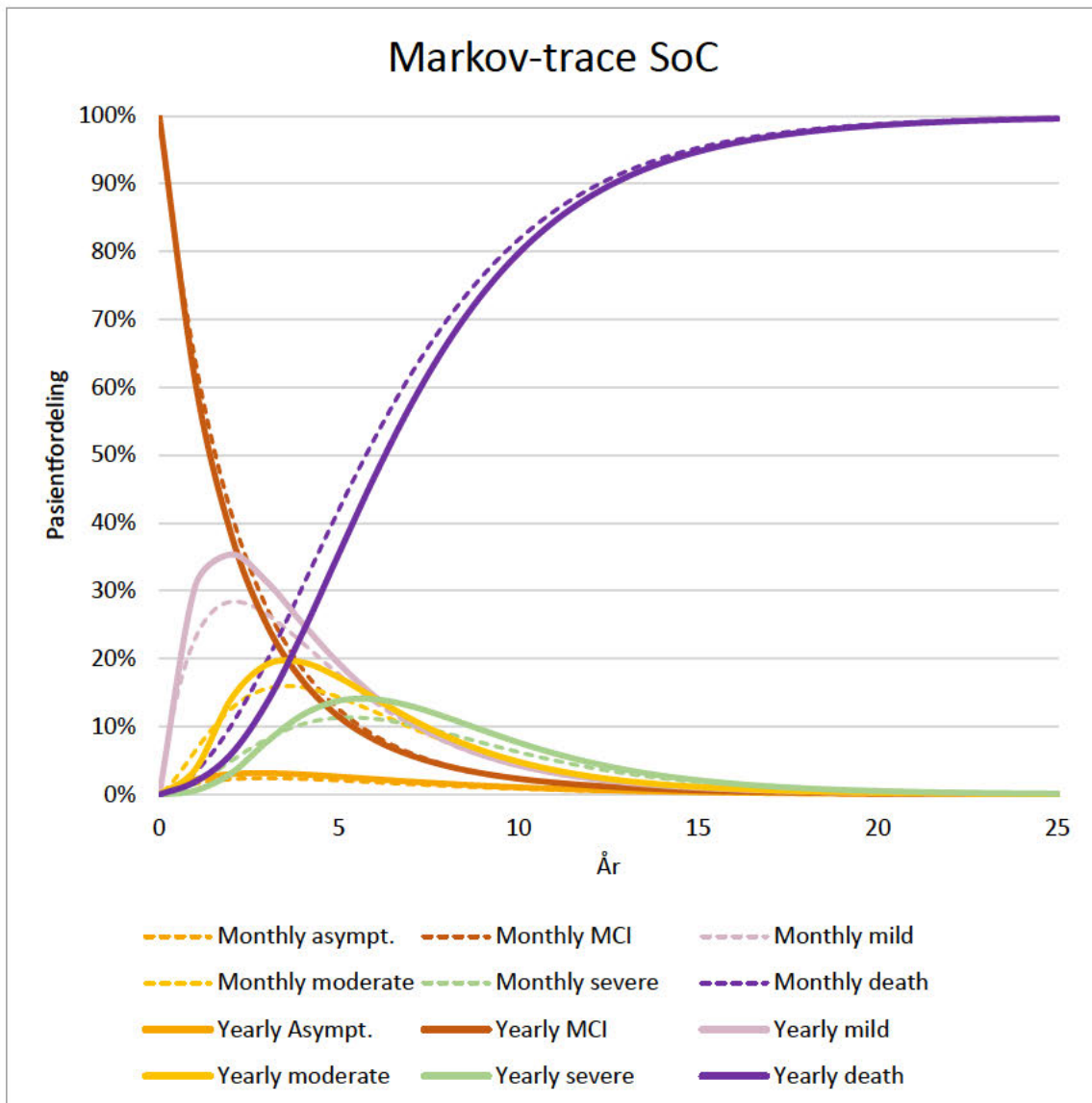
Grafen demonstrerer hvordan den gjennomsnittlige CDR-SB verdien for pasientkohorten ved bruk av MMRM analyser vil gi feil estimat for gjennomsnittsverdi dersom pasienter med høyere skår har større sannsynlighet for å forsvinne fra datasettet. MNAR vil gi en tilsynelatende utflating av kurven, til tross for at den sanne utviklingen er stadig akselererende.

Dette illustrerer at det må utvises forsiktighet ved sammenligning av utvikling i gjennomsnittsverdi mellom forskjellige datasett når det er usikkert om de underliggende strukturene for manglende data er like.



Figur 25. MMRM simulering

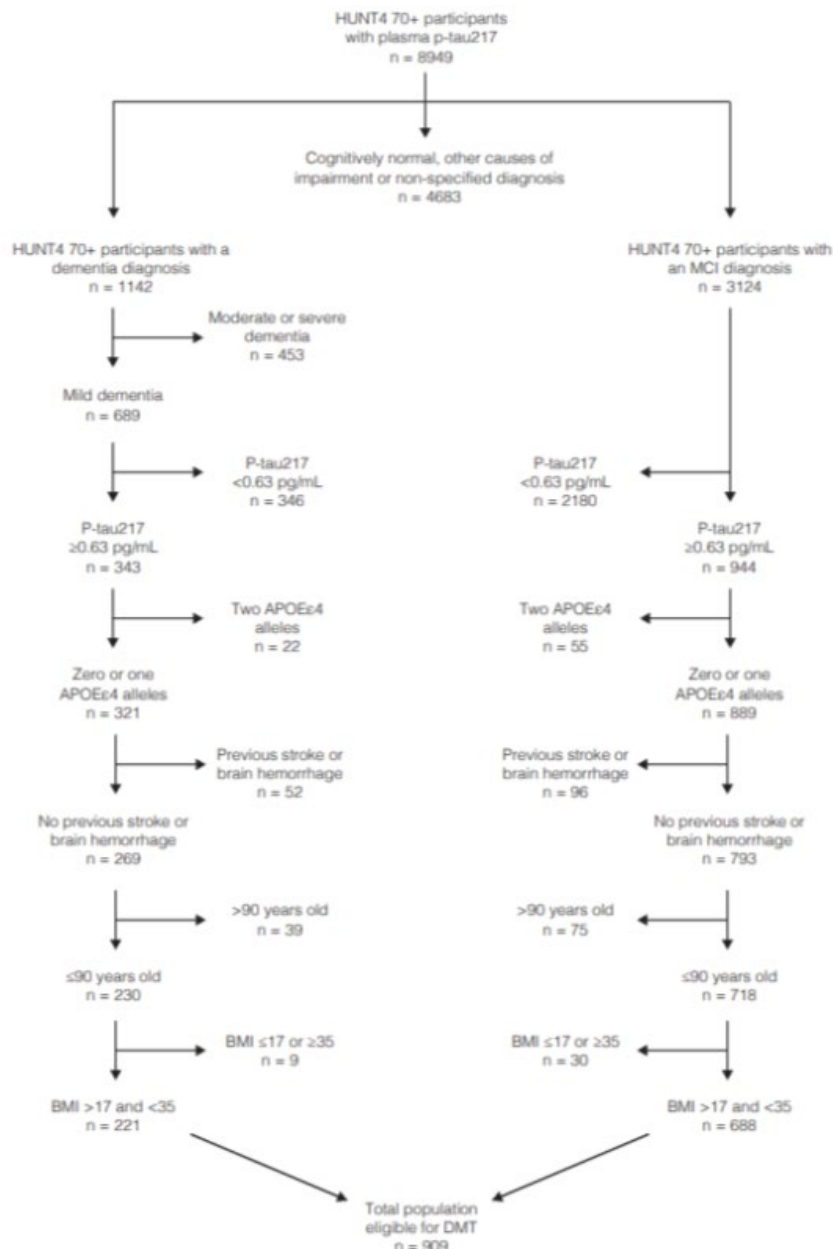
## Appendiks 3 – Konvertering fra årlige til månedlige overgangssannsynligheter



Figur 26. Sammenstilling mellom Potashman årlige overgangssannsynligheter og månedlige overgangssannsynligheter konvertert med eksponentiell fordeling

## Appendiks 4 – Pasientantall

Antall pasienter  $\geq 70$  år med AD patologi som vil ha medisinsk indikasjon for behandling med Legembi  
Basert på data fra HUNT4 studien (Nord Trøndelag) er det beregnet at om lag 11 % av alle personer  $\geq 70$  år kan være aktuelle for sykdomsmodifiserende AD behandling [67]. Disse beregningene hensyntar imidlertid ikke kontraindikasjoner med antikoagulerende legemidler og DMP har justert anslaget for dette.



HUNT=The Trøndelag Health Study; MCI=mild cognitive impairment; pTau217= phosphorylated tau at threonine 217; pg/mL= picograms per millilitre; ApoE=apolipoprotein E; BMI=Body Mass Index; DMT=disease-modifying treatment.

Figur 27. Algoritme for å identifisere pasienter aktuelle for sykdomsmodifiserende AD behandling [67]

Fra HUNT4 ble det analysert p-tau217 (blodbasert AD biomarkør) i blodprøver fra 8 949 personer  $\geq 70$  år [67]. For disse pasientene foreligger det også standardisert klinisk vurdering av MCI og demens, samt ApoE status. Blodprøvene ble kategorisert som positive for AD nevropatologiske endringer

(ADNC) ved p-tau217  $\geq 0,63$  pg/ml. Som vist i Figur 27 hadde 7,7 % (689/8 949) av pasientene  $\geq 70$  år en mild demens diagnose, og 34,9 % (3 124/8 949) en klinisk MCI diagnose. Av disse var 32,1 % (221/689) av pasientene med mild demens og 22,0 % (688/3 124) av pasientene med MCI aktuelle for sykdomsmodifiserende AD behandling, uten at kontraindikasjon for antikoagulerende behandling er hensyntatt.

#### Antall pasienter $\geq 70$ år behandlet med antikoagulerende legemidler

I henhold til preparatomtalen er lecanemab kontraindisert hos pasienter som behandles med antikoagulerende legemidler (acetylsalisylsyre og platehemmere er ikke kontraindisert). DMP har ikke identifisert norske tall som viser hvor mange pasienter (alle aldre) med MCI eller mild demens og AD patologi som bruker antikoagulerende legemidler, og det var nødvendig å gjøre noen antagelser ved beregning av hvor mange pasienter i aktuell populasjon som bruker slike legemidler.

I en studie av medisinbruk hos 70 718 finske pasienter med AD, diagnostisert mellom 2005 og 2011, fant man at 23 % av pasientene (alle aldre) hadde brukt antikoagulerende legemidler [71]. Tall fra Legemiddelregisteret viser at antallet personer som hentet ut warfarin eller DOAK<sup>15</sup> i 2024 økte i takt med økende alder (hele den norske befolkningen, inkluderer pasienter med og uten MCI/demens). DMP vurderer at pasientantallet i den finske AD studien og Legemiddelregisteret ikke ser ut til å avvike betydelig fra hverandre, og velger å legge til grunn aldersspesifikk bruk fra Legemiddelregisteret for alle pasienter ved vurdering av MCI/mild AD demens.

Tabell 54. Antall personer som har hentet ut vitamin K antagonist (eks warfarin, ATC gruppe B01AA) eller direkte trombininhibitorer og faktor Xa inhibitor (DOAK, eks dabitrin, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, ATC gruppe B01AE og B01AF) i 2024. Oppgitt som antall individer som har hentet ut legemiddel per 1000 innbyggere. Kilde Legemiddelregisteret.

| Alder (år) | Antall per 1000 innbyggere |
|------------|----------------------------|
| 70-74      | 113                        |
| 75-79      | 173                        |
| 80-84      | 242                        |
| 85-89      | 280                        |

SSB har rapportert hvor mange personer som befinner seg i hvert femårsintervall [68], og DMP har beregnet om lag 560 000 personer mellom 70 – 89 år på landsbasis ikke mottar langvarig behandling med antikoagulerende legemidler.

Tabell 55. Andel norske personer som ikke behandles med antikoagulerende legemidler 70-89 år

| Alder (år) | Antall personer i Norge i 2024 [68] | Antall personer behandlet med antikoagulerende legemidler i 2024 (Legemiddelregisteret) | Antall personer som ikke behandles med antikoagulerende legemidler i 2024 |
|------------|-------------------------------------|---|---|
| 70-74      | 257 003                             | 29 041  | 227 962   |
| 75-79      | 229 587                             | 39 719  | 189 868   |
| 80-84      | 135 492                             | 32 789  | 102 703   |
| 85-89      | 75 259                              | 21 073  | 54 186  |

<sup>15</sup> DMP har ikke inkludert heparin fordi heparin i større grad enn de andre antikoagulerende legemidlene brukes forbigående/episodisk.

|                 |         |         |         |
|-----------------|---------|---------|---------|
| Totalt 70-89 år | 697 341 | 122 621 | 574 720 |
|-----------------|---------|---------|---------|

I kapittel 5.1 har DMP tatt utgangspunkt i Figur 27, men med 574 720 pasienter som ikke mottar antikoagulerende legemidler på landsbasis, istedenfor 8 949 pasienter fra Nord Trøndelag.

## Appendiks 5 – Status blodbaserte biomarkører

Kronikken «blodbaserte biomarkører ved Alzheimers sykdom» [5] beskriver nåsituasjon og utsikter i norsk klinisk praksis. Dagens biomarkører for Alzheimers sykdom er spinalvæskeanalyser og avansert bildediagnostikk. I spinalvæske måles amyloid-beta 42 (A $\beta$ 42) eller A $\beta$ 42/A $\beta$ 40-ratio som reflekterer amyloide plakk, fosforylert tau 181 (p-tau 181) som reflekterer nevrofibrillære floker, og totalt tau (t-tau) og nevrofilament-lettkjede (NfL) som reflekterer nevrodegenerasjon. Rutinelaboratoriet på Ahus tilbyr i tillegg også P-tau181/A $\beta$ 40-ratio som biomarkør for amyloide plakk. Amyloid- og tau-PET av hjernen viser omfang og utbredelse av amyloid- og tau-patologi. Cerebral nevrodegenerasjon sees som regional atrofi på MR eller som regional hypometabolisme på 18F-fluorodeoksyglukose-PET [5].

I løpet av de seneste årene er det forsket på flere ulike blodbaserte biomarkører for Alzheimers sykdom. De fleste måles i plasma og inkluderer forhøyet p-tau 181, p-tau 217 og nevrofilament-lettkjede eller redusert nivå av A $\beta$ 42/A $\beta$ 40-ratio [5]. Den blodbaserte biomarkøren som har høyest presisjon, P-tau 217, har vært tilgjengelig for testing utenfor studiesetting siden november 2025.

Medisinske fageksperter informerer at per i dag er det tre aktuelle metoder/plattformer for å teste P-tau217 fra blod og det vil være metodespesifikke cut-off verdier, Simoa (single molecule array, Quanterix søker her CE merking for sin P-tau217 biomarkør test, men den er enda ikke godkjent), Lumipulse (Fijurebio, fikk CE-merke 11. mai 2026) og Elecsys (Roche, fikk CE-merke 12. mai 2026).

Fagekspertene forteller at nasjonalt er det per mai 2026 kun Ahus som analyserer demensmarkører i spinalvæske (CSF). Ahus tar imot prøver fra spesialisthelsetjenesten nasjonalt. Ahus analyserte i 2025 demensmarkører i om lag 2500 CSF prøver, og hadde da kapasitet til å ta imot flere prøver fra spesialisthelsetjenesten. Ahus bruker en plattform fra Roche for analysering av CSF-markørene A $\beta$ 42 (beta-amyloid42), P-tau181 (Fosfotau181), T-tau (Totaltau), P-tau181/A $\beta$ 42 – ratio, T-tau/A $\beta$ 42 ratio. I tillegg tester Ahus nevrofilament-lettkjede (NfL) i CSF og serum for diagnostikk av nevronskade/nevrodegenerasjon. Analyser på Simoa plattformen for P-tau217 fra blod har vært satt opp som «in house» metoder på Ahus, i påvente av CE merking. Dette er et område i rask utvikling, og andre biomarkører til biologisk klassifisering av AD for eksempel knyttet til AT(N) klassifisering kan bli aktuelle. Også eksempelvis GFAP (glial fibrillary acidic protein) og andre P-tau-former.

Fagekspertene forteller at dersom legemiddelbehandling med lecanemab innføres/behovet for blodbasert diagnostikk blir stort, vil det være et nasjonalt behov for å sette flere labor i stand til rutinetesting ettersom Ahus sin testkapasitet ikke vil være tilstrekkelig. Testen fra Roche testen vil kunne brukes på utstyr/plattformer som de fleste sykehus allerede har (plattformen fra Roche brukes per i dag bl.a. til å teste Troponin T ved hjerteinfarkt). Dersom man skal bruke Simoa eller Lumipulse plattformer til analyser av P-tau217 fra blod, er dette dyrt utstyr (flere millioner kroner) som de fleste sykehus ikke har. Som beskrevet i kapittel 1.2 vil cut-off verdier være metodespesifikk, og det vil være behov for å etablere disse for populasjonen i klinisk praksis, inkl. pasienter med komorbiditeter.

## Appendiks 6 – Tabeller firma har ønsket at sladdes/unntas offentligheten

Tabell 56. Månedlige overgangssannsynligheter for AD progresjon. Kilde Eisai.

| Fra ↓ til → *                 | MCI grunnet AD | Mild AD | Moderat AD | Alvorlig AD |
|-------------------------------|----------------|---------|------------|-------------|
| <b>Første 18 måneder</b>      |                |         |            |             |
| <b>SoC</b>                    |                |         |            |             |
| MCI grunnet AD <sup>(a)</sup> |                |         |            |             |
| Mild AD <sup>(a)</sup>        |                |         |            |             |
| Moderat AD <sup>(b)</sup>     |                |         |            |             |
| Alvorlig AD <sup>(b)</sup>    |                |         |            |             |
| <b>Etter 18 måneder</b>       |                |         |            |             |
| <b>SoC (b)</b>                |                |         |            |             |
| MCI grunnet AD                |                |         |            |             |
| Mild AD                       |                |         |            |             |
| Moderat AD                    |                |         |            |             |
| Alvorlig AD                   |                |         |            |             |

a) Clarity AD b) Potashman insident populasjon konvertert

\*Tilstander i kolonner er det tilstanden pasienter beveger seg fra. Tilstand i rader er tilstanden pasienter beveger seg til.

Residuals er 100% minus summen av radens verdier

Tabell 57. Overgangssannsynligheter for lecanemab brukt i Eisais grunnanalyse, 18 første måneder

| Fra ↓ til →                   | MCI grunnet AD | Mild AD | Moderat AD | Alvorlig AD |
|-------------------------------|----------------|---------|------------|-------------|
| <b>Første 18 måneder</b>      |                |         |            |             |
| <b>Lecanemab</b>              |                |         |            |             |
| MCI grunnet AD <sup>(a)</sup> |                |         |            |             |
| Mild AD <sup>(a)</sup>        |                |         |            |             |
| Moderat AD <sup>(b)</sup>     | 0.00%          | 0.22%   | Residuals  | 3.25%       |
| Alvorlig AD <sup>(b)</sup>    | 0.00%          | 0.00%   | 0.21%      | Residuals   |

a: Clarity AD, b: Potashman insident populasjon med hasard ratio anvendt på alle progressive overganger

Residuals er 100% minus summen av radens verdier

Tabell 58. Hasard ratio for overgang mellom helsestadiene i Eisais grunnanalyse

| Helsetilstand | MCI grunnet AD | Mild AD | Moderat AD |
|---------------|----------------|---------|------------|
| Hasard ratio  | [Redacted]     |         |            |

\*antatt lik mild AD

Tabell 59. Overgangssannsynligheter for lecanemab etter 18 måneder, i Eisais grunnanalyse.

| Fra ↓ til →             | MCI gr. AD | Mild AD | Moderat AD | Alvorlig AD |
|-------------------------|------------|---------|------------|-------------|
| <b>Etter 18 måneder</b> |            |         |            |             |
| Lecanemab (c)           |            |         |            |             |
| MCI grunnet AD          | [Redacted] |         |            |             |
| Mild AD                 | [Redacted] |         |            |             |
| Moderat AD              | [Redacted] |         |            |             |
| Alvorlig AD             | [Redacted] |         |            |             |

C: Behandlingseffekt applisert som hasard ratio for tid til forverring på overgangssannsynlighetene fra NACC (Potashman)

\*Residuals er 100% minus summen av radens verdier

Tabell 60. Seponering av behandling i Clarity AD Core. Populasjon uten APOE-ε4 homozygote pasienter (kilde Eisai)

|  | Lecanemab 10 mg/kg IV hver andre uke | Placebo | Totalt |
|--|--------------------------------------|---------|--------|
| Behandlede pasienter, n                                      | 757                                  | 764     | 1521   |
| Fullførte studiebehandling, n (%)                            | [Redacted]                           |         |        |
| Avsluttet studiebehandling, n (%)                            | [Redacted]                           |         |        |
| <b>Primær grunn for å avslutte studiebehandlingen, n (%)</b> |                                      |         |        |
| Bivirkninger, n (%)  | [Redacted]                           |         |        |
| Pasientens valg, n (%)                                       | [Redacted]                           |         |        |
| Ikke tilstrekkelig terapeutisk effekt                        | [Redacted]                           |         |        |
| Pasientene ble ikke lengre fulgt opp, n (%)                  | [Redacted]                           |         |        |
| Trukket samtykke, n (%)                                      | [Redacted]                           |         |        |
| Annet, n (%)   | [Redacted]                           |         |        |

Tabell 61. Clarity AD, EQ-5D-5L with UK 3L tariff (kilde: Eisai innsendt dokumentasjon)

| Health state  |           | Patient-reported |         | Patient-by-proxy |         | Caregiver |         |
|---------------|-----------|------------------|---------|------------------|---------|-----------|---------|
|               |           | Lecanemab        | Placebo | Lecanemab        | Placebo | Lecanemab | Placebo |
| MCI due to AD | n         | 1836             | 1769    | 1826             | 1762    | 1815      | 1744    |
|               | Mean (SD) | [REDACTED]       |         |                  |         |           |         |
| Mild AD       | n         | 740              | 889     | 740              | 887     | 738       | 880     |
|               | Mean (SD) | [REDACTED]       |         |                  |         |           |         |
| Moderate AD   | n         | 42               | 67      | 43               | 67      | 42        | 67      |
|               | Mean (SD) | [REDACTED]       |         |                  |         |           |         |
| Severe AD     | n         | 0                | 4       | 0                | 5       | 0         | 5       |
|               | Mean (SD) | [REDACTED]       |         |                  |         |           |         |

Tabell 62. MMRM-derived statistical outputs – EQ-5D-5L Norway – Patient self-reported (kilde: Eisai innsendt dokumentasjon)

| Variable   | Coefficient |
|--|-------------|
| Baseline EQ-5D utility index score   | [REDACTED]  |
| Geographical region – Asia-Pacific (vs North America)                                      | [REDACTED]  |
| Geographical region – Europe (vs North America)  | [REDACTED]  |
| Health state defined by CDR-SB at the time of observation – MCI due to AD (vs moderate AD) | [REDACTED]  |
| Health state defined by CDR-SB at the time of observation – mild AD (vs moderate AD)       | [REDACTED]  |
| Constant   | [REDACTED]  |
| N  | 1403        |

\*p&lt;0.1; \*\*p&lt;0.01; \*\*\*p&lt;0.001

Tabell 63. MMRM-derived utility scores – EQ-5D-5L Norway – Patient self reported (kilde: Eisai innsendt dokumentasjon)

|               | Placebo    | Lecanemab  |
|---------------|------------|------------|
| MCI due to AD | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Mild AD       | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Moderate AD   | [REDACTED] | [REDACTED] |

Basert på [REDACTED] for Baseline EQ-5D utility index score og 100% europeisk region.

Tabell 64. MMRM-derived statistical outputs EQ-5D-5L Norway – Patient by proxy (kilde: Eisai innsendt dokumentasjon)

| Variable   | Coefficient |
|--|-------------|
| Baseline EQ-5D utility index score   | [REDACTED]  |
| Geographical region – Asia-Pacific (vs North America)                                      | [REDACTED]  |
| Geographical region – Europe (vs North America)  | [REDACTED]  |
| Health state defined by CDR-SB at the time of observation – MCI due to AD (vs moderate AD) | [REDACTED]  |
| Health state defined by CDR-SB at the time of observation – mild AD (vs moderate AD)       | [REDACTED]  |
| Constant   | [REDACTED]  |
| N  | 1399        |

\*p<0.1; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001

Tabell 65. MMRM-derived utility scores– EQ-5D-5L Norway, Patient by proxy (kilde: Eisai innsendt dokumentasjon)

|               | Placebo    | Lecanemab  |
|---------------|------------|------------|
| MCI due to AD | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Mild AD       | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Moderate AD   | [REDACTED] | [REDACTED] |

\*Basert på [REDACTED] for Baseline EQ-5D utility index score og 100% europeisk region.



usikkerhet. Mange har også psykiatriske symptomer, som angst og depresjon, og opplever redusert livskvalitet.

Etter hvert vil sykdomsutviklingen gjøre det stadig vanskeligere å mestre hverdagen på egen hånd og det er derfor et stadig økende behov for hjelp. I sykdommens slutfase vil behovene ofte bli så omfattende at sykehjemsplass er den mest hensiktsmessige løsningen.

#### **Hvordan påvirker sykdommen eller tilstanden hverdagen til pårørende?**

(F.eks. omsorgsbyrde og konsekvenser for pårørendes liv.)

Å være pårørende til personer med demens er en stor belastning og kan ofte medføre til stor omveltning i pårørendes hverdagsliv. Konsekvensene av denne belastningen på pårørende kan medføre tap av innteksgivende arbeid, tap av sosialt samvær med andre og økt psykisk uhelse.

#### **Hvilke plager er det viktigst å redusere eller håndtere?**

(F.eks. problemer med påkledning, spising, skole/jobb, fysisk eller sosial aktivitet.)

Fra mennesker som selv har Alzheimers sykdom har vi fått innspill om at deres forventninger til en slik type behandling er at den vil bidra til at de kan leve et selvstendig og meningsfullt liv der de fortsatt føler seg til nytte. Videre ønsker de at den fasen av sykdommen der de får behov for hjelp fra andre flyttes lenger ut i sykdomsforløpet ved hjelp av behandling.

#### **Hvordan håndterer pasientene sykdommen med dagens behandling?**

(Beskriv behandlingene som brukes, hvordan de gis, og hvor tilgjengelige de er.)

Dagens medikamentelle behandlingstilbud er kun symptomatisk og dermed ikke sykdomsmodifiserende. I henhold til nasjonale retningslinjer for demens skal alle som får diagnosen Alzheimers sykdom i mild til moderat fase tilbys behandlingstilbud med kolinesterasehemmere. I henhold til det svenske demensregisteret. SveDem, kan langvarig bruk, over en 5-års periode, være assosiert med redusert dødelighet og langsommere kognitiv forverring (Long-term Effects of Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Decline and Mortality, <https://www.neurology.org/doi/10.1212/wnl.0000000000011832>). Det finnes dessverre ingen norske data til sammenlikning.

Ikke-medikamentelle behandlingstiltak som fysisk, psykisk, mental og kognitiv trening og deltakelse i aktiviteter tilpasset den enkelte kan være av stor betydning for å opprettholde evnen til å utføre dagligdagse aktiviteter så lenge som mulig. Ved optimal behandling og oppfølging av eventuelle tilleggssykdommer vil også denne pasientgruppen ha et best mulig liv.

Det er stor forskjell fra kommune til kommune, på hva som tilbys av ikke-medikamentell behandling. Vi får også tilbakemeldinger på store forskjeller i behandlinger med medisiner. Noen får tilbud om medisiner, mens andre ikke.

**Hvilke bivirkninger har dagens behandling, ifølge pasientene?**

(Hvordan påvirker bivirkningene livskvaliteten?)

Vi hører hyppigst om at kolinesterasehemmere kan ha bivirkninger i form av redusert mageplager som kvalme, uvelhet og diare med medfølgende redusert matlyst og vektnedgang hos noen. Pasienter kan oppleve bedring av bivirkninger ved å skifte til et synonympreparat, skifte til plasteradministrering eller ved å redusere dose. Mindre vanlige bivirkninger er senkning av hjerterytmen. Vi kjenner til at noen få pasienter har fått pacemaker og fortsatt med behandlingen med god effekt.

**Hvilke ulemper har dagens behandling?**

(F.eks. kostnader, reiser, tid, utfordringer med bruk.)

Dagens behandling har ingen praktiske ulemper som vi vet om, men utfordringen er at noen pasienter ikke får tilbud om medisiner til tross for anbefalingene i de nasjonale demensretningslinjene. Her er det store forskjeller i landet.

**Hva forventer dere av den nye behandlingen?**

(Hvilke forbedringer bør den gi – for sykdommen, funksjonsevne, livskvalitet og for pårørende?)

Å starte behandling med en potensielt sykdomsmodifiserende behandling i den sykdomsfasen der demenssykdommen ikke er så langt kommet og pasienten fortsatt har en mild grad av kognitiv svikt, kan i henhold til den tilgjengelige evidensen for lecanemab ha betydning for livskvaliteten for resten av levetiden til pasienten.

Det vil være viktig for dem som mottar den nye behandlingen å oppleve at behandlingen hjelper dem til å fastholde mening med og mestring av hverdagen på egen hånd, slik at de kan leve et selvstendig og meningsfullt liv lengst mulig. I oppfølging av behandlingen bør man derfor inkludere pasientrelaterte utfallsmål (PROM) og utfallsmål som representerer deres erfaringer (PREM). Det vil være vesentlig å finne frem til endepunkter som i tillegg til å være klinisk relevante gjenspeiler pasientenes fysiske og mentale opplevelse av å bruke en slik type behandling, og hva det betyr for dem i relasjon til å leve et selvstendig liv og være den man alltid har vært.

Dersom behandlingen tilbys i Norge, må den bli tilgjengelig for alle pasienter i målgruppen. Målgruppen er personer med mild kognitiv svikt (MCI) grunnet Alzheimers sykdom, og mange i denne gruppen oppfatter seg ikke som pasienter da de ikke har en endelig diagnose; dette fordi MCI i dagens system for utredning og diagnostikk er en «vente-og-se» diagnose. Personer med MCI som bør vurderes for behandling må derfor opplyses om at de kan være aktuelle for behandling og oppfordres til å søke hjelp og få en vurdering av helsevesenet. Dette vil, når denne type legemidler kommer på markedet i Norge, fordre at kommunikasjonen til allmenheten omkring nye behandlingsmuligheter for MCI og demens blir ivaretatt av myndighetene på en adekvat måte og forståelig for alle.

Nasjonalforeningen mener at metoden for å identifisere eventuelle aktuelle kandidater for lecanemab bør foregå ved å benytte "case finding" og ikke screening. Helsepersonell kan på denne måten ved å bruke en målrettet prosess mest mulig korrekt identifisere alzheimer sykdom i tidlig fase eller risikofaktorer for alzheimer sykdom hos enkeltpersoner basert på klinisk mistanke eller symptomer. Dette er tydelig forskjellig fra screening der alle i en befolkning blir undersøkt.

For å kunne samle erfaringer dersom lecanemab blir tatt i bruk i Norge mener vi det bør legges opp til en fase 4 studie med norske data som inngår i NorKog, samt i tillegg legge til rette for at man kan kombinere norske data med tilsvarende registerdata fra de øvrige nordiske landene. Vi er kjent med at det allerede er etablert kontakt mellom NorKog og SveDem med tanke på nettopp dette.

(Til orientering så er forskningssjef i Nasjonalforeningen Anne Rita Øksengård nåværende leder av det faglige rådet i NorKog (<https://www.aldringoghelse.no/forskning-og-utvikling/norkog/ledelse-drift-og-fagrad/>)).

**Har foreningen kontakt med brukere som har erfaring med den nye behandlingen, f.eks. fra studier?**

Nei. De kliniske studiene med lecanemab har ikke pågått i Norge.

**Hvilken nytte har den nye behandlingen sammenlignet med dagens behandling?**

(Påvirkning på sykdom, funksjon i hverdagen, behov for annen behandling.)

Det er ikke, så langt vi kjenner til, gjort en studie som sammenligner dagens behandling med den nye behandlingen. På Nordic Alzheimer Symposium i september 2025 viste Prof. Maria Eriksdotter resultater fra SveDem, det svenske demensregisteret, om langtids effekt av kolinesterasehemmere som har tilsvarende effekt som de kliniske studiene med lecanemab (Hong Xu et al, Neurology, Vol 96, N 17, April 27, 2021. Pages: e2220-e2230: <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/WNL.000000000001183>), men det er ikke utført sammenliknende studier så langt.

**Hvilke bivirkninger har den nye behandlingen, ifølge pasientene?**

Vi er ikke kjent med bivirkninger annet enn fra forskningen som ligger til grunn for at produktet har fått markedsføringstillatelse.

**Hvilke praktiske fordeler har den nye behandlingen?**

(F.eks. enklere bruk, kortere reisevei, lavere kostnader, bedre mulighet for arbeid.)

Dersom den nye behandlingen medfører at personen som behandles fungerer helt selvstendig og ikke har behov for hjelp til å klare seg i hverdagen i lengre tid enn uten behandling, vil dette

å store positive konsekvenser ikke bare for pasientene selv, men også for den totale belastningen for pårørende og for samfunnet.

**Hvilke praktiske ulemper har den nye behandlingen?**

(F.eks. kostnader, reise, tid, smerte, vanskeligheter med bruk.)

Selv for demenssyke i tidlig demensfase, slik som målgruppen for lecanemab, vil det oftest være pårørende som følger til og fra behandling, følger opp i hjemmet og som objektivt kan gi komparentopplysninger om effekt/bivirkninger. Noen personer med Alzheimers sykdom og pårørende uttrykker bekymring for innsatsen som skal legges ned fra både pasienter og pårørende og for påkjenningen av det praktiske og logistikken ved et slikt behandlingsforløp.

Det har også kommet innspill fra noen personer som selv har Alzheimers sykdom i tidlig fase at de i en så tidlig fase av sin sykdom, ikke ønsker å bli "gjort til pasient" (medikalisert) og risikere å få sin livskvalitet redusert ved at de må ha kontinuerlig kontakt med helsevesenet for å følge opp behandlingen og at de kan risikere å få alvorlige bivirkninger.

**Er det noen pasientgrupper som spesielt vil ha nytte av den nye behandlingen?**

I henhold til den forskningen som er lagt til grunn er denne nye behandlingen mest til nytte for pasienter med stadfestet Alzheimers sykdom i tidlig fase. Behandlingen er vist mest effektiv for menn over 70 år, og mest sikker for personer uten forhøyet arvelig risiko for alzheimer sykdom; dvs. ApoE4 heterozygote eller negative.

**Har dere annen informasjon om sykdommen eller behandlingen som DMP bør vite om?**

1. Som nevnt lever mange med MCI og mange er foreløpig ikke i kontakt med helsevesenet pga sine kognitive endringer. I hht HUNT 4 70+ studien er andelen av de som konverterer til demens større enn tidligere antatt

(<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/13872877251371242>). Disse må utredes for å bli vurdert for behandling. I denne forbindelse bør det benyttes case finding som metode (se over) som det per i dag ikke er lagt opp til i vårt helsesystem.

2. Nasjonalforeningen har allerede påbegynt et samarbeid med Nasjonalt senter for Aldring og helse ved prosjektleder Eivind Aakhus om en opplæringsvideo til allmenheten, inkludert personer med kognitiv svikt, om effekter og bivirkninger ved bruk av lecanemab og liknende legemidler. Prosjektet er støttet av Stiftelsen Dam med Nasjonalforeningen som søkerorganisasjon.

**Har andre enn pasienter, pårørende eller medlemmer vært med på å lage innspillet?**

(I så fall – hvem og hvordan?)

**Ansatte ved Nasjonalforeningen for folkehelsen har utarbeidet dette innspillet på bakgrunn av samtaler med personer med demens og deres pårørende, dialog med våre fagråd samt tilgjengelig forskning.**

## Vedlegg 2: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt fire medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Fagekspertene har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

## Vedlegg 3: Kommentarer fra produsent

Eisai would like to thank the DMP, acknowledging the significant work done during the assessment, and clarify the points below:

**Continued treatment after 18 months and treatment effect after discontinuation**

The assumptions made by the DMP regarding a complete loss of treatment effect immediately after discontinuation resulted in a considerably higher ICER assumed by the DMP compared to the estimate calculated by Eisai. In the assessment report, the DMP states that there is no evidence of sustained additional benefit of continued treatment with lecanemab after 18 months. In the EPAR, which is the basis of lecanemab's regulatory approval, continuous treatment is recommended until progression into moderate AD stage, and the EMA did not identify 18 months as an evidence-based stopping point for lecanemab. On the contrary, it explicitly states that no data has been provided to justify criteria for stopping before progression to the moderate stage.<sup>1</sup> The conclusions in the DMP report are based on several assumptions and a highly conservative interpretation of the available evidence. Below, we revisit these assumptions and present alternative interpretations that are also clinically plausible.

*Study 201, a double-blind, phase II trial comparing lecanemab with placebo*

It is not appropriate to use Study 201 as the basis for determining the treatment effect of lecanemab after discontinuation for patients in Clarity AD, since it included a considerably smaller sample size (n=29) than Clarity AD, which limits the robustness of some conclusions drawn by the DMP.

*Convergence of CDR-SB scores between patients who started lecanemab early and those who started later*

While the OLE raises important questions about the long-term durability of effect, convergence alone does not establish that lecanemab lacks long-term benefit. DMP appropriately notes that alternative explanations, including scale effects and selective dropout, may also contribute to the observed pattern. The available data therefore support uncertainty regarding the magnitude of long-term benefit, rather than a definitive conclusion that the treatment effect is purely temporary. It is also plausible that preservation of an earlier achieved benefit may remain clinically meaningful, and a treatment can still be clinically valuable if it establishes and preserves a better level of function in patients for longer.

*Uncertainty of long-term data*

DMP considers the long-term evidence beyond 18 months difficult to interpret due to potential selective dropout, missing at random (MAR) assumptions, scale/ceiling effects on CDR-SB, and external natural-history comparisons.

Eisai agrees that the long-term data are subject to limitations and should be interpreted cautiously. However, comparing lecanemab treated patients with similar patients from the ADNI and BioFinder cohorts indicate a consistent increasing benefit from continuous treatment. It is worth noting that any risk of potential selective drop out that is present in the lecanemab OLE arm may also be present in the ADNI and the BioFinder cohorts as patients. The also DMP noted differences in the initial CDR-SB measurement timings between Clarity AD (2 months prior to treatment) and ADNI (1.6 months prior to treatment on average). As a result, the DMP stated the time-saved vs lecanemab would be reduced by 1.5 months. However, when adjusting for these differences in CDR-SB measurement timing, Eisai has conservatively estimated that the treatment difference would be similar to the original analysis and only be reduced by 0.5 months or less<sup>2</sup>. DMP also noted that differences in mean age between ADNI (74.5 years) and Clarity AD (71.8 years) are important prognostic and effect-modifying differences and would impact the overall results. When including age as a covariate in the original MMRM, the treatment difference is still similar between Early Start Group an ADNI is 0.93 (vs 0.95 in the original analysis).

Furthermore, clinical experts, as well as a NICE evaluation committee, have noted that it is highly implausible that the effect on disease progression will disappear immediately after stopping treatment with lecanemab<sup>3</sup> which is the assumption taken by the DMP. Rather, the level of treatment effect is expected to diminish gradually over time.

Lecanemab slows disease progression by reducing the levels of toxic amyloid protofibrils and plaques in the brains of individuals with AD. Data demonstrates that after treatment discontinuation, amyloid and other biomarkers require time to reaccumulate and gradually revert towards pre-treatment levels. Therefore, it is reasonable to assume some level of residual treatment effect after treatment discontinuation. For example, it is estimated to take approximately 3.5 years for patients who have received at least 18 months of lecanemab treatment to again surpass the 30 CL threshold for "amyloid PET positivity", and 7.8-11.2 years for patients' amyloid PET levels to revert to 50 CLs. The published literature identifies that patients with amyloid levels at or below 50 CLs experience little to no clinical progression within the subsequent 3.4 – 4.5 years of assessment.<sup>4-5-6</sup>

In summary, while Eisai acknowledges the uncertainty in determining the exact magnitude and duration of residual treatment effect after treatment discontinuation, the DMP assumption that all treatment effect is lost immediately is not considered clinically plausible. As an alternative to the DMP assumption, Eisai considers that a treatment waning period of 11.2 years can be applied in the cost-effectiveness model. This would be applied after 18 months of treatment, as the loss of treatment effect for the first 18 months is already considered by using a control-based multiple imputation approach as requested by EMA.<sup>7</sup>

**Real-world experience and long-term follow-up**

Lecanemab has now been used in clinical practice for up to two years, with ongoing treatment reported in both large national surveillance and specialty-centre cohorts. In Japan, the largest reported real-world cohort to date showed a mean treatment duration of 189.6 days and 92.7% of patients remained on treatment at Week 28, while a U.S. specialty memory centre reported that 82.9% of patients were still receiving lecanemab at the two-year mark. This is consistent with the clinical view that continued therapy can remain meaningful and appropriate when patients are benefiting, the benefit-risk profile remains favourable, and treatment is well tolerated.<sup>8,9</sup>

Importantly, the long-term evidence base for lecanemab is still evolving. The ALZ-NET analysis represents the first interim readout from a prospective U.S. real-world registry with analyses planned every 6 months for 10 years, while ongoing Japanese post-marketing surveillance and the Clarity AD OLE are expected to provide further data on cognition, function and treatment durability over longer follow-up with the ADNI and BioFinder data.<sup>10</sup>

### **Assumptions in the evaluation**

Eisai acknowledges the existence of uncertainties; however, throughout the report the DMP relies on arbitrary and conservative claims in its evaluation. Many of these assumptions could be addressed through follow-up data collection after introduction, RWE studies, and administrative follow-up. As mentioned above, limiting efficacy to the first 18 months heavily underestimates outcomes on a model designed to run over 30 years. In addition, transition probabilities from Potashman have been recalibrated to allow only next-state progressive disease. The close fit shown in Figure 7 of the DMP report confirms that the calibration converged, but not that the new matrix reflects real disease dynamics. The Clarity-derived hazard ratio for time to worsening (representing the only source of efficacy in the model) is then applied to such a non-Clarity baseline, and completely removed at 18 months, heavily limiting the reliability of the estimates generated with this approach. Accounting for these considerations regarding lecanemab's efficacy would lower the ICER by approximately [redacted] relative to the DMP base case, resulting in an ICER of around [redacted].

### **Clinical benefit**

DMP's interpretation of clinical benefit appears to place disproportionate weight on published MCID thresholds that were not developed for between-group comparisons in randomized trials. Importantly, DMP itself acknowledges that smaller changes on CDR-SB may still be meaningful in early disease, and that a difference of around 0.5 points can have relevant implications depending on the domain affected.

Both the original MCID authors and the EU-US CTAD Task Force explicitly discourage applying within-patient MCIDs to group-level differences.<sup>11</sup> In the context of the lecanemab Clarity AD trial, benchmarking the mean change from baseline of 0.58 (a group-level difference) against within-patient MCIDs reported in the literature is a methodologically flawed approach. Given that the placebo arm declined by 1.73 points, this would imply lecanemab must show virtually no decline over 18 months to meet such thresholds. Interpreting clinical meaningfulness as requiring an 11-month delay in progression ( $\approx 60\%$  slowing) is unrealistic and sets an implausible standard for any innovative therapy for AD, whether currently marketed or in development. Applied to a time-saved analysis, for Mild AD patients, even a 17-month delay over an 18-month period—equivalent to a 95% slowing or near-complete halt of disease progression—would still fail to meet the proposed threshold for meaningful benefit. This illustrates how such criteria set an implausible and unrealistic standard for evaluating innovative therapies.<sup>12</sup>

In this context, the observed treatment effect of 0.58 points at a baseline consistent with early Alzheimer's disease should not be dismissed as clinically unimportant simply because it falls below some published individual-level MCID estimates. Moreover, the absence of a direct analysis linking the CDR-SB difference to practical outcomes, such as prolonged independence, does not demonstrate absence of such benefit; rather, it reflects that these consequences were not specifically quantified in the study. A balanced interpretation should therefore consider the totality of evidence—including consistency across cognition and function endpoints, time-to-worsening analyses, and the early-stage population studied—rather than relying on a narrow threshold-based reading of clinical relevance.

### **Subgroups**

Though the DMP has not identified a patient subgroup that may derive greater benefit from treatment, Eisai welcomes further discussion regarding potential subgroups. Recent subgroup analyses, including measures of disease pathology, indicate a potential association between early biomarker status and both primary and secondary outcomes in the Clarity AD Core study. The findings suggest that patients with a low amyloid burden at baseline may achieve greater clinical benefit and a more favorable safety profile.<sup>13</sup>

### **Patient numbers and budget impact**

The DMP estimates that up to 4000 patients may be started on Lecanemab if the drug is introduced in the Norwegian health care system and that Lecanemab sales will reach almost 1,7 B NOK after three years. This estimate does not seem to consider existing capacity constraints in the Norwegian health care system with respect to diagnosis and treatment. To put DMP's estimates into perspective, the US lecanemab sales were 281 MUSD (approx. 2,6 B NOK) in 2025 (Lecanemab was approved in 2023 in the US). On this basis, DMP's estimate implies that after three years on the market, Norwegian lecanemab sales would be around 40 times higher per capita than in the United States, which is highly implausible.

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/leqembi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/leqembi-epar-public-assessment-report_en.pdf); Section 6.3

<sup>2</sup> 301 Core response to Norway HTA. Data on file

<sup>3</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11220/documents/674>

<sup>4</sup> van der Kall LM 2021 et al., Association of  $\beta$ -Amyloid Level, Clinical Progression, and Longitudinal Cognitive Change in Normal Older Individuals. *Neurology*. 96(5):e662-e670.

<sup>5</sup> Sperling RA, 2024 et al., Amyloid and Tau Prediction of Cognitive and Functional Decline in Unimpaired Older Individuals: Longitudinal Data from the A4 and LEARN Studies. *J Prev Alzheimers Dis*. 11(4):802-813.

<sup>6</sup> Quenon L, 2024 et al., AMYPAD Consortium. Amyloid-PET imaging predicts functional decline in clinically normal individuals. *Alzheimers Res Ther*. 16(1):130.

<sup>7</sup> Copy increments approach to measure changes from baseline, where values from the placebo group were used to impute missing values in the lecanemab group

<sup>8</sup> Shields LBE, et al. 2026. Lecanemab over a two-year duration: Key insights from a regional specialty medical center. *J Prev Alzheimers Dis*. 2026;13:

<sup>9</sup> Iwata A, et al. 2026. Interim analysis of all-case post-marketing surveillance study in Japan: lecanemab in patients with early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2026;13

<sup>10</sup> Sabbagh M, et al. Baseline characteristics and preliminary safety from a multicenter, safety surveillance study of lecanemab treatment for Alzheimer's disease in real-world clinical practice using the ALZ-NET registry. Poster presented at CTAD 2025; December 1–4, 2025; San Diego, CA, USA. Poster P055.

<sup>11</sup> Angioni D, 2024 et al., Clinical Meaningfulness in Alzheimer's Disease Clinical Trials. A Report from the EU-US CTAD Task Force. *J Prev Alzheimers Dis*. 11(5):1219-1227.

<sup>12</sup> Lanctot K, 2025 et al., Measuring time saved in Alzheimer's disease: What is a meaningful slowing of progression? *Alzheimers Dement (N Y)*. 11(2):e70081.

<sup>13</sup> Dickson S, et al. Long-term benefit of lecanemab in patient with low baseline amyloid: estimation of time saved. Poster presented at CTAD 2025; December 1–4, 2025, San Diego, California, USA; Poster P052