

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lecanemab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.08.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lecanemab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive Impairment [MCI]) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lecanemab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind:		
1	mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit	beobachtendes Abwarten ^b
2	mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit	Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin ^{b, c}
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (Ergotherapie, z. B. Hirnleistungstraining) sollten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. c. Die AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden. Für die Nutzenbewertung ist eine zulassungskonforme Anwendung der eingesetzten Wirkstoffe im Rahmen einer Studie zu beachten. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCI: leichte kognitive Störung (mild cognitive Impairment)		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die bewertungsrelevanten Patientenpopulationen der in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1 für Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind
- Fragestellung 2 für Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind

Der pU formuliert abweichend von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die beiden Populationen der genannten Fragestellungen fragestellungsübergreifend ein krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie. Gleichwohl argumentiert er, warum aus seiner Sicht die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt ist. Die abweichende Vergleichstherapie des pU bleibt ohne Konsequenz hinsichtlich der Vollständigkeit des Studienpools, führt jedoch zu mangelnder Datenaufbereitung hinsichtlich der Fragestellungen der Nutzenbewertung. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Anwendungsgebiet RCTs mit einer Mindestdauer von 18 Monaten herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung wird die Studie CLARITY AD herangezogen. Die Studie CLARITY AD ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Lecanemab mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 50 bis 90 Jahren mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder leichter Alzheimer-Demenz (jeweils gemäß den klinischen Kriterien der National Institute on Aging and Alzheimer's Association [NIA-AA]) eingeschlossen. Weiterhin mussten die Patientinnen und Patienten einen Clinical Dementia Rating (CDR) Score (CDR-global Score, CDR-GS) von 0,5 (bei der Diagnose MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit) bzw. 0,5 bis 1,0 (bei der Diagnose leichte Alzheimer-Demenz) sowie von mindestens 0,5 in der Domäne Gedächtnis des CDR bei Screening und Baseline aufweisen. Es musste ein positiver Biomarkernachweis für eine Amyloid-Pathologie im Gehirn vorliegen. In die Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Mini Mental Status Test (MMST)-Wert von 22 bis 30 eingeschlossen. Sofern die Patientinnen und Patienten bereits eine Alzheimer-Behandlung wie Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) oder Memantin erhielten, musste die Dosis seit mindestens 12 Wochen vor Baseline stabil gewesen sein. Patientinnen und Patienten, die bisher keine Arzneimittel zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit erhalten haben, waren ebenfalls für die Studie geeignet.

In der Studie CLARITY AD wurden insgesamt 1795 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Lecanemab (N = 898) oder mit Placebo (N = 897) zugeteilt.

Es war erforderlich die Behandlung der Alzheimer-Krankheit während der Studie stabil zu halten. Die Anpassung einer bestehenden antidementiven Begleittherapie sowie die Initiierung einer antidementiven Therapie bei bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten war, sofern medizinisch notwendig, erlaubt. Die Behandlungsdauer war für 18 Monate geplant

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung zu Baseline im CDR-Sum of Boxes (CDR-SB) nach 18 Monaten Behandlung. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Teilpopulationen der Studie CLARITY AD

In Modul 4 A liegen Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD vor. Da die Gesamtpopulation der Studie weder die Einschränkungen der Zulassung (Zulassungsvorgaben: keine Behandlung bei homozygotem ApoE ϵ 4-Trägerstatus oder bei Verwendung von Antikoagulanzen) noch die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Fragestellungen berücksichtigt, ist diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. In Modul 4 A Anhang 4-G legt der pU darüber hinaus Auswertungen zu weiteren Teilpopulationen vor. Der pU bildet zunächst die Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder leichter Alzheimer-Demenz und zieht dafür entsprechend die Diagnose wie im Prüfbogen zu Studienbeginn angegeben heran. Aus den eben beschriebenen Teilpopulationen bildet der pU weitere Teilpopulationen, welche die jeweils vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie berücksichtigen (MCI-Population ohne Antidementiva und leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie; Teilpopulationen ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben). In Anhang 4-G legt der pU für die zuletzt beschriebenen Teilpopulationen Subgruppenauswertungen zum Merkmal „ApoE ϵ 4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline“ (Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline vs. Homozygote Träger oder Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline) vor, welche auch die Zulassungsvorgaben und damit die vorliegenden Fragestellungen adressieren. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher folgende Teilpopulationen betrachtet und im Folgenden als relevante Teilpopulationen bezeichnet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Antidementiva zu Studienbeginn, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline verwendet haben (zulassungskonforme MCI-Population ohne Antidementiva; N = 252 vs. N = 245)
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit bestehender AChEI-Therapie zu Studienbeginn, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline verwendet

haben (zulassungskonforme leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie;
N = 139 vs. N = 138)

Fragestellung 1 bzw. Fragestellung 2 umfassen 28 % bzw. 16 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation sowie 41 % bzw. 23 % der Lecanemab-Zulassungspopulation der Studie CLARITY AD.

Aufgrund des Studiendesigns (Gabe von AChEI als Begleittherapie in beiden Studienarmen) sind für Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz in der vorliegenden Nutzenbewertung nur Aussagen zur Add-on Therapie von Lecanemab zu einer bestehenden AChEI-Therapie (im Folgenden Lecanemab + AChEI) möglich. Fragestellung 2 umfasst grundsätzlich auch die Monotherapie von Lecanemab im Vergleich mit AChEI. Aussagen dazu sind jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich, da keine geeigneten Daten vorliegen.

Limitationen der Studie CLARITY AD

Die Ergebnisse der Studie werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jedoch folgende Limitationen vor, welche zu einer reduzierten Aussagesicherheit führen:

- Fehlende Angaben zur Anwendung der bestehenden AChEI-Therapie: Angaben zur Dosierung und Zeitpunkten der Anpassungen der AChEI-Therapie liegen nicht vor.
- Fehlende Vorgaben zum Umgang mit fehlender Wirksamkeit oder Progression ins nächste Stadium:
 - Bei einer Progression der Erkrankung in das mittelschwere Stadium ist die Behandlung mit Lecanemab gemäß Fachinformation abubrechen. Ein Abbruch der Behandlung mit Lecanemab beim Übergang ins mittelschwere Stadium war jedoch in der Studie nicht vorgesehen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progression in die mittelschwere Alzheimer-Demenz und somit einer Absetzindikation ist zudem unklar.
 - Sowohl für Lecanemab als auch für die AChEI ist zudem eine regelmäßige Evaluation der kognitiven Funktion und klinischen Symptome angezeigt. Diese Überprüfung soll unter anderem herangezogen werden, um bei fehlender klinischer Wirksamkeit zu beurteilen, ob die Behandlung abgebrochen werden soll. Es war im Studienverlauf jedoch keine Gesamteinschätzung der Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich fehlender Wirksamkeit mit entsprechenden Vorgaben zum Absetzen von Lecanemab oder AChEI vorgesehen. Lecanemab wurde gemäß Studienprotokoll unabhängig vom Therapieansprechen verabreicht. Ein Absetzen von Lecanemab war nur bei bestimmten Nebenwirkungen vorgesehen.

Die Gabe von AChEI erfolgte in der Studie als Begleitmedikation. Im Studienprotokoll wurde gefordert, eine bestehende AChEI-Therapie möglichst unverändert fortzuführen. Anpassungen der Therapie sollten vermieden werden, konnten aber, sofern medizinisch notwendig, stattfinden. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die die zu Studienbeginn bestehende AChEI Medikation im Studienverlauf abbrechen liegt im einstelligen Bereich. Gründe für die erfolgten Therapieanpassungen legt der pU nicht vor. Daher ist unklar, ob die AChEI bei fehlender therapeutischer Wirksamkeit abgesetzt wurden oder gegebenenfalls ein Therapieversuch mit einem anderen Wirkstoff gestartet wurde.

- Eine Initiierung einer antidementiven Therapie im Studienverlauf bei bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten war erlaubt. Patientinnen und Patienten mit MCI zu Studienbeginn sollte gemäß der Vorgaben der Leitlinien beim Übergang ins Stadium der leichten Alzheimer-Demenz eine Therapie mit AChEI empfohlen werden. Für Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz zu Studienbeginn, die im Studienverlauf ins mittelschwere Stadium übergehen, kommen sowohl AChEI als auch Memantin infrage. Aus den vorliegenden Angaben zu Dosisanpassungen für Patientinnen und Patienten mit MCI ohne Antidementiva (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) zu Studienbeginn geht vor, dass Therapieinitiierungen bei 11 % der Patientinnen und Patienten stattfanden. Von den Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie haben 4,5 % eine neue Medikation im Studienverlauf gestartet. Es ist jedoch unbekannt wann und aus welchem Grund diese Anpassungen erfolgten.
- Somit ist für beide Fragestellungen fraglich, ob in der Studie adäquate Therapien bei Progression in das nächste Krankheitsstadium eingesetzt wurden. Zudem gab es im Protokoll keine Vorgaben zur Überprüfung einer fehlenden klinischer Wirksamkeit im Studienverlauf.
- Fehlende Angaben zu nicht medikamentösen Therapien: Angaben zum Anteil und zur Art der während der Studie angewendeten nicht medikamentösen Therapien legt der pU nicht vor.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit (Fragestellung 1 und 2)

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) als hoch eingestuft.

Berücksichtigung weiterer Aspekte zur Aussagesicherheit

Wie zuvor beschrieben verbleiben weitere Unsicherheiten in Bezug auf die Intervention und die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegenden Fragestellungen ist daher reduziert.

Auf Basis der aus der Studie CLARITY AD vorliegenden Informationen können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Fragestellung 1

Ergebnisse

Mortalität

Gesamt mortalität

Es liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben zu Todesfällen im Studienverlauf vor. Aus den vorliegenden Angaben zur MCI-Population ohne Antidementiva (Teilpopulation ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) kann hinreichend sicher abgeschätzt werden, dass auch in der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikantes Ergebnis zu erwarten ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (CDR-SB)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels CDR-SB, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Kognition (ADAS-Cog14)

Für den Endpunkt Kognition, erhoben mittels Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscal (ADAS-Cog14), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Selbstständigkeit im täglichen Leben

Für den Endpunkt Selbstständigkeit im täglichen Leben liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Verhaltensveränderungen

Für den Endpunkt Verhaltensveränderungen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D visuelle Analogskala (VAS), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels Quality of life in Alzheimer's disease scale (QOL-AD), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

symptomatische ARIA-Ereignisse

Es liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben zu symptomatischen amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung (ARIA)-Ereignissen im Studienverlauf vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Basierend auf den Ergebnissen in anderen Populationen kann ein höherer Schaden von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UEs)

Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lecanemab gegenüber beobachtendem Abwarten. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Weitere spezifische UEs

Für weitere spezifische UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 1)

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Lecanemab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt sich ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen basierend auf einem spezifischen UE (Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion) mit beträchtlichem Ausmaß.

Für symptomatische ARIA-Ereignisse und weitere spezifische UEs liegen keine Ergebnisse vor. Des Weiteren liegen zur relevanten Teilpopulation keine Subgruppenergebnisse vor. Der Einfluss dieser fehlenden Daten auf die Gesamtabwägung kann in der vorliegenden Datensituation nicht abgeschätzt werden. Insbesondere hinsichtlich der fehlenden Ergebnisse zu symptomatischen ARIA-Ereignissen kann basierend auf den vorliegenden Ergebnissen ein höherer Schaden nicht ausgeschlossen werden. Die Endpunkte Selbstständigkeit im täglichen Leben und Verhaltensveränderungen wurden in der Studie nicht erhoben.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Es liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben zu Todesfällen im Studienverlauf vor. Aus den vorliegenden Angaben zu der leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie (Teilpopulation ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) kann hinreichend sicher abgeschätzt werden, dass auch in der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikantes Ergebnis zu erwarten ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (CDR-SB)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mittels CDR-SB, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt

für einen Zusatznutzen von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Kognition (ADAS-Cog14)

Für den Endpunkt Kognition, erhoben mittels ADAS-Cog14, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Selbstständigkeit im täglichen Leben

Für den Endpunkt Selbstständigkeit im täglichen Leben liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Verhaltensveränderungen

Für den Endpunkt Verhaltensveränderungen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels QOL-AD, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

symptomatische ARIA-Ereignisse

Es liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben zu symptomatischen ARIA-Ereignissen im Studienverlauf vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Basierend auf den Ergebnissen in anderen Populationen kann ein höherer Schaden von Lecanemab im Vergleich mit AChEI jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UEs)

Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lecanemab + AChEI gegenüber AChEI. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI.

Weitere spezifische UEs

Für weitere spezifische UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Fragestellung 2)

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Lecanemab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt sich ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen basierend auf einem spezifischen UE (Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion) mit beträchtlichem Ausmaß.

Für symptomatische ARIA-Ereignisse und weitere spezifische UEs liegen keine Ergebnisse vor. Des Weiteren liegen zur relevanten Teilpopulation keine Subgruppenergebnisse vor. Der Einfluss dieser fehlenden Daten auf die Gesamtabwägung kann in der vorliegenden Datensituation nicht abgeschätzt werden. Insbesondere hinsichtlich der fehlenden Ergebnisse zu symptomatischen ARIA-Ereignissen kann basierend auf den vorliegenden Ergebnissen ein höherer Schaden nicht ausgeschlossen werden. Die Endpunkte Selbstständigkeit im täglichen Leben und Verhaltensveränderungen wurden in der Studie nicht erhoben.

Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Alzheimer-Demenz, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Lecanemab (als Add-on Therapie zu bestehender AChEI-Therapie) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Vergleich von Lecanemab als Monotherapie gegenüber einer AChEI-Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lecanemab.

Tabelle 3: Lecanemab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind:			
1	mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit	beobachtendes Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie)
2	mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit	Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin ^{b, c}	▪ Lecanemab Add-on Therapie zu AChEI: Zusatznutzen nicht belegt (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie^d) ▪ Monotherapie Lecanemab: Zusatznutzen nicht belegt (keine relevante Studie^e)

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (Ergotherapie, z. B. Hirnleistungstraining) sollten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren.
- c. Die AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden. Für die Nutzenbewertung ist eine zulassungskonforme Anwendung der eingesetzten Wirkstoffe im Rahmen einer Studie zu beachten.
- d. In die Studie CLARITY AD wurden (in Bezug auf die für Fragestellung 2 relevante, vorbehandelte Patientengruppe) nur Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 12 Wochen bestehender und stabiler AChEI-Therapie eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten ohne bestehende oder mit instabiler AChEI-Therapie übertragen werden können
- e. Die Fragestellung der Monotherapie von Lecanemab im Vergleich zu einer Therapie mit Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin wurde in der Studie CLARITY AD nicht untersucht.

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCI: leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment)

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.