

Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-111

Version: 1.0

Stand: 27.11.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2139

DOI: 10.60584/A25-111

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.08.2025

Interne Projektnummer

A25-111

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-111>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-111>.

Schlagwörter

Lecanemab, Alzheimer-Krankheit, Nutzenbewertung, NCT03887455

Keywords

Lecanemab, Alzheimer Disease, Benefit Assessment, NCT03887455

Medizinisch-fachliche Beratung

- Patrick Weydt, Neurozentrum Uniklinik Bonn und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. Selbsthilfe Demenz für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie die Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. Selbsthilfe Demenz waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anja Reinartz
- Philip Böhler
- Ulrich Grouven
- Thomas Jakubeit
- Michaela Florina Kerekes
- Torben Lütkehermölle
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Leonie Schürmeyer
- Claudia Selbach
- Corinna ten Thoren

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Lecanemab wird angewendet zur Behandlung erwachsener 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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Weydt, Patrick	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.5
I Abbildungsverzeichnis	I.7
I Abkürzungsverzeichnis	I.9
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.11
I 2 Fragestellung.....	I.23
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.27
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.31
I 3.2 Studiencharakteristika (fragestellungsübergreifende Aspekte)	I.31
I 3.2.1 Studienbeschreibung	I.35
I 3.2.2 Teilpopulationen der Studie CLARITY AD	I.38
I 3.2.2.1 Unvollständige Angaben zur den relevanten Teilpopulationen	I.43
I 3.2.3 Limitationen der Studie CLARITY AD	I.44
I 3.2.3.1 Studiendauer mit limitierter Aussagekraft	I.45
I 3.2.3.2 Unsicherheiten hinsichtlich der Population.....	I.45
I 3.2.3.3 Unsicherheiten hinsichtlich Intervention und Begleittherapie	I.48
I 4 Fragestellung 1	I.54
I 4.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1).....	I.54
I 4.1.1 Patientencharakteristika	I.54
I 4.1.2 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.57
I 4.1.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.58
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.59
I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.59
I 4.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.70
I 4.2.3 Ergebnisse.....	I.72
I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.77
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.77
I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.78
I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.80
I 5 Fragestellung 2	I.81
I 5.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 2).....	I.81
I 5.1.1 Patientencharakteristika	I.81

I 5.1.2	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.85
I 5.1.3	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.85
I 5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.85
I 5.2.1	Eingeschlossene Endpunkte	I.85
I 5.2.2	Verzerrungspotenzial.....	I.86
I 5.2.3	Ergebnisse.....	I.86
I 5.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.90
I 5.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.90
I 5.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.91
I 5.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.93
I 6	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.95
I 7	Literatur	I.96
I Anhang A	Suchstrategien.....	I.102
I Anhang B	Übersicht über verschiedene Populationen der Studie CLARITY AD.....	I.103
I Anhang B.1	Flowchart zur Bildung der Teilpopulationen	I.103
I Anhang B.2	Ergänzende Grafiken zu den verschiedenen Populationen.....	I.104
I Anhang C	Ergänzende Darstellung von Patientencharakteristika der Teilpopulationen MCI ohne Antidementiva bzw. leichte Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (Teilpopulationen ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)	I.105
I Anhang C.1	Patientinnen und Patienten mit MCI ohne Antidementiva zu Studienbeginn (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)	I.105
I Anhang C.2	Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit Behandlung mit AChEI-Therapie (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)	I.110
I Anhang D	Ergänzende Darstellung von den Ergebnissen der gepoolten Ergebnisse aus Fragestellung 1 und 2	I.115
I Anhang E	Ergänzende Analysen und informative Grafiken zum CDR-SB und seinen Domänen für verschiedene Populationen	I.117
I Anhang E.1	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum CDR-SB für die relevanten Teilpopulationen	I.117
I Anhang E.2	Informative Grafiken zum CDR-SB und seinen Domänen für verschiedene Populationen.....	I.118

I Anhang F	Forest Plots zu ergänzenden Analysen zu verschiedenen Endpunkten für verschiedene Populationen	I.126
I Anhang G	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu symptomatischen ARIA in verschiedenen Populationen	I.135
I Anhang H	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.136
I Anhang H.1	Fragestellung 1	I.137
I Anhang H.2	Fragestellung 2	I.139
I Anhang I	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.141

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lecanemab	I.11
Tabelle 3: Lecanemab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.21
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lecanemab	I.23
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie.....	I.31
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo.....	I.32
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo	I.34
Tabelle 8: Datenlage bei den relevanten Teilpopulationen der Studie CLARITY AD – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie	I.44
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	I.55
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo.....	I.58
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo	I.60
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo.....	I.71
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo, (Fragestellung 1)	I.73
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lecanemab vs. beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1)	I.78
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lecanemab im Vergleich zu beobachtetem Abwarten (Fragestellung 1).....	I.80
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, (Fragestellung 2).....	I.82
Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, (Fragestellung 2)	I.86
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lecanemab + AChEI vs. AChEI (Fragestellung 2).....	I.91
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lecanemab +AChEI im Vergleich zu AChEI (Fragestellung 2)	I.93

Tabelle 20: Lecanemab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.95
Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (MCI-Population ohne Antidementiva, nicht zulassungskonform).....	I.105
Tabelle 22: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (MCI-Population ohne Antidementiva, nicht zulassungskonform).....	I.108
Tabelle 23: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo, (MCI-Population ohne Antidementiva, nicht zulassungskonform)	I.109
Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (leichte Alzheimer- Demenz-Population mit AChEI-Therapie, nicht zulassungskonform)	I.110
Tabelle 25: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (leichte Alzheimer- Demenz-Population mit AChEI-Therapie, nicht zulassungskonform)	I.113
Tabelle 26: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie, nicht zulassungskonform).....	I.114
Tabelle 27: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI, (Fragestellung 1 + Fragestellung 2, gepoolte Ergebnisse).....	I.115
Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidität, stetig – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI (Fragestellung 1 + Fragestellung 2)	I.117
Tabelle 29: Ergebnisse (symptomatische ARIA-Ereignisse, dichotom, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI, (Patientinnen und Patientinnen mit MCI und leichter Alzheimer-Demenz).....	I.135
Tabelle 30: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	I.137
Tabelle 31: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	I.138
Tabelle 32: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	I.138
Tabelle 33: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2).....	I.139
Tabelle 34: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2).....	I.140
Tabelle 35: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2)	I.140

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anteile der Lecanemab-zulassungskonformen Teilpopulationen der Studie CLARITY AD	I.42
Abbildung 2: Flowchart zur Bildung der Teilpopulationen aus der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD	I.103
Abbildung 3: Anteil der Lecanemab-Zulassungspopulation an der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD	I.104
Abbildung 4: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)	I.118
Abbildung 5: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen MCI-Population ohne Antidementiva (Fragestellung 1)	I.119
Abbildung 6: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (Fragestellung 2)	I.119
Abbildung 7: Veränderung in den Domänen des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 der MCI-Population ohne Antidementiva (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)	I.120
Abbildung 8: Veränderung in den Domänen des CDR-SB im zeitlichen Verlauf von Baseline zu Monat 18 in der MCI-Population ohne Antidementiva (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)	I.121
Abbildung 9: Veränderung der Domänen des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)	I.122
Abbildung 10: Veränderung in den Domänen des CDR-SB im zeitlichen Verlauf von Baseline zu Monat 18 in der Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)	I.123
Abbildung 11: Veränderung in den Domänen des CDR-SB im zeitlichen Verlauf von Baseline zu Monat 18 in der Gesamtpopulation (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)	I.124
Abbildung 12: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 für eine fiktive Patientin bzw. fiktiven Patienten, der sich um mindestens 3 Punkte verschlechtert ..	I.125
Abbildung 13: mögliche Veränderung der Domänen des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 für eine fiktive Patientin bzw. fiktiven Patienten, der sich um mindestens 3 Punkte verschlechtert.....	I.125
Abbildung 14: Forest Plots zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) – Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD	I.128

Abbildung 15: Forest Plots zum Endpunkt Kognition (ADAS-Cog14) – Verschlechterung um $\geq 13,5$ Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD	I.129
Abbildung 16: Forest Plots zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Verschlechterung um ≥ 15 Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD.....	I.130
Abbildung 17: Forest Plots zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD) – Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD.....	I.131
Abbildung 18: Forest Plots zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie CLARITY AD	I.132
Abbildung 19: Forest Plots zum Endpunkt SUEs in der Studie CLARITY AD.....	I.133
Abbildung 20: Forest Plots zum Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UE) in der Studie CLARITY AD	I.134

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitoren
ADAS-Cog14	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale
ADCOMS	Alzheimer's Disease Composite Score
ADCS-MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study Mild Cognitive Impairment Activities of Daily Living Inventory
ApoE ε4	Apolipoprotein E ε4
ARIA	amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung
ARIA-E	amyloidbedingte Anomalie-Oedem / Effusion bei der Bildgebung
ARIA-H	amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung
CDR	Clinical Dementia Rating
CDR-GS	Clinical Dementia Rating – Global Score
CDR-SB	Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes
CERAD-plus	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CRF	Case Report Form (Prüfbogen)
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
DemTecT	Demenz-Detektions-Test
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCI	Mild cognitive Impairment (leichte kognitive Störung)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimer's Association

Abkürzung	Bedeutung
PET	Positronenemissionstomografie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QOL-AD	Quality of life in Alzheimer's disease scale
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VHP	Voluntary Harmonization Procedure

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.

I 2 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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lecanemab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-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 4 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 das

krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie. Gleichwohl argumentiert er, warum aus seiner Sicht die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA umgesetzt ist (zur Erläuterung siehe nachfolgenden Abschnitt). Die abweichende Vergleichstherapie des pU bleibt ohne Konsequenz hinsichtlich der Vollständigkeit des Studienpools, führt jedoch zu mangelnder Datenaufbereitung hinsichtlich der Fragestellungen der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt I 3.2.2.1). Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der in Tabelle 4 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 Minstdauer von 18 Monaten herangezogen. Diese Minstdauer entspricht den Einschlusskriterien des pU. Weitere Überlegungen zur Studiendauer werden im Abschnitt I 3.2.3.1 beschrieben.

Abweichende zVT und Fragestellung des pU

Der pU benennt zunächst die beiden Teilpopulationen entsprechend der Fragestellungen des G-BA und bezeichnet diese als Teilpopulation a (für MCI) und b (für leichte Alzheimer-Demenz). Er beschreibt weiterhin bereits im Rahmen der Auseinandersetzung mit der Fragestellung, dass die benannten Teilpopulationen aus dem Datensatz der Studie CLARITY AD gebildet werden können. Aus Sicht des pU sei es aufgrund statistisch nicht signifikanter Interaktions-p-Werte für Patientinnen und Patienten der Teilpopulation a vs. Teilpopulation b adäquat die Gesamtpopulation der Studie zu bewerten. Der pU gibt an mit seinem Vorgehen einen unnötigen Powerverlust durch einen Zuschnitt der Studienpopulation zu vermeiden, welcher die Interpretation der Ergebnisse erschweren würde. Des Weiteren würde die Aufteilung in die beiden Teilpopulationen gemäß G-BA nicht dem Verständnis der Alzheimer-Krankheit als Kontinuum und auch nicht der deutschen Versorgungsrealität entsprechen. Gemäß pU werden in der deutschen Versorgungsrealität Patientinnen und Patienten mit MCI oftmals mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) off-label behandelt. Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz erhielten häufig keine AChEI. Diese Patientenpopulationen sind nach Einschätzung des pU ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Lecanemab umfasst. Im Folgenden benennt der pU im vorliegenden Anwendungsgebiet für die beiden vom G-BA bestimmten Teilpopulationen ein „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese sei in der Studie CLARITY AD adäquat umgesetzt und umfasse das beobachtende Abwarten bis hin zum Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien, wenn dies von der Ärztin bzw. dem Arzt und der Patientin bzw. dem Patienten als angemessen erachtet wurde. Aus Sicht des pU berücksichtige die von ihm benannte zweckmäßige Vergleichstherapie „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ auch die Patientinnen und Patienten, deren Versorgungsrealität in Deutschland von der zweckmäßigen

Vergleichstherapie des G-BA nicht erfasst wird. Der pU benennt somit eine fragestellungsübergreifende zweckmäßige Vergleichstherapie, ohne Aufzählung einzelner Wirkstoffe, die er davon umfasst sieht, und argumentiert dabei mit der Versorgungsrealität.

Bewertung der Argumentation des pU

Zwar wird die Alzheimer-Krankheit als Kontinuum beschrieben [2,3], dessen Verlauf insbesondere auch von patientenindividuellen Faktoren wie Erkrankungsbeginn, Bildungsniveau und Aktivitätslevel abhängt, jedoch werden die Krankheitsstadien gemäß den aktuellen Leitlinien bzw. Diagnosekriterien als voneinander abgrenzbar betrachtet [2,4,5]. Insbesondere da die MCI in dem Grad der kognitiven Einschränkung noch nicht das Ausmaß einer Demenz erreicht hat. Deswegen sind die von MCI betroffenen Patientinnen und Patienten gemäß Diagnosekriterien im Gegensatz zu dementiellen Patientinnen und Patienten in ihren Alltagsfähigkeiten noch nicht eingeschränkt [2,4,5]. Die durchschnittliche Dauer dieses Stadiums beträgt 3 bis 7 Jahre [6], wobei die Prognose zum Übergang ins Stadium der leichten Alzheimer-Demenz sehr unterschiedlich ist und von verschiedenen Faktoren abhängt [5,7]. Untersuchungen zeigen, dass nach 5 oder mehr Jahren ca. 38 % der Patientinnen und Patienten mit MCI eine Alzheimer-Demenz entwickeln [8,9] und es potenziell durchaus einen relevanten Anteil an MCI-Patientinnen und Patienten gibt, der niemals in das Stadium der leichten Alzheimer-Demenz übergeht [10,11]. Antidementive Therapien wie AChEI oder Memantin sind für Patientinnen und Patienten mit MCI nicht zugelassen [12-15]. Da keine Evidenz für die Wirksamkeit von AChEI und Memantin bei MCI vorliegt, empfehlen auch die Leitlinien keine medikamentöse Behandlung mit diesen Wirkstoffen bei dieser Diagnose [3,4]. Bei der Diagnose leichte Alzheimer-Demenz empfehlen die Leitlinien entsprechend der jeweiligen Zulassung dagegen den Einsatz von AChEI [3,4,16]. Auch wenn die Abgrenzung einer MCI von einer leichten Alzheimer-Demenz Schwierigkeiten birgt und sehr individuell erfolgt, unterscheiden sich die Patientenpopulationen somit in den jeweils zur Verfügung stehenden zulassungskonformen Therapieoptionen.

Der pU berücksichtigt mit seinem Vorgehen einer fragestellungsübergreifenden zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der AChEI und von Memantin sowie die Empfehlungen der Leitlinien. Dabei betrachtet er in seiner Fragestellung mit Verweis auf die Studie CLARITY AD zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Antidementiva (Fragestellung 1) und Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz, die mit AChEI behandelt wurden (Fragestellung 2) auch diejenigen Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die off-label mit AChEI oder Memantin behandelt wurden, sowie Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz, die nicht behandelt wurden oder Memantin erhielten. Diese zusätzlichen Patientenpopulationen sind von den Fragestellungen des G-BA nicht umfasst. Die Relevanz dieser Patientenpopulationen für den deutschen Versorgungskontext ist unklar. Es gibt Anhaltspunkte, dass insbesondere bei einer mittels

Biomarker gesicherten Alzheimer-Diagnose AChEI teils bereits bei MCI verschrieben werden [17-20]. Wahrscheinlich ist, dass hierbei sowohl die schwierige, sehr individuelle Abgrenzung zur leichten Alzheimer-Demenz als auch der Wunsch der Patientin bzw. des Patienten (bzw. der Angehörigen) nach frühzeitiger Behandlung eine Rolle spielen. Bei leichter Alzheimer-Demenz gibt es nachvollziehbare Gründe für eine Nichtbehandlung wie fehlende Wirksamkeit, Nebenwirkungen, bestehende Kontraindikationen oder auch Patientenwunsch; wobei die Größe dieser Gruppe im deutschen Versorgungskontext unklar ist (in der Studie CLARITY AD erhielten etwa 1/3 der Patientinnen und Patienten mit der Diagnose leichte Alzheimer-Demenz keine AChEI).

Zusammenfassend sind in den Leitlinien das Vorgehen zur Diagnostik sowie die empfohlenen Therapien eindeutig beschrieben. Die Abgrenzung von MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und leichter Alzheimer-Demenz im Versorgungsalltag ist dabei anhand der Beeinträchtigung der Alltagskompetenz möglich aber nur schwer objektivierbar und sowohl von patientenindividuellen Faktoren als auch vom beurteilenden Arzt bzw. Ärztin abhängig (siehe dazu auch Abschnitt I 3.2.3.2). Die Bewertung des Zusatznutzens von Lecanemab wird entsprechend der Festlegung des G-BA getrennt für die 2 Fragestellungen in Tabelle 4 gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Ob eine im deutschen Versorgungskontext relevante Patientenpopulation dadurch nicht abgebildet ist, ist unklar. Daher werden im Anhang ergänzend Ergebnisse für verschiedene Studienpopulationen dargestellt (siehe I Anhang F und I Anhang G), welche nicht oder nicht vollständig den Fragestellungen entsprechen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lecanemab (Stand zum 25.07.2025)
- bibliografische Recherche zu Lecanemab (letzte Suche am 25.07.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lecanemab (letzte Suche am 25.07.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Lecanemab (letzte Suche am 25.07.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Lecanemab (letzte Suche am 08.09.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie zum direkten Vergleich von Lecanemab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU gibt in Modul 4 A an, dass zusätzlich zur für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie CLARITY AD die Studie 201 [21] identifiziert werden konnte. Er führt weiter aus, dass die Studie 201 nicht für die Nutzenbewertung von Lecanemab herangezogen wurde. Dies begründet er mit dem Eingriff in das Randomisierungsschema und dem daraus resultierendem beträchtlichem Powerverlust der Studie 201 sowie der geringen Rücklaufquoten zu Woche 79 im Interventionsarm, die die Möglichkeit der Identifikation und Interpretation von relevanten Behandlungseffekten stark limitieren würden. Die Ergebnisse der Studie 201 würden daher zur Studie CLARITY AD keinen relevanten Erkenntnisgewinn liefern. Der pU stellt in Anhang 4-G die Ergebnisse der Studie ergänzend dar.

Die Studie 201 und die Nichteignung für die Nutzenbewertung wird im Folgenden beschrieben.

Studienbeschreibung der Studie 201

Die Studie 201 ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Lecanemab in unterschiedlichen Dosierungsschemata mit Placebo. Die Studie wurde von 2012 bis 2024 durchgeführt, wobei die randomisierte Phase bereits 2018 abgeschlossen wurde. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 50 bis 90 Jahren mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit sowie Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit MCI mussten die klinischen Kriterien des

National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) für MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit intermediärer Wahrscheinlichkeit erfüllen [22]. Weiterhin mussten Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien einen globalen Clinical Dementia Rating(CDR)-Score (CDR-global Score, CDR-GS) von 0,5 und von mindestens 0,5 in der Domäne Gedächtnis des CDR bei Screening und Baseline aufweisen. Die Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit mussten über eine subjektive Gedächtnisverschlechterung mit allmählichem Beginn und langsamer Progression im letzten Jahr vor Studienbeginn, bestätigt durch eine auskunftgebende Person, berichten. Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mussten zur Teilnahme an der Studie die klinischen NIA-AA Kriterien für eine wahrscheinliche Alzheimer-Demenz erfüllen [23]. Weiterhin mussten Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz gemäß Einschlusskriterien einen CDR-GS von 0,5 oder 1,0 und von mindestens 0,5 in der Domäne Gedächtnis des CDR bei Screening und Baseline aufweisen.

Unabhängig von der Diagnose mussten alle Patientinnen und Patienten eine objektive Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses, gemessen anhand der Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory subscale II, aufweisen. Weiterhin musste ein positiver Biomarkernachweis für eine Amyloid-Pathologie im Gehirn vorliegen. Es durften nur Patientinnen und Patienten mit einem Mini-Mental-Status-Test (MMST)-Wert von 22 bis 30 an der Studie teilnehmen. Sofern die Patientinnen und Patienten bereits eine Alzheimer-Behandlung erhielten, musste die Dosis seit mindestens 12 Wochen vor Baseline stabil gewesen sein. Eine Behandlung mit Antikoagulanzen war ab 7 Tage vor Studienbeginn verboten.

In der Studie 201 wurden insgesamt 856 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die ersten 196 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 4:2:2:2:2 zufällig einer Behandlung mit Placebo oder einem der 5-Behandlungsarme mit Lecanemab zugeteilt. Die weitere Randomisierung der Patientinnen und Patienten in die Lecanemab-Arme erfolgte nach dem Prinzip der Response-adaptiven Randomisierung, nach welcher Patientinnen und Patienten in denjenigen Interventionsarm mit höherer Wahrscheinlichkeit randomisiert wurden, der die höchste Wirksamkeit zeigte. Im Rahmen des freiwilligen Harmonisierungsverfahren klinischer Prüfungen (Voluntary Harmonization Procedure [VHP]) erfolgten Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von symptomatischen amyloidbedingte Anomalie-Oedemen / Effusionen bei der Bildgebung (ARIA-E) bei Patientinnen und Patienten mit positivem ApoE ϵ 4-Trägerstatus unter der Behandlung mit Lecanemab mit 10 mg/kg Körpergewicht 2-wöchentlich. Aufgrund dessen wurden Patientinnen und Patienten mit homozygotem und heterozygotem ApoE ϵ 4-Trägerstatus nicht länger in den Interventionsarm mit der relevanten Dosis von 10 mg/kg 2-wöchentlich randomisiert. Zudem mussten ApoE ϵ 4-Träger, die bereits diesem Interventionsarm zugeteilt worden waren, die Studie abbrechen, wenn sie Lecanemab für weniger als 6 Monate erhalten

hatten. Stratifizierungsfaktoren waren die klinischen Subgruppen (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vs. leichte Alzheimer-Demenz), Verwendung von Arzneimitteln zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit (AChEI und / oder Memantin vs. keine) und ApoE ϵ 4-Trägerstatus (ApoE ϵ 4-Träger vs. Nichtträger).

Die Behandlung mit Lecanemab erfolgte nicht vollständig gemäß der Fachinformation [24]. Teilweise abweichend zu den Angaben in der Fachinformation war für Patientinnen und Patienten der Studienabbruch beim ersten Auftreten von folgenden unerwünschten Ereignissen (UEs) vorgesehen: Nachweis von vasogenen Ödemen, Entwicklung von Makroblutungen, 1 Bereich mit superfizieller Siderose, symptomatische Mikroblutungen, schwere infusionsbedingte Reaktionen, klinische Anzeichen einer Meningoenzephalitis oder Überempfindlichkeitsreaktionen mit Anzeichen von Gewebeverletzungen. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten zur Aufrechterhaltung der Verblindung Placebo. Es war erforderlich die Behandlung der Alzheimer-Krankheit während der Studie stabil zu halten. In beiden Studienarmen war, sofern medizinisch notwendig, die Anpassung einer bestehenden antidementiven Begleittherapie sowie die Initiierung einer antidementiven Therapie bei bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten erlaubt. Für die Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte wurden diese Patientinnen und Patienten jedoch zensiert. Angaben zur Dosierung und Zeitpunkten der Anpassungen der antidementiven Begleittherapie liegen nicht vor.

Die Behandlungsdauer war für 18 Monate oder bis zum Auftreten bestimmter UEs oder inakzeptabler Toxizität oder bis zu einem Therapieabbruch auf Patientenwunsch vorgesehen. Für Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen hatten, war die Teilnahme an einer Frühabbruchvisite innerhalb von 7 Tagen sowie die Teilnahme an einer Nachuntersuchung 3 Monaten nach der Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikaments erforderlich. Sofern die Patientinnen und Patienten nicht gleichzeitig auch die Studie abbrachen, war für diese Patientinnen und Patienten die Teilnahme an jeder geplanten Visite, bei der klinische Erhebungen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen laut Studienplan stattfanden, vorgesehen. Für die Auswertungen der Sicherheitsendpunkte wurden jedoch nur die UEs bis zur Frühabbruchvisite berücksichtigt. Alle Patientinnen und Patienten, die bis zum Studienende mit der Studienmedikation behandelt wurden, konnten in die 1-armige, offene Extensionsphase übergehen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung von Baseline zu Monat 12 im Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS).

Nichteignung der Studie 201 für die Nutzenbewertung

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie 201 sowie die Vorgaben zur antidementiven Begleittherapie sind mit denen der Studie CLARITY AD vergleichbar (siehe dazu auch Abschnitt

I 3.2.1). Aufgrund der Vorgaben der Fachinformation wäre nur der Interventionsarm mit einer Dosierung von Lecanemab mit 10 mg/kg alle 2 Wochen relevant. Wie bereits beschrieben, wurden mit Eingriff in das Randomisierungsschema Patientinnen und Patienten mit homozygotem und heterozygoten ApoE ϵ 4-Trägerstatus nicht mehr in den betroffenen Interventionsarm randomisiert und die bereits in diesen Arm randomisierten Patientinnen und Patienten mit homozygotem und heterozygotem ApoE ϵ 4-Trägerstatus mussten die Studie abbrechen. Für diese Patientinnen und Patienten war nur noch eine Nachbeobachtungsvisite vorgesehen. Dies führte auch bei den Patientinnen und Patienten, die vor dem Eingriff in das Randomisierungsschema in die Studie eingeschlossen wurden, zu stark verkürzten Beobachtungsdauern im Interventionsarm und deutlichen Unterschieden in den Beobachtungsdauern im Vergleich zum Placeboarm. Die Beobachtungsdauer der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit MCI ohne antidementive Behandlung zu Studienbeginn, die vor der Anpassung des Randomisierungsschemas in die Studie eingeschlossen worden waren, betrug im Median 3 Monate im Interventionsarm und 18 Monate im Kontrollarm. Die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit leichter Alzheimer-Demenz mit bestehender AChEI-Therapie zu Studienbeginn, die vor der Anpassung des Randomisierungsschemas in die Studie eingeschlossen worden waren, wurden im Median 5 bzw. 18 Monate lang beobachtet. Lediglich ApoE ϵ 4-Nichtträger waren von der Protokollanpassung nicht betroffen (113 Patientinnen im Lecanemab-Arm vs. 72 Patientinnen und Patienten im Placeboarm). Zusätzlich wären auch hier nur diejenigen Teilpopulationen zu betrachten, die den Fragestellungen des G-BA entsprechen, also die entsprechend ihrer Diagnose die adäquate zweckmäßige Therapie erhielten (siehe dazu Tabelle 4 und auch Textabschnitt „Relevante Teilpopulationen der Studie CLARITY AD“ im Abschnitt I 3.2.2).

Darüber hinaus bestehen relevante Unsicherheiten, die auch die Population der ApoE ϵ 4-Nichtträger betreffen. Patientinnen und Patienten mit bestimmten UEs mussten die Studie abbrechen und waren abgesehen von einer Nachbeobachtungsvisite von der weiteren Beobachtung ausgeschlossen. Der Therapieabbruch bei den oben genannten UEs ist gemäß Fachinformation nicht vorgesehen, Lecanemab wurde somit nicht zulassungskonform eingesetzt. Zusätzlich wurden Patientinnen und Patienten, deren antidementive Begleittherapie während der Studie angepasst wurde, für die Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte zensiert. Angaben dazu wie viele Patientinnen und Patienten in den potenziell relevanten Teilpopulationen der ApoE ϵ 4-Nichtträger davon betroffen waren, liegen nicht vor. Anhand der vorliegenden Angaben in anderen Populationen der Studie wird jedoch davon ausgegangen, dass die Ergebnisse in den potenziell relevanten Teilpopulationen der ApoE ϵ 4-Nichtträger der Studie 201 relevant verzerrt wären.

Aus den genannten Gründen wird die Studie 201 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
BAN2401-G000-301 (CLARITY AD ^c)	ja	ja	nein	ja [25,26]	ja [27-29]	ja [30]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Die Studie CLARITY AD wird in Übereinstimmung mit dem pU für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Dabei werden 2 Teilpopulationen betrachtet, die den in Tabelle 4 genannten Fragestellungen mit der zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen und zulassungskonform mit Lecanemab behandelt wurden (siehe Textabschnitt „Relevante Teilpopulationen der Studie CLARITY AD“ in Abschnitt I 3.2.2). Abweichend davon betrachtet der pU in seinem Dossier die gesamte Population der Studie CLARITY AD, legt aber Subgruppenauswertungen zum Merkmal „ApoE ε4-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) gemäß den Fragestellungen des G-BA in Anhang 4-G seines Dossiers vor. Die Subgruppe „Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline“ wird für die vorliegende Nutzenbewertung jeweils als bewertungsrelevante Teilpopulation herangezogen.

I 3.2 Studiencharakteristika (fragestellungsübergreifende Aspekte)

Da die eingeschlossene Studie CLARITY AD für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung relevant ist, werden fragestellungsübergreifende Charakteristika im Folgenden beschrieben. Fragestellungsspezifische Charakteristika sind für Fragestellung 1 in Abschnitt I 4.1 und für Fragestellung 2 in Abschnitt I 5.1 beschrieben.

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CLARITY AD	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 50 und ≤ 90 Jahren mit früher Alzheimer-Krankheit (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder leichte Alzheimer-Demenz) - nach den spezifischen NIA-AA klinischen Kriterien für MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit intermediärer Wahrscheinlichkeit bzw. für eine wahrscheinliche leichte Alzheimer-Demenz - MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit: CDR-GS von 0,5 und $\geq 0,5$ in der Domäne Gedächtnis des CDR bei Screening und Baseline^b - leichte Alzheimer-Demenz: CDR-GS von 0,5 bis 1,0 und $\geq 0,5$ in der Domäne Gedächtnis des CDR bei Screening und Baseline - objektive Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses, angegeben durch mindestens eine SD unter dem altersbereinigten Mittelwert auf der WMS-IV LMII^c - MMST-Score ≥ 22 und ≤ 30 bei Screening und Baseline - positiver Biomarker für Amyloid-Pathologie im Gehirn^d - mit oder ohne Vorbehandlung der Alzheimer-Demenz^e	Globale Kohorte: Lecanemab (N = 898) Placebo (N = 897) davon relevante Teilpopulationen: - Fragestellung 1^f: Lecanemab (n = 252) Placebo (n = 245) - Fragestellung 2^g: Lecanemab + AChEI (n = 139) Placebo + AChEI (n = 138) Chinesische Kohorte^h: Lecanemab (N = 54) Placebo (N = 57)	Screening: bis zu 60 Tage Behandlung: 18 Monate Nachbeobachtung: 3 Monateⁱ	235 Zentren in: Australien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Russland, Spanien, Schweden, Singapur, Südkorea, Vereinigtes Königreich und USA 03/2019–08/2022^j Datenschnitt: 13.09.2022^k	primär: CDR-SB sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung für die Studie CLARITY AD. b. Die Patientinnen und Patienten mussten über eine subjektive Gedächtnisverschlechterung mit allmählichem Beginn und langsamer Progression im letzten Jahr vor Studienbeginn, bestätigt durch eine auskunftgebende Person, berichten. c. ≤ 15 für das Alter von 50 bis 64 Jahren, ≤ 12 für das Alter von 65 bis 69 Jahren, ≤ 11 für das Alter von 70 bis 74 Jahren, ≤ 9 für das Alter von 75 bis 79 Jahren, ≤ 7 für das Alter von 80 bis 90 Jahren. d. angezeigt durch: PET-Bewertung der Aufnahme von Kontrastmitteln im Gehirn und / oder Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau (t-Tau)/Aβ[1-42] e. Für weitere Ausführungen siehe Tabelle 7. f. Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die ApoE ϵ4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ4-Träger sind und keine Antikoagulanzen sowie keine Antidementiva zu Baseline bekommen haben g. Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Alzheimer-Demenz, die ApoE ϵ4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ4-Träger sind und keine Antikoagulanzen jedoch AChEI zu Baseline bekommen haben h. Die chinesische Kohorte umfasst chinesische Patientinnen und Patienten, die unabhängig von der Randomisierung der globalen Kohorte in China randomisiert wurden, um chinesische Zulassungsbedingungen zu erfüllen. Die Nutzenbewertung basiert auf Ergebnissen der globalen Kohorte (siehe nachfolgenden Textabschnitt), die chinesische Kohorte wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. i. Direkt im Anschluss an die randomisierte Phase konnten Patientinnen und Patienten, die die 18-monatige Behandlungsphase planmäßig abgeschlossen hatten, an einer offenen 1-armigen Extensionsphase teilnehmen, in der alle Patientinnen und Patienten bis zu 4 Jahre oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Lecanemab oder bis ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in dieser Indikation nicht nachgewiesen wird, mit Lecanemab behandelt werden. Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung vor Abschluss der Behandlungsphase abgebrochen hatten, oder aus anderen Gründen nicht an der Extensionsphase teilnahmen wurden nach Therapieende 3 Monate nachbeobachtet. j. Die randomisierte Phase der globalen Kohorte wurde am 25.08.2022 abgeschlossen, die offene 1-armige Extensionsphase ist noch laufend. k. präspezifizierter finaler Datenschnitt nach Abschluss der RCT-Phase nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten die 3-monatige Nachbeobachtungsphase zum Ende der Behandlung beendeten oder in die offene Extensionsphase der Studie eingetreten waren. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADCOMS: Alzheimer's disease composite score; ApoE ϵ4: Apolipoprotein E ϵ4; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – globaler Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MCI: leichte kognitive Störung; MMST: Mini-Mental-State Test; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NIA-AA: National Institute on Aging und der Alzheimer's Association; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; WMS-IV LMII: Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory subscale II						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
CLARITY AD	Lecanemab 10 mg/kg KG i. v., alle 2 Wochen	Placebo i. v., alle 2 Wochen
Dosisanpassung: ▪ nicht erlaubt ▪ Unterbrechung erlaubt bei Infusionsreaktionen CTCAE-Grad 2^a und ARIA-Ereignissen		
Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ Prüftherapie mit einem therapeutischen monoklonalen Antikörper, einem von einem monoklonalen Antikörper abgeleiteten Protein, einer Immunglobulin-Therapie, einem Impfstoff oder neuen Präparaten zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn ▪ Prüftherapie mit Anti-Amyloid-Therapien (einschließlich Therapien mit monoklonalen Antikörpern und Therapien mit β-Site-Amyloid-Precursor-Protein-spaltenden Enzym [BACE] Inhibitoren)		
Erlaubte Begleitbehandlung ▪ beibehalten der antidementiven Vorbehandlung (z. B. mit AChEI, Memantin^b oder beides), bei stabiler Dosis ≥ 12 Wochen vor Baseline ▪ Biologika bei stabiler Dosis ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Antikoagulanzen bei stabiler Dosis ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn^c ▪ Thrombolytika^d ▪ andere nicht AD-gerichtete Behandlung der kognitiven Beeinträchtigung ▪ nach einer vorangegangenen infusionsbedingten Reaktion: Prämedikation mit Glukokortikoiden, Diphenhydramin und Antihistaminika vor der Infusion ▪ Arzneimittel, als Bedarfsmedikation eingenommen, die kognitive Funktionen beeinflussen könnten (z. B. Sedativa, Benzodiazepine) bis 72 Stunden vor kognitiven Tests		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ Patientinnen und Patienten ohne antidementive Vorbehandlung sollten keine Therapie initiieren, außer bei medizinischer Notwendigkeit. ▪ Immunglobuline, monoklonale Antikörper (oder Derivate), systemische biologische Immunsuppressiva und Plasmapherese: ab 6 Monaten vor Baseline ▪ systemische Immunsuppressiva wie Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat mofetil, immunmodulatorische Mittel und andere Biologika: ab 3 Monaten vor Baseline ▪ Bei Beginn einer Aducanumab- oder anderer Anti-Amyloid-Therapien während der Studie, musste die Studienbehandlung abgesetzt werden.		
a. bei infusionsbedingten Reaktionen CTCAE-Grad ≥ 3 musste die Studienbehandlung abgebrochen werden b. Memantin war in Japan nicht erlaubt. c. Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzen bekommen, durften an CSF Untersuchungen nicht teilnehmen. d. Die Studienbehandlung musste während der thrombolytischen Therapie bis zur Stabilisierung oder Auflösung des medizinischen Zustands unterbrochen werden. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; CSF: zerebrospinale Flüssigkeit; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

I 3.2.1 Studienbeschreibung

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 eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit MCI mussten die klinischen Kriterien des NIA-AA für MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit intermediärer Wahrscheinlichkeit erfüllen [22]. Weiterhin mussten die Patientinnen und Patienten einen 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. Die Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit mussten über eine subjektive Gedächtnisverschlechterung mit allmählichem Beginn und langsamer Progression im letzten Jahr vor Studienbeginn, bestätigt durch eine auskunftgebende Person, berichten. Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mussten zur Teilnahme an der Studie die klinischen Kriterien des NIA-AA für eine wahrscheinliche Alzheimer-Demenz erfüllen [23].

Unabhängig vom Krankheitsstadium mussten alle Patientinnen und Patienten eine objektive Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses, gemessen anhand der Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory subscale II, aufweisen. Weiterhin musste ein positiver Biomarkernachweis für eine Amyloid-Pathologie im Gehirn vorliegen. Dieser konnte entweder durch die Bewertung einer Positronenemissionstomografie (PET) mit Kontrastmitteln oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β erfolgen. Patientinnen und Patienten, die Antikoagulanzen einnahmen, durften dabei nicht an der Liquordiagnostik mittels Lumbalpunktion teilnehmen. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem MMST-Wert von 22 bis 30 eingeschlossen. Für alle Patientinnen und Patienten war es notwendig eine Person zu benennen, die ebenfalls an den Visiten und klinischen Bewertungen teilnahm. Sofern die Patientinnen und Patienten bereits eine Alzheimer-Behandlung wie 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.

Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit neurologischen Erkrankungen, die zu einer kognitiven Beeinträchtigung, die über die der Alzheimer-Krankheit hinausgeht, beitragen könnte. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit psychiatrischen Diagnosen oder Symptomen (wie Halluzinationen, schwere Depression oder Wahnvorstellungen), welche die Durchführung der Studie bei den Betroffenen beeinträchtigen könnten. Patientinnen und Patienten mit einem Wert von mindestens 8 auf der Geriatriischen Depressionsskala oder suizidalem Verhalten wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Ebenso durften Patientinnen und Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken, Schlaganfall oder Krampfanfällen innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn

nicht an der Studie teilnehmen. Der Nachweis von klinisch signifikanten Läsionen im MRT des Gehirns zu Studienbeginn, die auf eine andere Demenzdiagnose hinweisen sowie anderen signifikanten pathologischen Befunden führte ebenfalls zum Studienausschluss. Diese Befunde schlossen beispielsweise folgende Diagnosen ein: mehr als 4 Mikroblutungen (definiert als maximal 10 mm Durchmesser); eine einzelne Makroblutung von mehr als 10 mm Durchmesser; ein Bereich mit superfizieller Siderose; Anzeichen eines vasogenen Ödems; Anzeichen einer Hirnkontusion, einer Enzephalomalazie, eines Aneurysmas, einer Gefäßfehlbildung oder einer infektiösen Läsion; Anzeichen von multiplen lakunären Infarkten oder Schlaganfällen mit Beteiligung eines großen Gefäßgebietes, schweren Erkrankungen der kleinen Gefäße oder der weißen Substanz, raumfordernde Läsionen oder Hirntumore (als Meningeome oder Arachnoidalzysten diagnostizierte Läsionen mit einem größten Durchmesser von weniger als 1 cm führten jedoch nicht zu Ausschluss). Weiterhin waren Patientinnen und Patienten von der Studie ausgeschlossen, deren Blutungsstörung nicht ausreichend optimiert war oder deren gerinnungshemmende Therapie nicht bereits seit mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn stabil war sowie Patientinnen und Patienten, deren Erkrankungen z. B. des Herzens, der Atemwege, des Gastrointestinaltraktes oder der Nieren nicht ausreichend kontrolliert waren.

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. Stratifizierungsfaktoren waren die klinischen Subgruppen (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vs. leichte Alzheimer-Demenz), Verwendung von Arzneimitteln zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit (AChEI allein vs. Memantin allein vs. AChEI und Memantin vs. keine), ApoE ε4-Trägerstatus (ApoE ε4-Träger vs. Nichtträger) und geografische Region (Nordamerika vs. Europa [mit Australien] vs. Asien-Pazifik vs. China).

Die Behandlung mit Lecanemab erfolgte weitgehend gemäß der Fachinformation [24]. Nach Zulassung und nach Start der Nutzenbewertung wurden die Zeitpunkte, zu denen während der Therapie mit Lecanemab ein MRT durchzuführen ist, in Abstimmung mit der EMA und dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel aktualisiert [31]. Demnach ist vor der 3. Infusion mit Lecanemab ein weiteres MRT durchzuführen (siehe dazu auch Abschnitt I 3.2.3.3). Bei Patientinnen und Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, soll eine Behandlung mit Lecanemab nicht eingeleitet werden. Gemäß Fachinformation sollte im Therapieverlauf etwa alle 6 Monate eine Überprüfung der kognitiven Funktion und eine Beurteilung der klinischen Symptome durchgeführt werden, um so zu beurteilen, ob eine Progression zur mittelschweren Alzheimer-Demenz stattgefunden hat und / oder der klinische Verlauf nahelegt, dass Lecanemab bei der Patientin bzw. dem Patienten keine Wirksamkeit gezeigt hat und daher die Behandlung mit Lecanemab gegebenenfalls abgebrochen werden soll. Die Behandlung mit Lecanemab ist bei einer mittelschweren Alzheimer-Demenz nicht zulassungskonform. Der Abbruch der Behandlung

mit Lecanemab aus den genannten Gründen war in der Studie nicht vorgesehen (siehe dazu auch Textabschnitt „Fehlende Vorgaben zum Umgang mit fehlender Wirksamkeit oder Progression ins nächste Stadium“ in Abschnitt I 3.2.3.3). Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten zur Aufrechterhaltung der Verblindung Placebo. Es war vorgesehen die antidementive Begleittherapie seit mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn und während der Studie stabil zu halten. In beiden Studienarmen war, sofern medizinisch notwendig, die Anpassung einer bestehenden antidementiven Begleittherapie sowie die Initiierung einer antidementiven Therapie bei bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten erlaubt. Angaben zur Dosierung und Zeitpunkten der Anpassungen der antidementiven Begleittherapie liegen nicht vor (siehe dazu Abschnitt I 3.2.3.3).

Die Behandlungsdauer war für 18 Monate (79 Wochen) geplant. Neben dem Patientenwunsch führten folgende Ereignisse zum Therapieabbruch: radiografisch moderate oder schwere ARIA-E, einzelne Makroblutungen (> 10 mm), multiple (> 10) kumulierende zerebrale Mikroblutungen, symptomatische zerebrale Mikroblutungen oder symptomatische superfizielle Siderose jeweils im Zusammenhang mit amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung (ARIA-H), schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (CTCAE $\geq$ Grad 3), Meningoenzephalitis oder Überempfindlichkeitsreaktionen mit Gewebeerkrankungen. Für Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen hatten, war die Teilnahme an einer Frühabbruchvisite innerhalb von 7 Tagen sowie die Teilnahme an einer Nachuntersuchung 3 Monaten nach der Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikaments erforderlich. Sofern die Patientinnen und Patienten nicht gleichzeitig auch die Studie abbrachen, war für diese Patientinnen und Patienten die Teilnahme an jeder geplanten Visite, bei der klinische Erhebungen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen laut Studienplan stattfanden, vorgesehen. Alle Patientinnen und Patienten, die bis zum Studienende mit der Studienmedikation behandelt wurden, konnten in die 1-armige, offene Extensionsphase übergehen.

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.

Relevanz der Kohorten der Studie CLARITY AD

Der pU zieht ausschließlich die Daten der globalen Kohorte der Studie CLARITY AD für seine Nutzenbewertung heran. Die Ergebnisse der chinesischen Kohorte berücksichtigt er nicht und begründet dies mit dem vergleichsweise kleinen Patientenkollektiv gegenüber der globalen Kohorte der Studie sowie einer fehlenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Ferner weist er darauf hin, dass die Ergebnisse der chinesischen Kohorte separat zu der globalen Kohorte erfasst und ausgewertet wurden sowie ein separater

statistischer Analyseplan und klinischer Studienbericht vorliegen. Die Randomisierung der chinesischen Kohorte erfolgte aufgrund von erheblichen Einschränkungen durch COVID-19 gemäß den Angaben des pU deutlich später und wurde erst ein Jahr nach Ende der Randomisierung der globalen Kohorte abgeschlossen. Weiterhin beschreibt er, dass die Ergebnisse der chinesischen Kohorte in den Zulassungsprozessen – insbesondere bei der EMA sowie der Food and Drug Agency (FDA) – außerhalb von China nicht berücksichtigt wurden. Der pU benennt zusätzlich den hohen Anteil von wichtigen Protokollabweichungen in der chinesischen Kohorte. Bei 40,5 % der Patientinnen und Patienten in der chinesischen Kohorte kam es zu wichtigen Protokollabweichungen in der Studiendurchführung, wobei bei 34,2 % dieser Patientinnen und Patienten mindestens 4 versäumte Studienvisiten in Folge aufgrund von COVID-19 dokumentiert wurden. In der globalen Kohorte der CLARITY AD traten versäumte Studienvisiten im Zusammenhang mit COVID-19 lediglich bei 5,4 % der Patientinnen und Patienten auf. Der pU stellt die Daten der chinesischen Kohorte in Modul 4 A nicht separat dar, legt jedoch einen entsprechenden Studienbericht zum Datum des Studienendes vom 07.07.2023 vor.

Die beiden Kohorten der Studie CLARITY AD wurden unter identischem Studienprotokoll durchgeführt. Die Ausnahme bildet ein separater statistischer Analyseplan für die chinesische Kohorte. Somit sind beide Kohorten insgesamt als 1 Studie zu betrachten und die Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation wären grundsätzlich als Grundlage für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Die 111 Patientinnen und Patienten der chinesischen Kohorte der Studie CLARITY AD, machen jedoch nur einen Anteil von etwa 6 % der Gesamtpopulation der Studie aus. Dabei bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten Fragestellung 1 oder 2 zuzuordnen wären. Weiterhin ist die Interpretierbarkeit der Daten aufgrund des hohen Anteils wichtiger Protokollabweichungen im Zusammenhang mit mindestens 4 versäumten Studienvisiten in Folge unklar. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Nichtberücksichtigung dieser zusätzlichen chinesischen Patientinnen und Patienten die Ergebnisse nicht relevant beeinflusst. Somit werden die relevanten Teilpopulationen der globalen Kohorte als hinreichende Annäherung an die relevanten Teilpopulationen der gesamten Studie für die Nutzenbewertung herangezogen. Im Folgenden beziehen sich alle Angaben zur Studie CLARITY AD auf die globale Kohorte der Studie CLARITY AD.

I 3.2.2 Teilpopulationen der Studie CLARITY AD

Gesamtpopulation der Studie nicht geeignet

Wie bereits beschrieben legt der pU in Modul 4 A Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD vor. Diese Auswertungen berücksichtigen nicht die Einschränkung der Zulassung durch die EMA. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit homozygotem ApoE ϵ 4-Trägerstatus und Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline in der Gesamtpopulation beträgt 19,6 % (siehe hierzu auch I Anhang B). Auswertungen für die Patientinnen und Patienten, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote Träger sind und keine

Antikoagulanzen zu Baseline angewendet haben, legt der pU im Rahmen der Subgruppenauswertungen zum Merkmal „ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline“ in Anhang 4-G vor.

Da die Gesamtpopulation der Studie weder die Einschränkungen der Zulassung noch die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Fragestellungen (siehe Tabelle 4) berücksichtigt, ist diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Weitere vom pU vorgelegten Teilpopulation nicht geeignet

Die in den Subgruppenanalysen zur Gesamtpopulation ausgewertete Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote Träger sind und keine Antikoagulanzen zu Baseline angewendet haben (im Folgenden Lecanemab-Zulassungspopulation), berücksichtigt zwar die Vorgaben der Zulassung von Lecanemab, jedoch nicht die vom G-BA festgelegten Fragestellungen. Daher ist auch diese Population für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

In Modul 4 A Anhang 4-G legt der pU darüber hinaus Auswertungen zu weiteren Teilpopulationen vor. Diese werden im Folgenden beschrieben. Ein Flowchart zur Bildung der Teilpopulationen ist in I Anhang B.1 dargestellt.

Der pU bildet zunächst die Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit (im Folgenden MCI-Population) oder leichter Alzheimer-Demenz (im Folgenden leichte Alzheimer-Demenz-Population) und zieht dafür die Diagnose wie im Prüfbogen zu Studienbeginn angegeben heran. Dabei ist unklar inwieweit zu Studienbeginn eine Überprüfung von einer ggf. bereits länger zurückliegenden Diagnosestellung sowie der aktuellen Therapie erfolgte (siehe dazu auch Abschnitt I 4.1.1 und I 5.1.1).

Die Auswertungen berücksichtigen die Einschränkung der Zulassung von Lecanemab durch die EMA nicht. Darüber hinaus wird in diesen Teilpopulationen die Begleittherapie – d. h. die Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete – nicht berücksichtigt. In der MCI-Population sind sowohl Patientinnen und Patienten ohne Begleittherapie zu Studienbeginn als auch Patientinnen und Patienten, die off-label mit AChEI und / oder Memantin zu Studienbeginn behandelt wurden. Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation mit leichter Alzheimer-Demenz (leichte Alzheimer-Demenz-Population) haben zu Studienbeginn sowohl eine Begleittherapie mit AChEI und / oder off-label mit Memantin oder keine Begleittherapie erhalten. 44 % der mit MCI diagnostizierten Patientinnen und Patienten erhielten AChEI oder Memantin (siehe dazu auch I Anhang B). Gründe dafür legt der pU nicht vor. Darüber hinaus erhielt in der Studie CLARITY AD etwa 1/3 der Patientinnen und Patienten mit der Diagnose leichte Alzheimer-Demenz keine AChEI. Gründe dafür sind nicht angegeben. Beide Teilpopulationen berücksichtigen somit weder die Einschränkungen der Zulassung von Lecanemab noch die

jeweiligen Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Daher sind diese Populationen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Aus den oben beschriebenen Teilpopulationen bildet der pU weitere Teilpopulationen, die die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie berücksichtigen (siehe dazu Tabelle 4). Dazu wertet er die Patientinnen und Patienten der MCI-Population aus, die keine antidementive Therapie zu Studienbeginn bekommen haben, und erhält so die MCI-Population ohne Antidementiva (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben). Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (leichte Alzheimer-Demenz-Population ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) berücksichtigt er nur die Patientinnen und Patienten mit einer Behandlung mit AChEI zu Studienbeginn und erhält so die leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben). Damit berücksichtigt er in diesen Teilpopulationen die im jeweiligen Anwendungsgebiet zugelassenen und als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffe. Die Einschränkungen gemäß der Zulassung von Lecanemab werden jedoch noch nicht berücksichtigt. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit homozygotem ApoE ϵ 4-Trägerstatus und Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline beträgt 20,4 % bzw. 18,8 % in der MCI-Population ohne Antidementiva bzw. der leichten Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie (Teilpopulationen ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben). Diese Populationen sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da der ApoE ϵ 4-Trägerstatus einen potenziell relevanten Effektmodifikator darstellt (Hinweise auf tendenziell geringere Vorteile auf Nutzenseite sowie insbesondere auf größere Nachteile bei den Nebenwirkungen bei homozygotem ApoE ϵ 4-Trägerstatus). In diesem Fall ist die Frage nachrangig, ob mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten das Kriterium (geeignete Population) erfüllen. Sofern für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen keine geeigneten Daten vorliegen und es für die Interpretation der Ergebnisse notwendig ist, werden die vorliegenden Angaben und Ergebnisse für diese beiden Populationen jedoch ergänzend herangezogen.

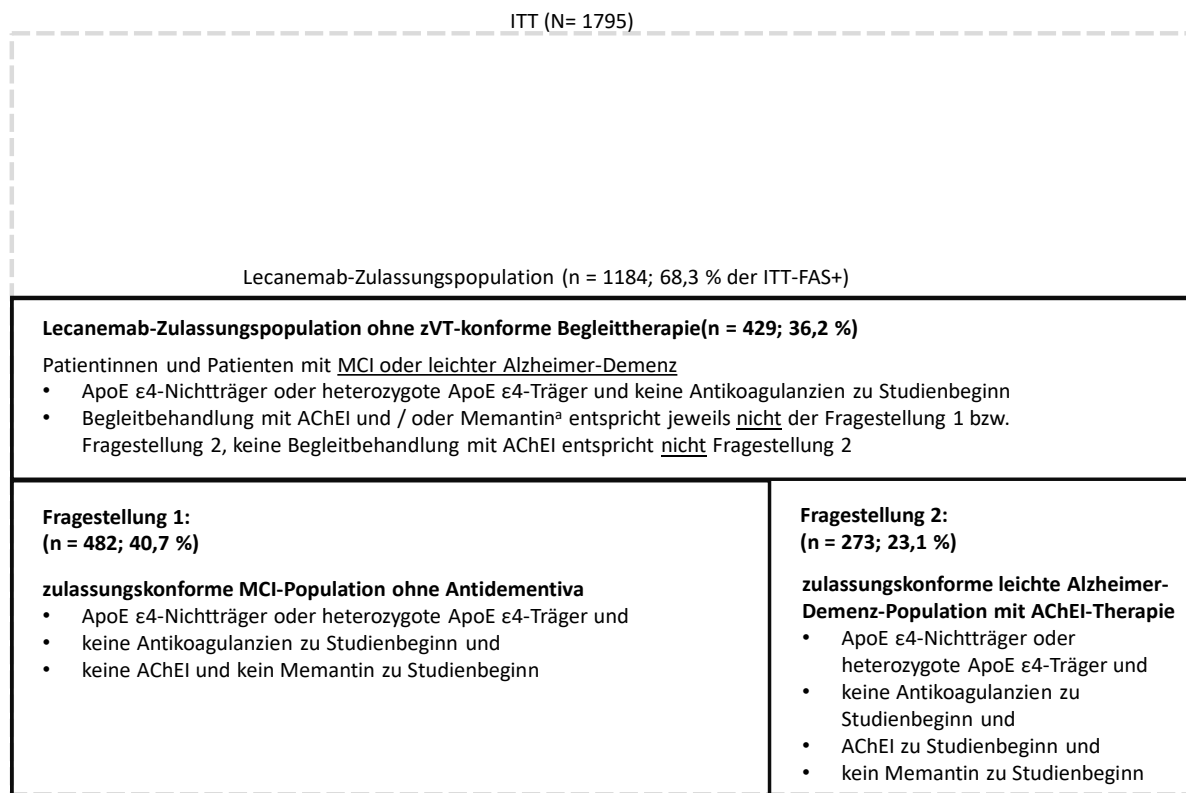
Relevante Teilpopulationen der Studie CLARITY AD

In Anhang 4-G legt der pU für die zuletzt beschriebenen Teilpopulationen (MCI-Population ohne Antidementiva und leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie (Teilpopulationen ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) 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. Die Subgruppe „Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline“ berücksichtigt dabei die Einschränkungen durch Zulassung von Lecanemab. Diese Subgruppen berücksichtigen damit sowohl die Fragestellungen des G-BA und die jeweils festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie als auch die zugelassenen

Anwendungsgebiete von Lecanemab und den Vergleichstherapien. 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)
- 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)

Die oben beschriebenen relevanten Teilpopulationen stellen einen starken Zuschnitt der Gesamtpopulation der Studie dar. 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 (siehe Abbildung 1).



a. In der Lecanemab-Zulassungspopulation ohne zVT-konforme Begleittherapie erhielten schätzungsweise ca. 22 % der Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit bzw. ca. 34 % der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz off-label Memantin.

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; ITT: randomisierte Patientinnen und Patienten; ITT FAS+: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im Clinical Dementia Rating vorlag; MCI: leichte kognitive Störung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

Abbildung 1: Anteile der Lecanemab-zulassungskonformen Teilpopulationen der Studie CLARITY AD

Zusätzlich zu den Ergebnissen der relevanten Populationen zu Fragestellung 1 und Fragestellung 2 werden ergänzend die gepoolten Ergebnisse der Populationen beider Fragestellungen betrachtet. Diese gepoolte Population stellt die größtmögliche Population unter Berücksichtigung der Vorgaben durch die Zulassung und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Zusätzlich werden, wie bereits im Rahmen der Auseinandersetzung mit den Fragestellungen erwähnt (siehe Kapitel I 2), im Anhang ergänzend Ergebnisse für verschiedene Studienpopulationen dargestellt (siehe I Anhang F und I Anhang G), welche nicht oder nicht vollständig den Fragestellungen entsprechen.

Weiterhin ist anzumerken, dass gemäß Zulassung die Anwendung von Lecanemab als Monotherapie und auch in Kombination mit anderen antidementiven Therapien erfolgen kann. 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 sowie stabiler AChEI-Therapie eingeschlossen und diese Therapie wurde im Studienverlauf unverändert fortgeführt. Aufgrund des Studiendesigns 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 jedoch auch die Monotherapie von Lecanemab im Vergleich mit AChEI. Aussagen dazu sind jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich, da keine geeigneten Daten vorliegen.

I 3.2.2.1 Unvollständige Angaben zur den relevanten Teilpopulationen

Der pU stellt in Modul 4 A primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD dar. Angaben zu den jeweiligen relevanten Teilpopulationen gemäß den Fragestellungen des G-BA finden sich lediglich in Subgruppenanalysen zum Merkmal „ApoE ε4-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). Die vorliegenden Informationen zu den relevanten Teilpopulationen sind jedoch unvollständig. Ein Überblick über die fehlenden Angaben findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Datenlage bei den relevanten Teilpopulationen der Studie CLARITY AD – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie

Thema	Datenlage in den relevanten Teilpopulationen ^a
Charakterisierung der relevanten Teilpopulation	k. A. ^b
Angaben zum Studienverlauf	k. A.
Endpunkte	
Mortalität	
Gesamtmortalität	k. A., jedoch Rückschlüsse aus der MCI-Population ohne Antidementiva bzw. der leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie (Teilpopulationen ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) möglich
Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen vorliegend k. A. zu Beobachtungsdauer und Rückläufe der Fragebogen
Nebenwirkungen	
symptomatische ARIA-Ereignisse	k. A. ^c
weitere spezifische UEs	unvollständige Daten aus den Subgruppenanalysen ^c
Subgruppenanalysen	k. A.
a. Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Antidementiva zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Studienbeginn verwendet haben; Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten leichter Alzheimer-Demenz mit bestehender AChEI-Therapie zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Studienbeginn verwendet haben b. einzelne Angaben zu Werten zum Zeitpunkt der Randomisierung sind anhand der Angaben zu den Ergebnissen der Studien möglich (siehe Tabelle 9 und Tabelle 16) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; k. A.: keine Angaben; MCI: leichte kognitive Störung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Im Dossier liegen keine Angaben zu Patientencharakteristika, Studienverlauf (Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten), Beobachtungsdauern und Rückläufe der Fragebogen der patientenberichteten Endpunkte, symptomatischen ARIA, weiteren spezifischen UEs sowie zu Subgruppenanalysen für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen vor. Angaben zu anderen Teilpopulationen sind ergänzend in I Anhang C, I Anhang F und I Anhang G dargestellt und werden, soweit möglich und adäquat, zur Interpretation herangezogen.

I 3.2.3 Limitationen der Studie CLARITY AD

Die Ergebnisse der Studie werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jedoch Limitationen vor, die im Folgenden beschrieben werden.

I 3.2.3.1 Studiendauer mit limitierter Aussagekraft

Gemäß der EMA-Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien zu Arzneimitteln zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit ist die Studiendauer in diesem Anwendungsgebiet an die erwartete Progressionsrate sowie die erwartete Wirksamkeit der experimentellen Substanz anzupassen [32]. Im Stadium der frühen Alzheimer-Krankheit wird eine Studiendauer von mindestens 18 Monaten angegeben, wobei gegebenenfalls auch längere Studien notwendig sind. Die Leitlinie der FDA in diesem Anwendungsgebiet empfiehlt dagegen eine Beobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren [33]. Da die frühe Alzheimer-Krankheit eine Erkrankung ist, deren Krankheitsverlauf sich über Jahre erstreckt, sind insbesondere bei MCI längere Studien notwendig um weitere relevante Endpunkte, wie beispielsweise den Verlust der Selbstständigkeit im Alltag, adäquat untersuchen zu können.

In der Studie CLARITY AD wurden die Patientinnen und Patienten 18 Monate behandelt und anschließend 3 Monate nachbeobachtet, sofern sie nicht in die offene Verlängerungsphase übergingen. 18 Monate werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als Mindestdauer akzeptiert. Dennoch wären in dieser progredienten Erkrankung, die insbesondere im frühen Verlauf eher langsam fortschreitet, längere Beobachtungsdauern wünschenswert. Der pU verzichtet darauf die Daten der Verlängerungsphase der Studie CLARITY AD in Modul 4 A darzustellen und mit Daten zum Langzeitverlauf unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen.

I 3.2.3.2 Unsicherheiten hinsichtlich der Population

Unsicherheiten bez. der Abgrenzung zwischen MCI und leichter Alzheimer-Demenz in der Studie vs. dem Vorgehen im Versorgungsalltag

Um für die Studie CLARITY AD geeignet zu sein, mussten für die Patientinnen und Patienten eine Diagnose einer MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder einer leichten Alzheimer-Demenz anhand der NIA-AA-Kriterien vorliegen. Zusätzlich waren Einschlusskriterien anhand der Werte für den CDR-GS und MMST definiert. Für MCI gab es die weitere Vorgabe, dass Patientinnen und Patienten über eine subjektive Gedächtnisverschlechterung mit allmählichem Beginn und langsamer Progression im letzten Jahr vor Studienbeginn, bestätigt durch eine auskunftgebende Person, berichten mussten. Darüber hinaus musste eine Amyloid-Pathologie mittels PET oder Liquordiagnostik nachgewiesen werden (siehe dazu Abschnitt I 3.2.1). Es wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass der pU die Teilpopulationen anhand der entsprechenden Angabe der Prüferin oder des Prüfers zur Diagnose (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder leichte Alzheimer-Demenz) im Prüfbogen (Case Report Form [CRF]) gebildet hat.

Im deutschen Versorgungskontext erfolgt die Diagnose gemäß S3-Leitlinie bisher maßgeblich anhand einer klinischen Untersuchung, kognitiver Kurztests (wie MMST und Montreal

Cognitive Assessment [MoCA]) und ausführlicher neuropsychologischer Tests (wie Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease [CERAD-plus] und Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale [ADAS-Cog14]) [4,5]. Zusätzlich müssen andere Ursachen einer kognitiven Störung z. B. mittels Blutanalytik oder MRT ausgeschlossen werden. Die Unterscheidung zwischen MCI und leichter Alzheimer-Demenz ist dabei anspruchsvoll, da die Übergänge fließend sind und Alltagskompetenz ein zentrales Differenzierungskriterium ist. Die Beurteilung ist stark abhängig von individuellen Faktoren wie Bildungsniveau, Alter und dem Ausmaß der Kompetenzen im unbeeinträchtigten Stadium sowie von Begleiterkrankungen. Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein neuropsychologisches Assessment, die Blutanalytik und MRT-Bildgebung fast immer erfolgen [19,20]. Gemäß der Vorgaben für die Zulassung von Lecanemab wird in Zukunft auch regelhaft die Amyloid-Pathologie mit einem geeigneten Verfahren bestimmt werden müssen, wobei unklar ist inwieweit neben der in der Zulassungsstudie eingesetzten Methoden (PET bzw. Liquordiagnostik) in Zukunft auch Bluttests geeignet sein können [4].

Es besteht eine Unsicherheit, inwiefern das Vorgehen in der Studie CLARITY AD zur Diagnose MCI bzw. leichter Alzheimer-Demenz sowie die Abgrenzung dieser Diagnosen dem Vorgehen gemäß Leitlinien im deutschen Versorgungsalltag entspricht, da beispielsweise unklar ist, welche Rolle kognitive Kurztests wie der MMST bei der Diagnosestellung in der Studie spielten. Zudem ist unklar, inwieweit zu Studienbeginn eine Überprüfung von einer ggf. bereits länger zurückliegenden Diagnose sowie der aktuellen Therapie erfolgten (siehe dazu auch Abschnitt I 4.1.1 und I 5.1.1). Das Datum der Diagnosestellung wurde im CRF abgefragt. Sofern die Diagnose länger zurücklag ist das Vorgehen bei der Diagnosestellung unbekannt.

Insgesamt wird die sich dadurch ergebende Unsicherheit nicht als derart gravierend eingeschätzt, als dass sich dadurch Einschränkungen für die Aussagesicherheit ergeben.

Biomarkernachweis zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit beschränkt auf Amyloid β

Die Diagnose von MCI oder Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ist gemäß der S3-Leitlinie nur dann mit hoher Wahrscheinlichkeit zu stellen, wenn der Nachweis der Biomarker für die Amyloid β - und Tau-Pathologie vorliegt [4]. Dies soll der Differentialdiagnose dienen, da Demenz und auch MCI auch in Verbindung mit anderen Erkrankungen, ohne die Assoziation mit einer Alzheimer-Krankheit, vorliegen können. Unabhängig davon ist unklar, ob die Bestimmung der Biomarker zur Amyloid- und Tau-Pathologie zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit im Versorgungsalltag auch derzeit bereits regelhaft durchgeführt wird. Befragungen bei niedergelassenen Ärzten und Kliniken in Deutschland deuten darauf hin, dass diese Untersuchung unter Berücksichtigung von Nutzen und Schaden für die Patientin bzw. den Patienten möglicherweise nur durchgeführt wird, wenn sie für die Therapieentscheidung notwendig ist [19,20,34]. Die Erprobungsstudie ENABLE zum Einsatz von PET bei leichter Demenz [35], die den Nutzen von Amyloid-PET im

deutschen Versorgungsalltag bei Alzheimer-Demenz (explizit ohne Einschluss von MCI-Patienten) untersucht, ist auch bisher noch nicht abgeschlossen.

Sofern ein positiver Biomarkernachweis nur für eine Amyloid β -Pathologie oder für neuronale Verletzungen (z. B. anhand einer Tau-Pathologie oder einer strukturellen MRT) bei unbekanntem Status des jeweils anderen Biomarkers vorliegt, kann von einer intermediären Wahrscheinlichkeit einer Alzheimer-Krankheit gesprochen werden [2,22].

Für den Studieneinschluss war nur der Nachweis einer Amyloid-Pathologie mittels PET mit Kontrastmitteln oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β notwendig. Gemäß der für die Studie verwendeten NIA-AA-Kriterien von 2011 zur Diagnostik der MCI und leichten Alzheimer-Demenz, ist dies ausreichend für eine intermediäre Wahrscheinlichkeit der Alzheimer-Krankheit. In der Gesamtpopulation wiesen zu Studienbeginn 86 % der Patientinnen und Patienten ein positives Amyloid-PET (Cut-off Centiloid ≥ 30) und 29 % einen positiven Amyloid-Status nach Liquor-Bestimmung auf. Angaben zu den relevanten Teilpopulationen liegen nicht vor. Aus den vorliegenden Angaben geht hervor, dass zu Studienbeginn und auch im Studienverlauf die Tau-Pathologie für einen Teil der Patientinnen und Patienten bestimmt wurde. Im Dossier liegen dazu jedoch keine Angaben vor. Da die Tau-Pathologie ein wichtiger Biomarker zur Diagnostik der Erkrankung ist, wären Angaben dazu erforderlich. Es verbleibt somit eine Unsicherheit inwieweit die Diagnose mittels PET mit Kontrastmitteln oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β dem Vorgehen gemäß Leitlinien entspricht.

Die sich dadurch ergebende Unsicherheit wird nicht als derart gravierend eingeschätzt, als dass sich dadurch Einschränkungen für die Aussagesicherheit ergeben.

Eingeschränkte Patientenpopulation in Bezug auf den MMST sowie psychopathologische Symptome der Erkrankung

Gemäß Einschlusskriterien der Studie mussten Patientinnen und Patienten im MMST einen Wert zwischen 22 und 30 erreichen. Niedrige Werte sind dabei mit stärkeren kognitiven Einschränkungen assoziiert [36]; bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 30 zeigen sich keine kognitiven Einschränkungen. Die S3-Leitlinie benennt orientierende Schwellenwerte zur Einteilung der Demenz-Schweregrade, wobei 20 bis 26 Punkte auf eine leichte Demenz hindeuten [4]. Die Werte sind dabei immer im Zusammenhang mit den spezifischen Symptomen der Erkrankung und insbesondere auch unter Berücksichtigung von Bildungsstand und Alter der betroffenen Person zu betrachten. Aufgrund der Einschlusskriterien, wären damit Patientinnen und Patienten mit einem MMST von 20 oder 21 nicht für die Studie geeignet, obwohl sie allein anhand der orientierenden Schwellenwerte durchaus dem Stadium der leichten Demenz zugeordnet werden könnten. Hingegen waren

Patientinnen und Patienten mit einem MMST-Wert von 30, gemäß Schwellenwerten ohne kognitive Einschränkungen, für die Studie geeignet.

Ein weiterer Aspekt sind psychische und Verhaltenssymptome, die bei der überwiegenden Zahl der betroffenen Personen im Verlauf einer Demenz auftreten. Hierzu zählen z. B. Depression, Angst und Apathie, aber auch Aggressivität, psychotische Symptome, enthemmtes Verhalten oder Schlafstörungen [4]. Patientinnen und Patienten mit jeglicher psychiatrischen Diagnose oder Symptomen (z. B. Halluzinationen, schwere Depressionen oder Wahnvorstellungen), die die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten mit einem Wert ≥ 8 auf der Geriatriische Depressionsskala wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen. Bei maximal 15 erreichbaren Punkten, wobei höhere Punkte eine schlechtere Symptomatik anzeigen, entspricht der Wert 8 einer leichten bis mäßigen depressiven Symptomatik [37]. Weitere Erhebungen dieses Instruments waren im Studienverlauf nicht vorgesehen. Zusätzlich waren Patientinnen und Patienten mit Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten von der Studie ausgeschlossen.

Die psychopathologischen Symptome der Erkrankung sind im vorliegenden Anwendungsgebiet bedeutend. Die Einschränkungen der Population durch die Ein- und Ausschlusskriterien (hinsichtlich Depression, Suizidalität und MMST) werden jedoch in den vorliegenden Datensituation als nicht relevant eingeschätzt. Die benannten Aspekte bleiben daher ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung. Unabhängig davon wären für eine umfassende Einschätzung entsprechende Angaben der Patientencharakteristika für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen notwendig. Diese liegen im Dossier nicht vor.

Die sich dadurch ergebende Unsicherheit wird nicht als derart gravierend eingeschätzt, als dass sich dadurch Einschränkungen für die Aussagesicherheit ergeben.

I 3.2.3.3 Unsicherheiten hinsichtlich Intervention und Begleittherapie

Fehlende Angaben zur Anwendung der AChEI-Therapie

Gemäß Studienprotokoll musste eine bestehende antidementive Behandlung der Alzheimer-Krankheit, sofern angewendet, seit mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn stabil bestehen. Patientinnen und Patienten ohne antidementive Behandlung konnten ebenfalls an der Studie teilnehmen. Weiterhin sollte die antidementive Behandlung oder Nicht-Behandlung während der Studie stabil gehalten werden. In beiden Studienarmen war, sofern medizinisch notwendig, die Anpassung einer bestehenden antidementiven Begleittherapie sowie die Initiierung einer antidementiven Therapie bei bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten erlaubt (siehe auch Tabelle 7).

Der pU legt im Dossier Angaben zu medikamentösen Begleitbehandlungen zu Studienbeginn und im Studienverlauf vor. Weiterhin legt er in Anhang 4-G unter anderem Daten für die MCI-Population ohne Antidementiva sowie die leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie vor und berücksichtigt damit die Vorgaben bezüglich der Begleittherapie entsprechend der Fragestellung. Angaben zur Dosierung und Zeitpunkten der Anpassungen der AChEI liegen dagegen nicht vor. Diese wären jedoch notwendig, um auch für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe gemäß Fachinformation zu prüfen. Gemäß den entsprechenden Fachinformationen sollen die AChEI unter der Berücksichtigung des klinischen Ansprechens und der Verträglichkeit in einem definierten Zeitintervall auf die maximal höchste verträgliche Dosis titriert werden [13-15]. Das klinische Ansprechen ist auch im weiteren Therapieverlauf zu prüfen. Der Abbruch der Behandlung sollte erwogen werden, wenn kein therapeutischer Effekt nachweisbar ist. Grundsätzlich sollte die Behandlung mit AChEI durch einen in der Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz erfahrenen Arzt bzw. erfahrene Ärztin begonnen und überwacht werden. Angaben zu fragestellungsspezifischen Aspekten der antidementiven Begleittherapie sind in den entsprechenden Abschnitten für die Fragestellung 1 in I 4.1.1 sowie für Fragestellung 2 in I 5.1.1 beschrieben. Aus den Angaben in Tabelle 22 und Tabelle 25 in I Anhang C ist ersichtlich, dass sich sowohl bei den eingesetzten Wirkstoffen als auch in der Rate der Therapieanpassungen zwischen den Studienarmen kaum Unterschiede zeigen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die AChEI in der bewertungsrelevanten Population (Fragestellung 2) nicht gemäß Fachinformation eingesetzt wurden. Zur Überprüfung fehlen jedoch die entsprechenden Angaben. Die dadurch entstehende Unsicherheit wird in der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.2).

Fehlende Vorgaben zum Umgang mit fehlender Wirksamkeit oder Progression ins nächste Stadium

Gemäß Fachinformation ist Lecanemab zugelassen für die Therapie der frühen Alzheimer-Krankheit. Bei einem Progression der Erkrankung ins mittelschwere Stadium ist die Behandlung mit Lecanemab abubrechen [24]. Der Abbruch der Behandlung mit Lecanemab beim Übergang ins mittelschwere Stadium war in der Studie nicht vorgesehen. Sofern im mittelschweren Stadium eine Weiterbehandlung mit Lecanemab erfolgte, würde dies eine nicht zulassungskonforme Anwendung darstellen. Es war in der Studie keine Gesamteinschätzung der Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich Progression oder Übergang zu einer mittelschweren Alzheimer-Demenz vorgesehen. Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen für den CDR-GS zur bestätigten Verschlechterung vor, die den Übergang ins nächste Krankheitsstadium gemäß Studienplanung abbilden sollen. Inwiefern diese Auswertungen geeignet sind, einen relevanten Krankheitsprogress abzubilden, ist jedoch nicht gezeigt. Diese Auswertungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht herangezogen (siehe dazu auch Abschnitt I 4.2.1). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progression in die mittelschwere Alzheimer-Demenz und somit einer Absetzindikation ist daher unklar.

Sowohl für Lecanemab als auch für die AChEI ist eine regelmäßige Evaluation der kognitiven Funktion und klinischen Symptome angezeigt [13-15,24]. Diese Überprüfung soll unter anderem herangezogen werden, um bei fehlender klinischer Wirksamkeit, zu beurteilen, ob die Behandlung abgebrochen werden soll. Die Erfassung therapeutischer Effekte war in der Studie vorgesehen (siehe Abschnitt I 4.2.1), jedoch nicht eine Gesamteinschätzung der Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich fehlender Wirksamkeit mit entsprechenden Vorgaben zum Absetzen von Lecanemab oder AChEI. Lecanemab wurde gemäß Studienprotokoll unabhängig vom Therapieansprechen verabreicht. Ein Absetzen von Lecanemab war nur bei bestimmten Nebenwirkungen vorgesehen. Im Studienprotokoll wurde gefordert, eine bestehende AChEI-Therapie möglichst unverändert fortzuführen. Anpassungen der Therapie sollten vermieden werden, konnten aber, sofern medizinisch notwendig, stattfinden. In der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und AChEI-Therapie brachen 3 % im Lecanemab-Arm und 7 % im Placeboarm die zu Studienbeginn bestehende Medikation ab (siehe Tabelle 25 in I Anhang C.2). Angaben zu den relevanten Teilpopulationen liegen nicht vor. Auch die 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.

AChEI sind zugelassen zur Behandlung der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz [13-15]. Patientinnen und Patienten mit MCI zu Studienbeginn hätte gemäß den Leitlinien beim Übergang ins Stadium der leichten Alzheimer-Demenz eine Therapie mit AChEI empfohlen werden sollen [4]. Für Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz zu Studienbeginn, die im Studienverlauf ins mittelschwere Stadium übergehen, kommen sowohl AChEI als auch Memantin als Therapie infrage [4]. Es liegen keine Angaben zu Dosisanpassungen für die relevanten Teilpopulationen vor. Von den Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie haben 4,5 % eine neue Medikation im Studienverlauf gestartet (siehe Tabelle 25). Die Gründe dafür liegen nicht vor.

Bei Patientinnen und Patienten ohne diese Medikation zu Studienbeginn sollte diese auch im Studienverlauf nicht initiiert werden, außer bei medizinischer Notwendigkeit. Aus den vorliegenden Angaben geht hervor, dass von den Patientinnen und Patienten mit MCI ohne Antidementiva zu Studienbeginn 11 % eine Medikation im Studienverlauf initiiert haben (siehe Tabelle 22 in I Anhang C.1). Es liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation vor oder dazu, warum die Begleittherapie angepasst wurde.

Somit ist für beide Fragestellungen fraglich, ob in der Studie die Behandlungen gemäß Fachinformation bei fehlender Wirksamkeit abgesetzt wurden und ob adäquate Therapien beim Übergang ins nächste Krankheitsstadium eingesetzt wurden. Die beschriebenen Unsicherheiten werden bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.2).

Gabe von Memantin und Antikoagulanzen im Studienverlauf

Wie bereits beschrieben, war die Anwendung von Antikoagulanzen oder Memantin in der Studie nicht verboten. Zusätzlich zu den oben genannten Aspekten geht aus den Studienunterlagen hervor, dass ein kleiner Anteil der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Memantin oder Antikoagulanzen nach Studienbeginn begonnen hat. Für die Initiierung einer Memantintherapie bleibt dabei unklar, ob dies eine adäquate Therapie bei Übergang ins Stadium der mittelschweren Alzheimer-Demenz oder einen off-label-Gebrauch in einem früheren Stadium darstellte. Anhand der vorhandenen Angaben wird jedoch von einem vernachlässigbaren Anteil an Patientinnen und Patienten mit Memantintherapie im Studienverlauf in den bewertungsrelevanten Teilpopulationen ausgegangen (siehe dazu auch Tabelle 22 und Tabelle 25).

Während der Behandlung mit Lecanemab ist eine Therapie mit Antikoagulanzen kontraindiziert. Es liegen keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten vor, die während der Studie eine Behandlung mit Antikoagulanzen begonnen haben. Basierend auf den Angaben im Studienbericht zur Begleitmedikation wird jedoch auch hier von einem vernachlässigbaren Anteil ausgegangen. Die Unsicherheit hinsichtlich der Gabe von Memantin und Antikoagulanzen im Studienverlauf wird nicht als derart gravierend eingeschätzt, als dass sich dadurch Einschränkungen für die Aussagesicherheit ergeben.

Fehlende Angaben zu nicht medikamentösen Therapien

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie werden für beide benannten Patientenpopulationen auch nicht medikamentöse Therapien wie kognitives Training, kognitive Stimulation oder körperliches Training empfohlen [4]. Auch im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie wird darauf hingewiesen, dass nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (Ergotherapie, z. B. Hirnleistungstraining) in beiden Studienarmen angeboten und dokumentiert werden sollten. Da, wie bereits beschrieben, für Patientinnen und Patienten mit MCI antidementive Therapien wie AChEI oder Memantin weder zugelassen noch empfohlen sind, sind nicht medikamentöse Therapien für diese Patientinnen und Patienten von besonderer Bedeutung. Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz können jedoch ebenfalls profitieren. Nicht medikamentöse Therapien waren während der Studie erlaubt, wurden aber nicht im Rahmen der Studie angeboten. Es ist davon auszugehen, dass sie angewendet wurden, sofern sie medizinisch indiziert und verfügbar waren. Angaben zum Anteil und zur Art der während der Studie angewendeten nicht medikamentösen Therapien legt der pU nicht vor, obwohl die Erfassung gemäß Studienprotokoll vorgesehen war. Die daraus resultierende Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird in der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2.2).

MRT vor der 3. Infusion nicht vorgesehen

Nach Zulassung und nach Start der Nutzenbewertung wurden die Zeitpunkte, zu denen während der Therapie mit Lecanemab ein MRT durchzuführen ist, in Abstimmung mit der EMA und dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, aktualisiert [31]. Demnach ist vor der 3. Infusion mit Lecanemab ein weiteres MRT durchzuführen. Die zusätzliche Untersuchung wurde eingeführt, um Fälle von Amyloid-assoziiierter Bildgebungsanomalien (ARIA) früher erkennen sowie schwerwiegende und tödliche ARIA verhindern zu können. Diese treten in der Regel früh im Behandlungsverlauf auf [38]. Gemäß Fachinformation ist bei bestimmten ARIA die Unterbrechung oder sogar der Abbruch der Behandlung vorgesehen [24]. ARIA verlaufen üblicherweise asymptomatisch, können jedoch mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Schwindel und visuellen Beeinträchtigungen assoziiert sein [39,40] (siehe dazu auch Abschnitt I 4.2.1). In der Studie waren MRTs nach der 5., 7. und 14. Infusion sowie zur Verlaufskontrolle von ARIA vorgesehen. Da in der Studie vor der 3. Infusion kein MRT vorgesehen war, werden ARIA gegebenenfalls nicht oder erst später im Therapieverlauf erkannt, obwohl eine Unterbrechung oder Abbruch notwendig gewesen wäre. Darüber hinaus werden Symptome wie Kopfschmerzen oder Schwindel, die früh im Therapieverlauf auftreten, gegebenenfalls nicht als symptomatische ARIA aufgenommen.

Die sich dadurch ergebende Unsicherheit wird nicht als derart gravierend eingeschätzt, als dass sich dadurch Einschränkungen für die Aussagesicherheit ergeben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1)

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 beobachtendes Abwarten festgelegt.

In der Studie CLARITY AD wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt. Dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Folgende Untersuchungen wurden zur Bewertung der Symptomatik sowie des Gesundheitszustandes in der Studie CLARITY AD durchgeführt:

- regelhafte Durchführung von MRTs im Therapieverlauf
- regelmäßige Visiten zur Erfassung von Symptomatik und Gesundheitszustand (alle 3 bis 6 Monate)

Wie bereits beschrieben, werden in der aktuellen S3-Leitlinie für beide benannten Patientenpopulationen auch nicht medikamentöse Therapien wie kognitives Training, kognitive Stimulation oder körperliches Training empfohlen [4]. Nicht medikamentöse Therapien waren während der Studie erlaubt, Angaben zum Anteil und zur Art der während

der Studie angewendeten nicht medikamentösen Therapien liegen jedoch nicht vor (siehe dazu auch vorherigen Textabschnitt).

In der Studie war die regelhafte Durchführung von MRTs im Therapieverlauf vorgesehen. Diese wird im Therapieverlauf mit antidementiven Therapien (betrifft Fragestellung 2) oder bei Nicht-Behandlung in der Leitlinie derzeit nicht empfohlen [5]. In der Studie fanden regelmäßige Visiten (alle 3 bis 6 Monate) statt. Darüber hinaus sind in der S3-Leitlinie keine weiteren Handlungsempfehlungen bzw. konkret zu beobachtenden Parameter angegeben.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten werden im vorliegenden Anwendungsgebiet die Maßnahmen im Placeboarm insgesamt als eine hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

I 4 Fragestellung 1

Fragestellung 1 betrachtet die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Antidementiva zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie zulassungskonform keine Antikoagulanzen zu Baseline verwendet haben (siehe Tabelle 4)

I 4.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1)

Zu fragestellungsübergreifenden Charakteristika der Studien siehe Abschnitt I 3.2.

I 4.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab N ^a = 252	Placebo N ^a = 245
CLARITY AD		
Alter [Jahre], MW (SD)	k. A.	k. A.
Geschlecht [w / m], %	k. A.	k. A.
Region (IxRS), n (%)	k. A.	k. A.
ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Labor), n (%)		
heterozygote Träger	k. A.	k. A.
Nichtträger	k. A.	k. A.
CDR-GS		
0,5 (sehr leichte Demenz)	k. A. ^b	k. A. ^b
1 (leichte Demenz)	k. A. ^b	k. A. ^b
CDR-SB	N ^c = 242	N ^c = 240
MW (SD)	2,6 (1,07)	2,7 (1,09)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
MMST	k. A.	k. A.
ADAS-Cog14	N ^c = 242	N ^c = 240
MW (SD)	22,1 (6,66)	21,4 (6,94)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
EQ-5D VAS	N ^c = 242	N ^c = 240
MW (SD)	82,2 (13,09)	81,2 (13,08)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
QOL-AD	N ^c = 242	N ^c = 240
MW (SD)	39,3 (6,13)	39,4 (6,07)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Alter beim Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)	k. A.	k. A.
Altersgruppe beim Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)	k. A.	k. A.
Zeit seit dem Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)	k. A.	k. A.
Alter bei Diagnosestellung [Jahre], n (%)	k. A.	k. A.
Altersgruppe bei Diagnosestellung [Jahre], n (%)	k. A.	k. A.
Zeit seit Diagnosestellung [Jahre], n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. Gemäß Einschlusskriterien dürfen Patientinnen und Patienten mit MCI nur einen CDR-GS von 0,5 haben. c. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag; Die Angaben entsprechen den Baselinewerten der jeweiligen Instrumente.		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab N ^a = 252	Placebo N ^a = 245
ADAS-Cog 14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; IxRS: Interactive Voice/Web Response System; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Der pU legt für die relevante Teilpopulation keine Angaben zur Charakterisierung der Population vor. Einzelne Angaben zu Werten zum Zeitpunkt der Randomisierung sind anhand der Ergebnisse zu Endpunkten mit stetiger Auswertung möglich. Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit MCI ohne Antidementiva (Teilpopulation ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) sind ergänzend im Anhang dargestellt (siehe dazu Tabelle 21 in I Anhang C.1). Unter Berücksichtigung dieser Angaben werden die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Folgenden näherungsweise beschrieben.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 70 Jahre alt und hatten ihre Herkunft überwiegend in Europa und Nordamerika. Der Anteil von Männern und Frauen war weitgehend ausgeglichen. Die 1. Symptome sind bei den Patientinnen und Patienten im Mittel wenige Jahre vor dem 70. Lebensjahr aufgetreten.

Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation wiesen zu Studienbeginn einen CDR-SB von 2,6 bzw. 2,7 auf. Dieser Wert entspricht bei einer Skalenspannweite von 0 bis 18 dem Stadium einer sehr milden Demenz (siehe dazu auch I Anhang E.2) [41,42]. Die Werte der Bewertungsskala für die Alzheimer-Krankheit Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version (ADAS-Cog14) lagen zu Studienbeginn bei einem Wert von 22 bzw. 21 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 90, wobei höhere Werte eine stärkere kognitive Beeinträchtigung anzeigen [43]. Die Werte des Instruments Quality of Life in Alzheimer's disease (QOL-AD) zur Erfassung der Lebensqualität bei Personen mit Alzheimer-Krankheit lagen bei einer Skalenspannweite von 13 bis 52 im Mittel bei 39, dabei bedeuten höhere Werte eine bessere Lebensqualität [44]. Weitere Erläuterungen zu den genannten Instrumenten befinden sich in Abschnitt I 4.2.1. Angaben zum CDR-GS sowie zum MMST zu Studienbeginn lagen für die beschriebenen Populationen nicht vor, obwohl diese als Einschlusskriterien für die Studie definiert waren.

Weiterhin liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben zum Therapieabbruch vor. In der MCI-Population ohne Antidementiva (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)

brachen mehr Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Therapie vorzeitig ab als im Kontrollarm (17 % vs. 14 %; Tabelle 21). Häufige Gründe für den Therapieabbruch waren dabei UEs, Rücknahme der Einwilligung sowie die Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten. Angaben zum Studienabbruch liegen nicht vor. Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass in der Gesamtpopulation die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben (22 % vs. 17 %), auch die Studie abgebrochen haben (19 % vs. 16 %).

Insgesamt werden die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als hinreichend vergleichbar eingeschätzt. Ein Vergleich der Charakteristika der MCI-Population gegenüber der Population mit leichter Alzheimer-Demenz findet sich in Abschnitt I 5.1.1.

Begleitbehandlungen

Gemäß Einschlusskriterien für die Studie musste die antidementive Begleittherapie seit mindestens 12 Wochen vor Baseline stabil gehalten werden (siehe dazu auch Abschnitt I 3.2.1). Es ist unklar, inwieweit im Zuge des Studieneinschluss (z. B. 12 Wochen vor Baseline) noch Änderungen der Therapie (Absetzen oder Einleitung) im Sinne einer Therapie-Optimierung bzw. einer Überprüfung der Diagnose vorgenommen wurden. Angaben zur Dauer der Vortherapie wurden erhoben, liegen jedoch nicht vor. Für Fragestellung 1 werden nur Patientinnen und Patienten mit MCI ohne antidementive Therapie der Alzheimer-Krankheit betrachtet. Der Beginn einer medikamentösen antidementiven Begleittherapie sollte vermieden werden, war aber möglich, sofern dies medizinisch notwendig war.

Daten zu Begleittherapien zu Studienbeginn und im Studienverlauf liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Angaben zur Population der Patientinnen und Patienten mit MCI ohne Antidementiva zu Studienbeginn (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) sind in I Anhang C.1 Tabelle 22 dargestellt.

Im Studienverlauf wurden bei Patientinnen und Patienten mit MCI ohne Antidementiva zu Studienbeginn Begleittherapien in beiden Studienarmen bei ca. 10 % der Patientinnen und Patienten initiiert, zumeist mit Donepezil. Ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten begann eine Therapie mit Memantin, welches erst ab dem Stadium der moderaten Demenz zugelassen ist (siehe dazu auch Textabschnitt „Gabe von Memantin und Antikoagulanzen im Studienverlauf“ in Abschnitt I 3.2.3.3).

I 4.1.2 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CLARITY AD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

I 4.1.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Ergebnisse der CLARITY AD aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Er gibt weiter an, dass der überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung war, die Studienzentren hauptsächlich in Nordamerika, Europa und Australien lokalisiert waren und der überwiegende Anteil der Studienpopulation somit mit den in Europa vergleichbaren hohen Standards behandelt worden wäre. Er führt aus, dass die Einschlusskriterien für die Studienpopulation mit Ausnahme des Einschlusses von Patientinnen und Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus und der Verwendung von Antikoagulanzen der Patientengruppe mit früher Alzheimer-Krankheit entsprächen, die im deutschen Praxisalltag für die Behandlung mit Lecanemab gemäß Fachinformation in Frage kämen. Aus Sicht des pU ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus sowie das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmenden vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Die Applikation und Dosierung von Lecanemab in der Studie sei entsprechend der Vorgaben der Fachinformation erfolgt.

Weiterhin beschreibt der pU den Einsatz von AChEI bei Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz als im Rahmen des deutschen Versorgungskontext indiziert und sachgerecht. Laut pU würden Patientinnen und Patienten mit MCI, insbesondere bei positiven Biomarkernachweis, in der Versorgungsrealität häufig AChEI als off-Label-Gabe erhalten. Er führt weiter aus, dass es in der Versorgungsrealität auch einen bedeutsamen Anteil von Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz gebe, für die eine Behandlung mit AChEI nicht angezeigt sei. Der pU gibt an, dass in der Versorgungsrealität auch Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Demenz off-label nach dem Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes mit Memantin behandelt werden.

Insgesamt seien die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Studie CLARITY AD im Sinne des deutschen Versorgungskontextes und der Routineversorgung behandelt worden und die Ergebnisse demnach auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitte I 3.2.2.1 und I 3.2.3.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben mittels CDR-SB
 - Kognition erhoben mittels ADAS-Cog14
 - Selbstständigkeit im täglichen Leben
 - Verhaltensveränderungen
 - Gesundheitszustand erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels QOL-AD
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - symptomatische ARIA-Ereignisse
 - Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (CDR-SB)	Kognition (ADAS-Cog14)	Selbstständigkeit im täglichen Leben	Verhaltensveränderungen	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Symptomatische ARIA-Ereignisse ^b	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^c (UEs)	Weitere spezifische UEs
CLARITY AD	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	nein ^e
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenden UEs. b. betrachtet werden folgende Ereignisse: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H c. operationalisiert über eine vom pU zusammengestellte PT-Liste; Erläuterungen siehe nachfolgenden Text d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text e. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich ADAS cog 14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie-Oedem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Hämosiderinablagerung bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala												

Auswertungen zu Monat 18 werden zur Nutzenbewertung herangezogen

Der pU legt in seinem Dossier überwiegend Auswertungen zu Monat 18 vor. Aufgrund der progressiven Natur der Erkrankung wären für Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität Ereigniszeitanalysen gegenüber Auswertungen zu einem festen Zeitpunkt inhaltlich zu bevorzugen. Für die relevanten Teilpopulationen liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern vor. Aufgrund der vorliegenden Angaben (siehe I Anhang C Tabelle 23 und Tabelle 26) kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar ist. Die Auswertungen des relativen Risikos (RR) zu Monat 18 werden daher in der vorliegenden Datensituation herangezogen.

Endpunkte zur Morbidität

Symptomatik (CDR-SB)

Das CDR ist ein verbreitetes Instrument zur Erfassung des Schweregrads der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Die Durchführung erfolgt in Form von semistrukturierten Interviews sowohl mit einer Pflegeperson (meist die Partnerin oder der

Partner der Patientin oder des Patienten) als auch mit der Patientin bzw. dem Patienten. Es handelt sich um eine komplexe Skala mit insgesamt 6 Domänen: 3 kognitive Domänen (Gedächtnis, Orientierungsvermögen, Urteilsvermögen und Problemlösung) und 3 funktionelle Domänen (Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbies, Körperpflege). Eine Befragung der Patientin bzw. des Patienten erfolgt dabei nur zu den 3 kognitiven Domänen, während zu den 3 funktionellen Domänen ausschließlich die Pflegeperson befragt wird. Für jede der 6 Domänen wird der Grad der jeweiligen Beeinträchtigung durch die interviewende Person subjektiv auf einer Ordinalskala mit 5 Abstufungen beurteilt, denen Zahlenwerte von 0 bis 3 zugewiesen sind (0 = keine, 0,5 = fraglich, 1 = leicht, 2 = moderat, 3 = schwer) [45,46].

Basierend auf den 6 Domänenscores können 2 verschiedene Gesamtscores gebildet werden: CDR-GS und der CDR-SB.

Der CDR-GS unterscheidet zwischen 5 Stadien der Krankheitsschwere, denen je ein Punktwert analog zu den Abstufungen der Domänenscores zugewiesen ist: Keine Demenz (0 Punkte), fragliche Demenz (0,5 Punkte), leichte Demenz (1 Punkt), moderate Demenz (2 Punkte) oder schwere Demenz (3 Punkte) [45,46]. Da zwischen dem jeweiligen Punktwert und dem tatsächlichen Grad der Krankheitsschwere im jeweiligen Stadium kein direkter Bezug besteht, handelt es sich um eine Ordinalskala. Der CDR-GS wird durch einen Algorithmus gebildet, bei dem u. a. die Domäne Gedächtnis stärker gewichtet wird als die anderen 5 Domänen. Dadurch ist es möglich, dass sich in mehreren Domänen Änderungen im Krankheitsverlauf ergeben, die jedoch in den Gesamtscore CDR-GS nicht einfließen [41,42].

Der CDR-SB wird gebildet, indem die 6 Domänenscores zu einem Summenscore aufaddiert werden, sodass der CDR-SB eine Skalenspannweite von 0 bis 18 aufweist, wobei ein höherer Score einer stärker ausgeprägten Symptomatik und Funktionseinschränkung entspricht. Jede der 6 Domänen geht gleichermaßen in den CDR-SB ein und jegliche Veränderung in 1 der 6 Domänen wirkt sich unmittelbar auf den CDR-SB aus [42,47,48]. Der CDR-SB weist gegenüber dem CDR-GS eine höhere Sensitivität insbesondere bei früher Alzheimer-Krankheit auf und kann besser als dieser zwischen MCI und leichter Demenz unterscheiden. Beispielsweise kann eine Patientin oder ein Patient mit einem CDR-GS von 0,5 im CDR-SB Werte von 0,5 bis 5 aufweisen [41,42,48,49].

Auswertungen des CDR in Form des CDR-SB werden aufgrund dessen höherer Sensitivität insbesondere bei früher Alzheimer-Krankheit gegenüber Auswertungen in Form des CDR-GS zur Bewertung der Symptomatik bevorzugt und zur Nutzenbewertung herangezogen.

Der pU legt für den CDR-SB Auswertungen zur Verschlechterung um den post hoc festgelegten Schwellenwert von 2,7 Punkten vor. Für den CDR-SB kann, anders als für den CDR-GS, von einer Intervallskalierung ausgegangen werden [42], sodass Responderanalysen zur

Veränderung um einen Anteil der Skalenspannweite interpretierbar sind. Der Schwellenwert von 2,7 Punkten entspricht genau 15 % der Skalenspannweite. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [50] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Im CDR-SB können nur Veränderungen in Schritten von 0,5 oder ganzen Zahlen abgebildet werden (siehe I Anhang E.2). Eine Patientin oder ein Patient kann sich somit um 2,5 oder 3 Punkte verschlechtern, nicht jedoch um 2,7 Punkte. Es wird daher davon ausgegangen, dass der pU Patientinnen und Patienten ab einer Verschlechterung um mindestens 3 Punkte als Responder gewertet hat. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum CDR-SB entsprechen den Vorgaben des Methodenpapiers und werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

Zusätzlich legt der pU präspezifizierte Auswertungen zu Veränderungen zu Monat 18 basierend auf dem gemischten Modell mit Messwiederholungen vor. Diese werden ergänzend in I Anhang E.1 dargestellt. Für verschiedene Populationen legt der pU ebenfalls Mittelwerte für die Scores in den einzelnen Domänen für alle Beobachtungszeitpunkte inklusive der jeweils in die Auswertungen eingehenden Patientenzahlen vor. Für die relevanten Teilpopulationen legt er diese Angaben nicht vor. Diese wären jedoch hilfreich, um die Änderungen im CDR-SB Gesamtscore vollständig interpretieren zu können. Noch aussagekräftiger wären Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten sich zu Baseline und im Verlauf in welcher Kategorie (0, 0,5, 1, 2, 3) in den jeweiligen Domänen befanden. Um die Änderungen im CDR-SB einordnen zu können, sind ergänzend im I Anhang E zusätzliche Grafiken und Analysen für den CDR-SB und die dazugehörigen Domänen für die Gesamtpopulation und einige Teilpopulationen dargestellt.

Darüber hinaus legt der pU in Modul 4 A Auswertungen für den CDR-GS in Form von Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung um ein post hoc definiertes, nach Krankheitsstadium zu Studienbeginn gestaffeltes Responsekriterium vor (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um 0,5 Punkte bei MCI zu Studienbeginn oder um 1 Punkt bei leichter Alzheimer-Demenz zu Studienbeginn). Die bestätigte Verschlechterung war festgelegt als Verschlechterung um das Responsekriterium an 2 aufeinanderfolgenden Visiten. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Gemäß Studienplanung waren für den CDR-GS Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung um ein davon abweichendes Responsekriterium prädefiniert (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um 0,5 Punkte unabhängig vom Krankheitsstadium zu Studienbeginn). Auswertungen zu diesem präspezifizierten Responsekriterium legt der pU in Modul 4 A nicht vor. Da für den CDR-GS nicht von einer Intervallskalierung ausgegangen werden kann, sind Auswertungen, die von stetigen Daten ausgehen (also sowohl MMRM als auch Responderauswertungen zur Verschlechterung um einem bestimmten Punktwert), nicht sachgerecht. Allenfalls die

Kategorien des CDR-GS könnten zur Bewertung der Krankheitsprogression dienen. Dazu müsste man für Patientinnen und Patienten mit MCI und einem CDR-GS von maximal 0,5 die dauerhafte Verschlechterung zu einem CDR-GS von mindestens 1 erfassen. Für Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und einem CDR-GS von maximal 1 müsste man die dauerhafte Verschlechterung auf einen CDR-GS von mindestens 2 erfassen. Es ist jedoch fraglich ob der CDR-GS zur Bewertung der Krankheitsprogression herangezogen werden könnte, da insbesondere die Diagnose MCI versus leichte Alzheimer-Demenz komplexer ist und derzeit nicht über ein einzelnes Instrument abgebildet werden kann. Es erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoller die Diagnose der Ärztinnen und Ärzte im Studienverlauf erneut abzufragen und so den Progress in ein späteres Krankheitsstadium zu beurteilen.

Unabhängig davon wären Ereigniszeitanalysen für den CDR-SB für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte zur Bewertung der Symptomatik wünschenswert. Ereigniszeitanalysen liegen im Dossier jedoch, anders als im EPAR (dort mit den Schwellenwerten $\geq 0,5$ Punkte und ≥ 2 Punkte), nicht vor [51].

Kognition (ADAS-Cog14)

Der Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-Cog) ist ein Funktionstest, der ursprünglich zur Bewertung des Schweregrads kognitiver Beeinträchtigung bei Alzheimer-Demenz entwickelt wurde und der in diesem Anwendungsgebiet weit verbreitet ist. Er umfasst in der entsprechenden Ursprungsversion 11 Items (ADAS-Cog11) [52,53]. Durch spätere Untersuchungen wurden weitere Items identifiziert, welche u. a. die Änderungssensitivität in frühen Stadien der Erkrankung verbessern sollen [53,54]. Der ADAS-Cog14 umfasst neben den ursprünglichen 11 Items auch 3 dieser zusätzlichen Items: Delayed Word Recall (zeitlich verzögertes Erinnern von Wörtern), Number Cancellation (Durchstreichen bestimmter Ziffern aus Zahlenreihen) und Maze Task / Executive Function (Wegfindung durch ein Labyrinthbild). Die Erhebung erfolgt in Form eines Interviews mit der Patientin oder dem Patienten. Die Items umfassen sowohl Aufgaben, die durch die Patientin oder den Patienten selbst durchzuführen sind (beispielsweise zur zeitlichen und räumlichen Orientierung), als auch subjektive Bewertungen durch die interviewende Person (beispielsweise zum Sprachverständnis). Die 14 Items des ADAS-Cog14 werden jeweils auf einer Skala von 0 bis 5 oder 0 bis 10 beurteilt [55]. Der Score aller Items wird zu einem Summenscore aufaddiert, sodass die Skalenspannweite des ADAS-Cog14 von 0 bis 90 reicht, wobei ein höherer Score einer stärkeren kognitiven Beeinträchtigung entspricht.

Der pU legt für den ADAS-Cog14 Auswertungen zur Verschlechterung um den post hoc festgelegten Schwellenwert von 13,5 Punkten vor, was genau 15 % der Skalenspannweite entspricht. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [50] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines

Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum ADAS-Cog14 entsprechen somit den Vorgaben des Methodenpapiers und werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

Selbstständigkeit im täglichen Leben

Bedeutung im Anwendungsgebiet

Im Verlauf der Demenzerkrankung kommt es zum Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen und damit bei fortschreitender Krankheit unter anderem zum Verlust von Selbstständigkeit und Autonomie [4,56]. Häufig ist das schwere Stadium der Demenz durch vollständige Abhängigkeit von der Umwelt charakterisiert. Dabei sind nicht nur komplexe Alltagsfunktionen betroffen, sondern zunehmend auch grundlegende Kompetenzen wie Körperhygiene, Essenszubereitung, Mobilität und Urteilsvermögen. Dies ist für Betroffene und Angehörige gleichermaßen belastend.

Der Endpunkt Selbstständigkeit im täglichen Leben ist daher grundsätzlich patientenrelevant [32,56,57]. Eine zu diskutierende Operationalisierung wäre z. B. die Notwendigkeit einer vollstationären oder institutionalisierten ambulanten Pflege. Denkbar wäre auch eine Operationalisierung als Zeit bis zum Übergang in die mittelschwere Alzheimer-Demenz, welche mit relevanten Einschränkungen der Selbstständigkeit einhergeht. Die funktionellen Fähigkeiten könnten auch über geeignete Instrumente abgebildet werden, die die Konzepte der grundlegenden Selbstversorgungsaufgaben und / oder instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens berücksichtigen [4,57,58]. Es ist jedoch anzunehmen, dass bei Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder leichter Alzheimer-Demenz zu Studienbeginn eine Beobachtungsdauer von 18 Monaten nicht ausreicht, um aussagekräftige Ergebnisse zu diesen längerfristigen Endpunkten zu erhalten (siehe dazu auch I 3.2.3.1).

Aktivitäten des täglichen Lebens (ADCS-MCI-ADL)

Das Alzheimer's Disease Cooperative Study Mild Cognitive Impairment Activities of Daily Living Inventory (ADCS-MCI-ADL) ist ein Instrument zur Erfassung der Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patientinnen und Patienten mit MCI mittels Fremdeinschätzung [43,59]. Es wurde aus dem ursprünglichen ADCS-ADL [60] abgeleitet, welches zur Erfassung der Beeinträchtigung von ADL bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz entwickelt wurde. Das ADCS-MCI-ADL liegt in einer Version mit 18 Fragen (ADCS-MCI-ADL18) vor, die auch in der Studie CLARITY AD des pU eingesetzt wurde, sowie in einer Version mit 24 Fragen (ADCS-MCI-ADL24), welche 6 zusätzliche Fragen umfasst, die sich insbesondere auf Patientinnen und Patienten mit MCI beziehen [43]. Die Erhebung erfolgt in Form eines Interviews mit einer Person, die üblicherweise mit der Patientin oder dem Patienten zusammenlebt oder regelmäßig Zeit mit ihr verbringt (beispielsweise die Partnerin

oder der Partner der Patientin oder des Patienten); es erfolgt keine patientenberichtete Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens [43,60].

Der Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens als mögliche Operationalisierung für Selbstständigkeit im täglichen Leben ist patientenrelevant. Das ADCS-MCI-ADL wird jedoch nicht als validiertes Instrument zur Erhebung der Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patientinnen und Patienten mit MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit bewertet und daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dies ist begründet in fehlenden Informationen zur Inhaltsvalidität, insbesondere zur Einbindung von Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet bei der Entwicklung des Instruments. Darüber hinaus wird das ADCS-MCI-ADL ausschließlich durch Fremdeinschätzung erhoben, obwohl davon auszugehen ist, dass Patientinnen und Patienten mit MCI oder leichter Demenz überwiegend noch in der Lage sind, Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens selbst zu beurteilen. Zudem geht aus den vorgelegten Quellen nicht hervor, dass das ADCS-MCI-ADL neben Patientinnen und Patienten mit MCI auch für Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit konzipiert ist.

Verhaltensveränderungen

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung treten psychische und Verhaltenssymptome bei der überwiegenden Zahl der Betroffenen auf [4]. Hierzu zählen z. B. Depression, Angst und Apathie, aber auch Aggressivität, psychotische Symptome, enthemmtes Verhalten oder Schlafstörungen. Diese sind zum einen Folge der Erkrankung, die zu Beeinträchtigungen der zeitlich-örtlichen Orientierung, der Kommunikationsfähigkeit, der autobiografischen Identität und von Persönlichkeitsmerkmalen führt. Zum anderen können sie Ausdruck der hohen emotionalen Belastungen durch die Diagnose, der zunehmenden Beeinträchtigungen und der daraus resultierenden sozialen Isolation sein [4,57]. Der Endpunkt Verhaltensveränderungen ist daher grundsätzlich patientenrelevant [56,57].

In der Studie wurde die Suizidalität mittels Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Es ist jedoch unklar, wie Suizidalität operationalisiert wurde. Darüber hinaus liegen für die relevanten Teilpopulationen keine Ergebnisse vor. Unabhängig davon ist die Suizidalität zwar eine Komponente möglicher psychopathologischer Symptome, als alleiniger Endpunkt bildet sie jedoch relevante Verhaltensveränderungen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht vollumfänglich ab.

Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS)

Der ADCOMS wurde zur Erfassung der klinischen Verschlechterung bei Patientinnen und Patienten mit prodromaler Alzheimer-Krankheit oder leichter Alzheimer-Demenz konzipiert. Es handelt sich nicht um ein eigenständiges Instrument, sondern um eine Kompositskala, die aus Items / Domänen folgender Instrumente zusammengesetzt ist [61]:

- ADAS-Cog12: 4 Items (Delayed Word Recall, Orientation, Word Recognition, Word Finding Difficulty)
- MMST: 2 Items (Orientation Time, Drawing)
- CDR-SB: alle 6 Domänen (Memory, Orientation, Judgement and Problem Solving, Community Affairs, Home and Hobbies, Personal Care)

Das Ergebnis des CDR-SB geht somit vollständig und mit einem Gewicht von etwa 70 % in den ADCOMS ein [62]. Ebenso sind die 4 in den ADCOMS eingehenden Items des ADAS-Cog12 auch im ADAS-Cog14 enthalten. Der ADCOMS ist somit gegenüber dem CDR-SB und dem ADAS-Cog14 redundant und wird daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Dessen ungeachtet zeigen die Ergebnisse der in Modul 4 A vorgelegten Responderanalysen für den ADCOMS in den bewertungsrelevanten Teilpopulationen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Biomarker-assoziierte Endpunkte nicht patientenrelevant

Der pU legt im Dossier mehrere Biomarker-assoziierte Endpunkte zu Amyloid- und Tau-Pathologie vor, um die Effektivität von Lecanemab im Hinblick auf die der Alzheimer-Krankheit zugrundeliegenden Pathomechanismen aufzuzeigen. Die Bestimmung erfolgte dabei über bildgebende Verfahren und Liquor-Diagnostik. Relevant für eine Nutzenbewertung sind die mit der Veränderung der Amyloid- und Tau-Pathologie verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Eine Surrogatvalidierung mit Biomarker-assoziiertem Endpunkt als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkte legt der pU nicht vor. Die Biomarker-assoziierten Endpunkte werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)

Der QOL-AD ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung. Das Instrument erfasst mit insgesamt 13 Items die gesundheitsbezogene Lebensqualität separat durch Selbst- und Fremdeinschätzung. Die Selbsteinschätzung durch die Patientin bzw. den Patienten erfolgt in Form eines strukturierten Interviews auf Grundlage eines Fragenkatalogs zu den 13 Items mit Instruktionen für die interviewende Person. Die Fremdeinschätzung erfolgt durch eine Angehörige oder einen Angehörigen oder eine andere Pflegeperson in Form eines Fragebogens mit den gleichen 13 Items. Die 13 Items des QOL-AD werden jeweils auf einer Skala von 1 bis 4 beurteilt (1 = schlecht, 2 = einigermaßen, 3 = gut, 4 = ausgezeichnet). Der Score aller 13 Items wird zu einem Summenscore aufaddiert, sodass die Skalenspannweite von 13 bis 52 reicht, wobei ein höherer Score einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht [44,63].

In der Validierungsstudie zur Entwicklung des QOL-AD wurde nicht zwischen MCI und Demenz unterschieden. In die Studie wurden Personen mit leichter kognitiver Einschränkung aufgrund von Alzheimer-Krankheit (mittlerer MMST-Score 22, Spanne 18 bis 28) eingeschlossen [63]. Daher wird davon ausgegangen, dass der QOL-AD zur Erfassung der Lebensqualität von Personen mit initialer MCI ebenso wie mit initialer leichter Demenz grundsätzlich geeignet ist.

Ebenso geht aus der Validierungsstudie hervor, dass Personen mit MMST-Score ≥ 10 gewöhnlich in der Lage sind, den QOL-AD selbst zu beantworten [63]. In der vom pU vorgelegten Studie CLARITY AD wiesen die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn in beiden Studienarmen im Median einen MMST-Score von 25 auf (Spanne 22 bis 30). Daher wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in der Studie CLARITY AD überwiegend in der Lage waren, den QOL-AD selbst zu beantworten, sodass die patientenberichtete Version des QOL-AD für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird. In der Studie CLARITY AD wurde der QOL-AD sowohl in der patientenberichteten Form als auch in der fremdberichteten Form erhoben. Anhand der Angaben in Modul 4 A wird davon ausgegangen, dass in die dort vorgelegten Auswertungen des QOL-AD nur patientenberichtete Ergebnisse eingehen.

Der pU legt für den QOL-AD Auswertungen zur Verschlechterung um den post hoc festgelegten Schwellenwert von 5,85 Punkten vor, was genau 15 % der Skalenspannweite entspricht. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [50] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum QOL-AD entsprechen somit den Vorgaben des Methodenpapiers und werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

Erfassung von UEs und SUEs in der Studie

Laut pU waren UEs prädefiniert als jedes Ereignis, das während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftrat. Die Auswertungen legt er im Dossier vor. Der pU gibt weiterhin an, dass für Patientinnen und Patienten, die die Therapie – und nicht gleichzeitig auch die Studie – abgebrochen haben, nach der Nachbeobachtungsvisite die Teilnahme an jeder geplanten Visite, bei der klinische Erhebungen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen laut Studienplan stattfanden, vorgesehen war. Demnach wurde ein Teil der Patientinnen und Patienten auch nach Abbruch der Therapie weiter beobachtet. Angaben zum Therapie- oder Studienabbruch oder zu Beobachtungsdauern liegen für die relevanten Teilpopulationen jedoch nicht vor und Rückschlüsse aus anderen Populationen sind diesbezüglich nur begrenzt möglich.

In der vorliegenden Datensituation können vorliegenden Auswertungen zu UEs teilweise betrachtet werden (siehe nachfolgende Textabschnitte), jedoch wären Auswertungen auch über den Therapieabbruch hinaus wünschenswert.

Erfassung von erkrankungsbezogenen Ereignissen

Der pU legt zu den Endpunkten UEs sowie SUEs Analysen jeweils mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor. Als erkrankungsbezogene Ereignisse betrachtet er folgende bevorzugter Begriff (PT) nach Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA): Demenz vom Alzheimer-Typ, Demenz vom Alzheimer-Typ ohne Komplikationen, Demenz vom Alzheimer-Typ mit Delirium, Demenz vom Alzheimer-Typ mit Wahnvorstellungen, Demenz vom Alzheimer-Typ mit depressiver Stimmung, Prodomale Alzheimer-Krankheit, familiäre Alzheimer-Krankheit mit früher Erstmanifestation. Dies scheint im vorliegenden Anwendungsgebiet adäquat. Daher wird die Gesamtrate der SUEs ohne erkrankungsbezogene Ereignisse für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Unvollständige Daten zu häufigen unerwünschten Ereignissen

Gemäß Dossievorlage sind neben den UE-Gesamtraten auch Ergebnisse zu allen UEs (operationalisiert als Systemorganklasse [SOCs] und PT nach MedDRA) darzustellen, sofern sie eine bestimmte Mindesthäufigkeit überschreiten [64]. In Anhang 4-G werden die UEs der Subgruppe „Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline“ zu den Populationen MCI ohne Antidementiva bzw. leichte Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (Teilpopulation ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) dargestellt. Jedoch sind die vom pU in Anhang 4-G des Dossiers vorgelegten Angaben zu UEs auf SOC- und PT-Ebene nicht vollständig. Es liegen nur Ergebnisse nach SOC und PT vor, zu denen in den Teilpopulationen MCI ohne Antidementiva bzw. leichte Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (Teilpopulation ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Armen auftraten. Folglich ist unklar, ob weitere SOCs und PTs das Kriterium ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm erfüllten, die nicht in Anhang 4-G dargestellt wurden. Die in I Anhang H dargestellten häufigen SOCs und PTs zu Fragestellung 1 und Fragestellung 2 sind daher potenziell unvollständig.

Symptomatische ARIA-Ereignisse

Als ARIA werden radiologisch feststellbare Veränderungen in der zerebralen Bildgebung zusammengefasst, die bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit unter Therapie mit Amyloid-senkenden Therapien auftreten [38,40]. ARIA treten in der Regel zu einem frühen Behandlungszeitpunkt auf und verlaufen üblicherweise asymptomatisch [38]. Dennoch können sie mit typischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sehstörungen, Übelkeit und Gangstörungen assoziiert sein und in seltenen Fällen als schwerwiegende und lebensbedrohliche Ereignisse, einschließlich Krampfanfall und Status

epilepticus, auftreten [38-40]. ARIA und auch die gegebenenfalls assoziierten Symptome klingen üblicherweise im Laufe von Wochen bis Monaten nach Unterbrechung der Therapie ab [39,40]. Sofern die Behandlung fortgesetzt wird, können ARIA erneut auftreten [40].

ARIA werden unterschieden in ARIA-E und ARIA-H [38-40]. ARIA-E sind dabei gekennzeichnet durch Parenchymödeme, während ARIA-H durch zerebrale Mikro- und / oder Makroblutungen, superfizielle Siderose und sulcale oder leptomeningeale Ablagerungen von Hämosiderin charakterisiert sind [38-40]. ARIA-E und ARIA-H können unabhängig voneinander oder zusammen auftreten. 50 % der Patientinnen und Patienten entwickeln vor oder nach dem Auftreten von ARIA-E auch ARIA-H [39]. Die Einteilung kann gemäß radiologischer Schweregrade erfolgen [39,40]. Bei milden asymptomatischen ARIA kann die Behandlung fortgesetzt werden [24,39]. Bei symptomatischen und radiologisch moderat bis schweren ARIA-E bzw. symptomatischen und radiologisch moderaten ARIA-H ist die Behandlung zu unterbrechen und eine Wiederaufnahme nach Abklingen der Symptome sorgfältig abzuwägen. Wenn radiologisch schwere ARIA-H und symptomatisch schwerwiegende ARIA-E und ARIA-H auftreten, ist gemäß Fachinformation die Behandlung dauerhaft abzubrechen.

Asymptomatische ARIA sind für die Patientin bzw. den Patienten nicht direkt spürbar und daher nicht per se patientenrelevant. Jedoch hat das Auftreten von radiologisch moderaten bis schweren ARIA therapeutische Konsequenzen. Die symptomatischen ARIA-E und ARIA-H sind aufgrund der assoziierten Symptome dagegen direkt patientenrelevant. Ebenso werden schwerwiegende ARIA-E und ARIA-H als patientenrelevant eingestuft. Im Dossier legt der pU für verschiedene Teilpopulationen Auswertungen zu schwerwiegenden ARIA-E und ARIA-H vor. Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen liegen jedoch nicht vor. Im Studienbericht sowie in der Primärpublikation [30] sind präspezifizierte Auswertungen zu symptomatischen ARIA-E und ARIA-H für die Gesamtpopulation dargestellt. Entsprechende Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen legt der pU im Dossier jedoch nicht vor.

Zusammenfassend werden symptomatische ARIA-Ereignisse als patientenrelevant eingestuft und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Es werden folgende Ereignisse betrachtet: symptomatische ARIA-E und ARIA-H sowie schwerwiegende ARIA-E und ARIA-H. Für die relevanten Teilpopulationen liegen jedoch keine Ergebnisse vor. Die fehlenden Analysen sind im Stellungnahmeverfahren vorzulegen. Dabei sind zusätzlich auch kombinierte Auswertungen der betrachteten Ereignisse notwendig. In I Anhang G sind ergänzend die Ergebnisse anderer Populationen dargestellt.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UEs)

In der Studie CLARITY AD wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion als „study-specific adverse events“ anhand einer präspezifizierten PT-Liste erhoben. Gemäß Angaben im Studienprotokoll wurden aufgetretene Ereignisse als Reaktionen im Zusammenhang mit einer

Infusion dokumentiert, die während der Infusion oder bis zu 24 Stunden nach dem Ende der Infusion aufgetreten waren. Folgende Ereignisse (PTs) wurden erfasst: „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ und „Reaktion an der Infusionsstelle“. Weitere Ereignisse, die gegebenenfalls auch mit einer Infusion zusammenhängen können wie anaphylaktische Reaktion, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit oder Zytokin-Releasing-Syndrom wurden dagegen nicht in diesem Endpunkt erfasst. Zusätzlich umfasst diese Liste auch nicht die der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Symptome (z. B. Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Fieber), sondern die Diagnose (z. B. Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion). Auf Basis der vorliegenden Informationen ist somit davon auszugehen, dass für die Einschätzung, ob ein Symptom (z. B. Fieber) als infusionsbedingte Reaktion gewertet wird, keine konkreten Kriterien vorgegeben waren. Basierend auf einer solchen Operationalisierung ist nur in bestimmten Datenkonstellationen, z. B. beim Vorliegen deutlicher Effekte (siehe Dossierbewertung A21-60 [65]), die Ableitung eines höheren oder geringeren Schadens denkbar. Eine solche Datenkonstellation liegt hier vor.

Darüber hinaus äußert der pU sich im Dossier nicht dazu, ob die dem Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Ereignisse (z. B. Kopfschmerzen) auch in die Auswertungen zu UEs eingehen. Für den Fall, dass die PT-Ereignisse nicht in der allgemeinen UE Auswertung erfasst wurden, wäre gegebenenfalls die Interpretierbarkeit der häufigen PTs / SOC eingeschränkt (siehe A21-60 [65]). Die Ereignisse in den betroffenen Symptomen (wie z. B. PT Kopfschmerzen) würden in diesem Fall in den vom pU im Dossier vorgelegten Auswertungen zu PT / SOC jeweils nicht vollständig erfasst.

Zusammenfassend wird die Operationalisierung als geeignete Abbildung von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion angesehen und in der vorliegenden Datenkonstellation zur Nutzenbewertung herangezogen. Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion werden die vom pU vorgelegten Auswertungen auf UE-Ebene, unabhängig vom Schweregrad, herangezogen.

I 4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (CDR-SB)	Kognition (ADAS-Cog14)	Selbstständigkeit im täglichen Leben	Verhaltensveränderungen	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Symptomatische ARIA-Ereignisse ^b	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^c (UEs)	Weitere spezifische UEs
CLARITY AD	N	H ^d	H ^e	H ^e	– ^f	– ^f	H ^e	H ^e	H ^d	N ^g	– ^f	H ^d	– ^h

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenden UEs.
b. betrachtet werden folgende Ereignisse: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H.
c. operationalisiert über eine vom pU zusammengestellte PT-Liste; Erläuterungen siehe Abschnitt I 4.2.1
d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
e. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)
f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.
h. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich

ADAS cog 14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version;
ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie-Oedem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Hämosiderinablagerung bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

Für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, für die geeignete Daten vorliegen, liegt das hohe Verzerrungspotenzial in einem hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte). Es gingen lediglich Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein, die einen Wert sowohl zu Studienbeginn als auch zu Monat 18 hatten. Es liegen keine Angaben zu fehlenden Werten im Verlauf in den relevanten Teilpopulationen vor.

Für die Endpunkte SUEs und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Grund dafür sind jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, da UEs nur bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch in die Auswertungen eingingen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnissicherheit ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass ein Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als wegen UEs erfolgen kann. Diese Gründe stellen ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar. Detaillierte Angaben zu Therapie- oder Studienabbruch sowie Abbruchgründen liegen für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen nicht vor.

Für die Endpunkte Selbstständigkeit im täglichen Leben, Verhaltensveränderungen und symptomatische ARIA-Ereignisse liegen keine geeigneten Auswertungen vor (siehe Abschnitt I 4.2.1), daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotentials für diese Endpunkte.

Berücksichtigung weiterer Aspekte zur Aussagesicherheit

Folgende Aspekte müssen bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt werden:

- Fehlende Angaben zur Anwendung der AChEI (nur bei leichter Alzheimer-Demenz)
- Fehlende Vorgaben zum Umgang mit fehlender Wirksamkeit oder Progression ins nächste Stadium
- Fehlende Angaben zu nicht medikamentösen Therapien

Detaillierte Ausführungen sind in Abschnitt I 3.2.3 beschrieben. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegenden Fragestellungen ist daher reduziert.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

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

I 4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Lecanemab mit Placebo bei 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, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbruch wegen UEs sind in I Anhang H.1 dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo, (Fragestellung 1) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab		Placebo		Lecanemab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
CLARITY AD					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^a		k. A. ^b		k. A. ^b	k. A. ^c
Morbidität					
Symptomatik (CDR-SB – Verschlechterung zu Monat 18 ^d)	216	22 (10,2)	217	25 (11,5)	0,88 [0,52; 1,52]; 0,655 ^e
Kognition (ADAS-Cog14 – Verschlechterung zu Monat 18 ^f)	213	11 (5,2)	215	12 (5,6)	0,93 [0,42; 2,05]; 0,848 ^e
Selbstständigkeit im täglichen Leben				keine geeigneten Daten ^g	
Verhaltensveränderungen				keine geeigneten Daten ^g	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verschlechterung zu Monat 18 ^h)	216	37 (17,1)	218	36 (16,5)	1,04 [0,68; 1,58]; 0,864 ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
QOL-AD – Verschlechterung zu Monat 18 ⁱ)	216	21 (9,7)	217	21 (9,7)	1,00 [0,57; 1,79]; 0,987 ^e
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^j	252	226 (89,7)	245	208 (84,9) ^k	–
SUEs ^j	252	37 (14,7)	245	28 (11,4)	1,28 [0,81; 2,03]; 0,293 ^l
Abbruch wegen UEs	252	11 (4,4)	245	7 (2,9)	1,53 [0,60; 3,88] ^e ; 0,530 ^l
symptomatische ARIA-Ereignisse		k. A. ^m		k. A. ^m	k. A. ^m
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UE) ⁿ	252	67 (26,6)	245	19 (7,8)	3,43 [2,13; 5,53]; < 0,001 ^l
weitere spezifische UEs				keine geeigneten Daten ^o	

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo, (Fragestellung 1) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab		Placebo		Lecanemab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Angaben für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor; in der Teilpopulation mit MCI ohne Antidementiva (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) zu Studienbeginn sind 3 Todesfälle im Lecanemab- und keine Todesfälle im Placeboarm aufgetreten. c. Aus den vorliegenden Angaben zur MCI-Population ohne Antidementiva (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) kann hinreichend sicher abgeschätzt werden, dass auch in der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikantes Ergebnis zu erwarten ist. d. Eine Zunahme des CDR-SB um $\geq 2,7$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). Für eine weiterführende Interpretation der Daten fehlen Domänenangaben und Verteilungen für die relevanten Teilpopulationen. e. unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell f. Eine Zunahme um $\geq 13,5$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 und 90). g. Zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung h. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). i. Eine Abnahme um $\geq 5,85$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 13 und 52). j. unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (siehe Abschnitt I 4.2.1) k. Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 A und Modul 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Zusatzauswertungen im Modul 5 [25]. l. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [66]) m. Angaben für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor; Ergebnisse für weitere Populationen sind ergänzend im I Anhang G dargestellt n. operationalisiert über eine vom pU zusammengestellte PT-Liste o. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich ADAS-Cog 14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Es liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben zu Todesfällen im Studienverlauf vor. Aus den vorliegenden Angaben zur MCI-Population ohne Antidementiva (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.

In den ergänzend dargestellten stetigen Analysen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe dazu Tabelle 28 sowie Abbildung 5 in I Anhang E.1).

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 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1). 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1). 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 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 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 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 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 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 (siehe Tabelle 29 in I Anhang G).

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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1). 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.

Ergebnisse für die gepoolte Teilpopulation zu Fragestellung 1 und 2

Die gepoolten Ergebnisse der Populationen zu Fragestellung 1 und 2 sind ergänzend in I Anhang D dargestellt. Die Ergebnisse dieser größtmöglichen Population unter Berücksichtigung der Vorgaben durch die Zulassung und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind mit den Ergebnissen der relevanten Teilpopulation gemäß Fragestellung 1 vergleichbar. Es zeigen sich keine zusätzlichen statistisch signifikanten Effekte.

I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 und < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

Subgruppenanalysen zu den 2 genannten Merkmalen waren a priori geplant.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen in Modul 4 A beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD. In Modul 4 A Anhang 4-G stellt er ergänzend Subgruppenanalysen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit MCI (Teilpopulation ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) sowie für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit MCI ohne Antidementiva zu Studienbeginn (Teilpopulation ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) dar. Es liegen jedoch keine Subgruppenergebnisse zur relevanten Teilpopulation vor.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [50].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 4.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE)

Gemäß Angaben des pU wurden die in diesem Endpunkt erfassten Ereignisse mehrheitlich als nicht schwerwiegend bzw. nicht schwer eingestuft. Auch wenn sich diese Aussage auf die Gesamtpopulation der Studie bezieht, kann davon ausgegangen werden, dass diese Einschätzung in den betrachteten Teilpopulationen nicht relevant abweicht. Daher wird der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lecanemab vs. beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	k. A. vs. k. A. ^c RR: – p: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (CDR-SB – Verschlechterung zu Monat 18)	10,2 % vs. 11,5 % RR: 0,88 [0,52; 1,52]; p = 0,655	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kognition (ADAS-Cog14 – Verschlechterung zu Monat 18)	5,2 % vs. 5,6 % RR: 0,93 [0,42; 2,05]; p = 0,848	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Selbstständigkeit im täglichen Leben	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verhaltensveränderungen	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verschlechterung zu Monat 18)	17,1 % vs. 16,5 % RR: 1,04 [0,68; 1,58]; p = 0,864	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lecanemab vs. beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
QOL-AD (Verschlechterung zu Monat 18)	9,7 % vs. 9,7 % RR: 1,00 [0,57; 1,79]; p = 0,987	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	14,7 % vs. 11,4 % RR: 1,28 [0,81; 2,03]; p = 0,293	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	4,4 % vs. 2,9 % RR: 1,53 [0,60; 3,88]; p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
symptomatische ARIA	k. A. vs. k. A. RR: – p: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE)	26,6 % vs. 7,8 % RR: 3,43 [2,13; 5,53]; RR: 0,29 [0,18; 0,47] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 < KI _o höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
weitere spezifische UEs	keine geeigneten Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Aus den vorliegenden Angaben zur MCI-Population ohne Antidementiva (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) kann hinreichend sicher abgeschätzt werden, dass auch in der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikantes Ergebnis zu erwarten ist. d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich ADAS-Cog 14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lecanemab im Vergleich zu beobachtetem Abwarten (Fragestellung 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte Selbstständigkeit im täglichen Leben, Verhaltensveränderungen, symptomatische ARIA-Ereignisse und weitere spezifische UEs liegen keine Daten vor. Es liegen keine Subgruppenergebnisse zur relevanten Teilpopulation vor.	
UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

Ein Überblick über die fehlenden Daten für die relevante Teilpopulation liefert Tabelle 8. Des Weiteren fehlen Angaben und Ergebnisse für weitere, potenziell bedeutsame Teilpopulationen innerhalb der Zulassungspopulation (siehe dazu auch I Anhang F).

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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der fragestellungsübergreifend für die Gesamtpopulation einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Fragestellung 2

Fragestellung 2 betrachtet die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Alzheimer-Demenz mit Behandlung mit AChEI zu Studienbeginn, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline verwendet haben (siehe Tabelle 4).

Aufgrund des Studiendesigns der relevanten Studie 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 möglich. Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz die zu Studienbeginn keine AChEI-Therapie erhielten, erhielten nach der Randomisierung entweder Lecanemab oder Placebo. Ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für diese Patientinnen und Patienten nicht gegeben. Gründe warum die Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz in der Studie nicht mit AChEI behandelt wurden, liegen nicht vor. Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz, für die eine Behandlung mit AChEI nicht oder nicht mehr infrage kommt (z. B. aufgrund fehlender Wirksamkeit, Kontraindikationen, inakzeptablen Nebenwirkungen oder Patientenwunsch), sind von den Fragestellungen des G-BA nicht umfasst.

I 5.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 2)

Zu fragestellungsübergreifenden Charakteristika der Studien siehe Abschnitt I 3.2.

I 5.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 16 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, (Fragestellung 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab + AChEI N ^a = 139	Placebo + AChEI N ^a = 138
CLARITY AD		
Alter [Jahre], MW (SD)	k. A.	k. A.
Geschlecht [w / m], %	k. A.	k. A.
Region (IxRS), n (%)	k. A.	k. A.
ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Labor), n (%)		
Heterozygote Träger	k. A.	k. A.
Nichtträger	k. A.	k. A.
CDR-GS		
0,5 (sehr leichte Demenz)	k. A. ^b	k. A. ^b
1 (leichte Demenz)	k. A. ^b	k. A. ^b
CDR-SB	N ^c = 136	N ^c = 137
MW (SD)	3,7 (1,29)	3,7 (1,38)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
MMST	k. A.	k. A.
ADAS-Cog14	N ^c = 136	N ^c = 137
MW (SD)	27,3 (6,86)	26,9 (7,90)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
EQ-5D VAS	N ^c = 136	N ^c = 137
MW (SD)	83,9 (11,87)	80 (14,97)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
QOL-AD	N ^c = 136	N ^c = 137
MW (SD)	39,3 (6,06)	38,3 (6,47)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Alter beim Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)	k. A.	k. A.
Altersgruppe beim Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)	k. A.	k. A.
Zeit seit dem Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)	k. A.	k. A.
Alter bei Diagnosestellung [Jahre], n (%)	k. A.	k. A.
Altersgruppe bei Diagnosestellung [Jahre], n (%)	k. A.	k. A.
Zeit seit Diagnosestellung [Jahre], n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, (Fragestellung 2) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab + AChEI N ^a = 139	Placebo + AChEI N ^a = 138
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. In der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (ohne Berücksichtigung der Behandlung zu Studienbeginn und der Zulassungsvorgaben) lag bei 50 % vs. 50 % ein CDR-GS von 0,5 bzw. bei 49 % vs. 51 % ein CDR-GS von 1,0 im Interventions- vs. Kontrollarm vor; eigene Berechnung. c. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag; Angaben zu Baselinewerten zu den entsprechenden Instrumenten. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog 14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; IxRS: Interactive Voice/Web Response System; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Der pU legt für die relevante Teilpopulation keine Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation vor. Einzelne Angaben zu Werten zum Zeitpunkt der Randomisierung sind anhand der Ergebnisse zu Endpunkten mit stetiger Auswertung möglich. Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie – jedoch ohne Berücksichtigung des ApoE ε4-Trägerstatus und der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline – sind ergänzend im Anhang dargestellt (siehe dazu Tabelle 24). Unter Berücksichtigung dieser Angaben werden die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Folgenden näherungsweise beschrieben.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 70 Jahre alt, und hatten ihre Herkunft überwiegend in Europa und Nordamerika. Der Anteil von Männern und Frauen war ausgeglichen. Die 1. Symptome sind bei den Patientinnen und Patienten im Mittel wenige Jahre vor dem 70. Lebensjahr aufgetreten.

Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation wiesen zu Studienbeginn einen CDR-SB von jeweils 3,7 auf. Dieser Wert entspricht bei einer Skalenspannweite von 0 bis 18 dem Stadium einer sehr milden Demenz (siehe dazu auch I Anhang E.2). Die Werte der Bewertungsskala für die Alzheimer-Krankheit ADAS-Cog14 lagen zu Studienbeginn bei einem Wert von jeweils 27 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 90, wobei höhere Werte eine stärkere kognitive Beeinträchtigung zeigen. Die Werte des QOL-AD zur Erfassung der Lebensqualität

bei Personen mit Alzheimer-Krankheit lagen bei einer Skalenspannweite von 13 bis 52 im Mittel bei 39 bzw. 38, dabei bedeuten höhere Werte eine bessere Lebensqualität. Weitere Details zu den genannten Instrumenten sind in Abschnitt I 4.2.1 beschrieben. Angaben zum CDR-GS sowie zum MMST zu Studienbeginn liegen für die beschriebenen Populationen nicht vor, obwohl diese als Einschlusskriterien für die Studie definiert waren.

Weiterhin liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben zum Therapieabbruch vor. In der leichten Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) brachen mehr Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Therapie vorzeitig ab als im Kontrollarm (23 % vs. 15 %; siehe dazu auch Tabelle 24). Häufige Gründe für den Therapieabbruch waren dabei UEs, Rücknahme der Einwilligung sowie die Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten. Angaben zum Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass in der Gesamtpopulation die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abgebrochen haben (22 % vs. 17 %), auch die Studie abgebrochen haben (19 % vs. 16 %).

Insgesamt werden die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.

Gegenüberstellung der Patientencharakteristika der Populationen mit MCI (Fragestellung 1) und leichter Alzheimer-Demenz (Fragestellung 2)

Im Vergleich zu der MCI-Population haben Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz einen um ca. 1 Punktwert (ca. 3,7 vs. ca. 2,6) erhöhten Score im CDR-SB und einen um 5 Punkte erhöhten (ca. 27 vs. ca. 22) ADAS-Cog14. Beide Erhöhungen gehen grundsätzlich mit einem höheren Schweregrad einher (siehe dazu Tabelle 9 und Tabelle 16). Dabei befinden sich die Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation für Fragestellung 2 gemäß der Stadieneinteilungen des CDR-SB noch nicht im Bereich der leichten Alzheimer-Demenz. Die Werte im EQ-5D VAS (ca. 82) und QOL-AD (ca. 39) sind zwischen den Populationen mit MCI und leichter Alzheimer-Demenz vergleichbar. Im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit MCI liegt bei Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz eine etwas längere Zeit seit Diagnosestellung (ca. halbes Jahr länger) und seit Auftreten der ersten Symptome (ca. halbes Jahr länger) vor (siehe dazu Tabelle 21 und Tabelle 24 in I Anhang C).

Das mittlere Alter unterscheidet sich nicht, es gibt ein wenig mehr Frauen in der Population mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit.

Begleitbehandlungen

Gemäß Einschlusskriterien für die Studie musste die antidementive Begleittherapie mindestens 12 Wochen vor Baseline stabil gehalten werden (siehe dazu auch Abschnitt I 3.2.1). Es ist unklar, inwieweit im Zuge des Studieneinschluss (z. B. 12 Wochen vor Baseline) noch Änderungen der Therapie (Absetzen oder Einleitung) im Sinne einer Therapie-

Optimierung bzw. einer Überprüfung der Diagnose vorgenommen wurden. Angaben zur Dauer der Vortherapie wurden erhoben, liegen jedoch nicht vor. Für Fragestellung 2 wurden dabei nur Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und mit AChEI-Therapie zu Studienbeginn betrachtet. Änderungen der Begleittherapie sollten vermieden werden, waren bei medizinischer Notwendigkeit jedoch erlaubt.

Begleittherapien zu Studienbeginn und im Studienverlauf sind für die leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie (Teilpopulation ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) im I Anhang C.2 in Tabelle 25 dargestellt. Im Studienverlauf wurden Begleittherapien in beiden Studienarmen bei 10 % bzw. 16 % der Patientinnen und Patienten angepasst, wobei die Mehrzahl dieser Patientinnen und Patienten beider Arme im Studienverlauf eine Behandlung mit Donepezil erhielten (siehe dazu auch Textabschnitt „Fehlende Vorgaben zum Umgang mit fehlender Wirksamkeit oder Progression ins nächste Stadium“ in Abschnitt I 3.2.3.3). Ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten begann eine Therapie mit Memantin, welches erst ab dem Stadium der moderaten Demenz zugelassen ist. Da keine Gründe angegeben sind, bleibt unklar, ob der Therapiewechsel mit einer Krankheitsprogression einherging. Der Anteil der betroffenen Patientinnen und Patienten wird jedoch als vernachlässigbar eingeschätzt.

Insgesamt wird die Begleitmedikation in beiden Studienarmen als vergleichbar eingeschätzt. Es fehlen jedoch Angaben zur Dosierung (siehe dazu auch Abschnitt I 3.2.3.3).

I 5.1.2 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) ist in Tabelle 10 in Abschnitt I 4.1.2 beschrieben und wird für die Studie als niedrig eingestuft.

I 5.1.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Einschätzung des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt I 4.1.3 wiedergegeben.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitte I 3.2.2.1 und I 3.2.3.

I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte, die in die Bewertung eingehen sollten, sind für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 identisch und sind Abschnitt I 4.2.1 zu entnehmen. Die in Abschnitt I 4.2.1 dargestellte Matrix der Endpunkte (Tabelle 11) zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

I 5.2.2 Verzerrungspotenzial

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial unterscheidet sich nicht zwischen Fragestellung 1 und Fragestellung 2 und ist daher Abschnitt I 4.2.2 zu entnehmen. Ebenfalls sind die in Abschnitt I 4.2.2 aufgeführten weiteren Aspekte hinsichtlich der Aussagesicherheit zu beachten. Auf Basis der Studie CLARITY AD können nach Bewertung der Aussagesicherheit auch in der Fragestellung 2 für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

I 5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 17 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Lecanemab + AChEI mit Placebo + AChEI bei Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline verwendet haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbruch wegen UEs sind in I Anhang H.2 dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, (Fragestellung 2) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab+ AChEI		Placebo+ AChEI		Lecanemab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CLARITY AD					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a		k. A. ^b		k. A. ^b	k. A. ^c
Morbidität					
Symptomatik (CDR-SB – Verschlechterung zu Monat 18 ^d)	103	28 (27,2)	115	39 (33,9)	0,80 [0,53; 1,20]; 0,286 ^e
Kognition (ADAS-Cog14 – Verschlechterung zu Monat 18 ^f)	99	14 (14,1)	111	26 (23,4)	0,60 [0,33; 1,09]; 0,094 ^e
Selbstständigkeit im täglichen Leben				keine geeigneten Daten ^g	
Verhaltensveränderungen				keine geeigneten Daten ^g	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS– Verschlechterung zu Monat 18 ^h)	103	16 (15,5)	113	25 (22,1)	0,70 [0,40; 1,24]; 0,222 ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
QOL-AD –Verschlechterung zu Monat 18 ⁱ)	104	10 (9,6)	113	19 (16,8)	0,57 [0,28; 1,17]; 0,127 ^e

Tabelle 17: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, (Fragestellung 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Lecanemab+ AChEI		Placebo+ AChEI		Lecanemab vs. Placebo
Endpunktkategorie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Endpunkt					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^j	139	127 (91,4)	138	111 (80,4)	–
SUEs ^j	139	20 (14,4)	138	14 (10,1)	1,42 [0,75; 2,69]; 0,293 ^k
Abbruch wegen UEs	139	10 (7,2)	138	4 (2,9)	2,48 [0,80; 7,73]; 0,126 ^k
symptomatische ARIA-Ereignisse		k. A. ^l		k. A. ^l	k. A. ^l
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UE) ^m	139	32 (23,0)	138	10 (7,2)	3,18 [1,63; 6,21]; < 0,001 ^k
weitere spezifische UEs	keine geeigneten Daten ⁿ				
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.					
b. Angaben für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor; in der Teilpopulation mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) ist jeweils 1 Todesfall im Lecanemab- und Placeboarm aufgetreten.					
c. Aus den vorliegenden Angaben zur leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) kann hinreichend sicher abgeschätzt werden, dass auch in der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikantes Ergebnis zu erwarten ist.					
d. Eine Zunahme des CDR-SB um ≥ 2,7 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). Für eine weiterführende Interpretation der Daten fehlen Domänenangaben und Verteilungen für die relevanten Teilpopulationen.					
e. unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell					
f. Eine Zunahme um ≥ 13,5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 und 90).					
g. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung					
h. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).					
i. Eine Abnahme um ≥ 5,85 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 13 und 52).					
j. unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (siehe Abschnitt I 4.2.1)					
k. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [66])					
l. Angaben für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor; Ergebnisse für weitere Populationen sind ergänzend im I Anhang G dargestellt					
m. operationalisiert über eine vom pU zusammengestellte PT-Liste					
n. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich					
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog 14: Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer’s disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2.2).

Mortalität

Gesamt mortalität

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.

In den ergänzend dargestellten stetigen Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter aber nicht klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe dazu Tabelle 28 und Abbildung 6 in I Anhang E.1).

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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1). 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1). 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 (siehe Tabelle 29 in I Anhang G).

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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1). 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.

Ergebnisse für die gepoolte Teilpopulation zu Fragestellung 1 und 2

Die gepoolten Ergebnisse der Population zu Fragestellung 1 und 2 sind ergänzend in I Anhang D dargestellt. Die Ergebnisse dieser größtmöglichen Population unter Berücksichtigung der Vorgaben durch die Zulassung und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind mit den Ergebnissen der bewertungsrelevanten Teilpopulation gemäß Fragestellung 2 vergleichbar. Es zeigen sich keine zusätzlichen statistisch signifikanten Effekte.

I 5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 und < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

Subgruppenanalysen zu den 2 genannten Merkmalen waren a priori geplant.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen in Modul 4 A beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD. In Modul 4 Anhang 4-G stellt er ergänzend Subgruppenanalysen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (ohne Berücksichtigung des ApoE ϵ 4-Trägerstatus und der Verwendung von antidementiven Begleittherapien und Antikoagulanzen zu Baseline) sowie für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (ohne Berücksichtigung des ApoE ϵ 4-Trägerstatus und der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline) dar. Es liegen jedoch keine Subgruppenergebnisse zur relevanten Teilpopulation vor.

I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [50].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 5.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE)

Gemäß Angaben des pU wurden die in diesem Endpunkt erfassten Ereignisse mehrheitlich als nicht schwerwiegend bzw. nicht schwer eingestuft. Auch wenn sich diese Aussage auf die Gesamtpopulation der Studie bezieht, kann davon ausgegangen werden, dass diese Einschätzung in den betrachteten Teilpopulationen nicht relevant abweicht. Daher wird der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lecanemab + AChEI vs. AChEI (Fragestellung 2) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab +AChEI vs. AChEI Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	k. A. vs. k. A. ^c RR: – p: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (CDR-SB – Verschlechterung zu Monat 18)	27,2 % vs. 33,9 % RR: 0,80 [0,53; 1,20]; p = 0,286	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kognition (ADAS-Cog14 – Verschlechterung zu Monat 18)	14,1 % vs. 23,4 % RR: 0,60 [0,33; 1,09]; p = 0,094	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Selbstständigkeit im täglichen Leben	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verhaltensveränderungen	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verschlechterung zu Monat 18)	15,5 % vs. 22,1 % RR: 0,70 [0,40; 1,24]; p = 0,222	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lecanemab + AChEI vs. AChEI (Fragestellung 2) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab +AChEI vs. AChEI Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
QOL-AD (Verschlechterung zu Monat 18)	9,6 % vs. 16,8 % RR: 0,57 [0,28; 1,17]; p = 0,127	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	14,4 % vs. 10,1 % RR: 1,42 [0,75; 2,69]; p = 0,293	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	7,2 % vs. 2,9 % RR: 2,48 [0,80; 7,73]; p = 0,126	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
symptomatische ARIA-Ereignisse	k. A. vs. k. A. RR: – p: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE)	23,0 % vs. 7,2 % RR: 3,18 [1,63; 6,21]; RR: 0,31 [0,16; 0,61] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 < KI _o höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
weitere spezifische UEs	keine geeigneten Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Aus den vorliegenden Angaben zur leichten Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) kann hinreichend sicher abgeschätzt werden, dass auch in der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikantes Ergebnis zu erwarten ist. d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog 14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lecanemab +AChEI im Vergleich zu AChEI (Fragestellung 2)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte Selbstständigkeit im täglichen Leben, Verhaltensveränderungen, symptomatische ARIA-Ereignisse und weitere spezifische UEs liegen keine geeigneten Daten vor.	
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

Ein Überblick über die fehlenden Angaben und Ergebnisse für die relevante Teilpopulation liefert Tabelle 8. Des Weiteren fehlen Angaben und Ergebnisse für weitere, potenziell bedeutsame Teilpopulationen innerhalb der Zulassungspopulation (siehe dazu auch I Anhang F).

Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Alzheimer-Demenz, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der fragestellungsübergreifend für die Gesamtpopulation einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lecanemab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: 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 als Add-on Therapie zu bestehender AChEI-Therapie: 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.

I 7 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 2024; 20(8): 5143-5169. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>.
3. Tahami Monfared AA, Phan NTN, Pearson I et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Alzheimer's Disease and Strategies for Future Advancements. *Neurol Ther* 2023; 12(4): 1257-1284. <https://doi.org/10.1007/s40120-023-00504-6>.
4. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S3-Leitlinie Demenzen [online]. 2025 [Zugriff: 08.09.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3_Demenzen_2025-07.pdf.
5. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S et al. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis* 2021; 8(3): 371-386. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.23>.
6. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement* 2019; 15(7): 888-898. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.04.001>.
7. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment [RETIRED]: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90(3): 126-135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>.
8. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia-meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119(4): 252-265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x>.
9. Rostamzadeh A, Jessen F. [Early detection of Alzheimer's disease and dementia prediction in patients with mild cognitive impairment : Summary of current recommendations]. *Nervenarzt* 2020; 91(9): 832-842. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00907-y>.
10. Brookmeyer R, Abdalla N. Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14(8): 981-988. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.03.005>.

11. Vos SJ, Verhey F, Frolich L et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain* 2015; 138(Pt 5): 1327-1338.
<https://doi.org/10.1093/brain/awv029>.
12. AAA-Pharma. Fachinformation Memantin AAA-Pharma 20mg [online]. 10.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Eisai. Aricept 5mg/10mg [online]. 12.2022 [Zugriff: 08.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. neuraxpharm Arzneimittel. Galantamin-neuraxpharm [online]. 02.2021 [Zugriff: 08.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Novartis Pharma. Exelon Hartkapseln [online]. 12.2024 [Zugriff: 08.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guiderline Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (NG97) [online]. 2025 [Zugriff: 08.09.2025]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97/resources/dementia-assessment-management-and-support-for-people-living-with-dementia-and-their-carers-pdf-1837760199109>.
17. Bertens D, Vos S, Kehoe P et al. Use of mild cognitive impairment and prodromal AD/MCI due to AD in clinical care: a European survey. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11(1): 74.
<https://doi.org/10.1186/s13195-019-0525-9>.
18. Garcia MJ, Leadley R, Lang S et al. Real-World Use of Symptomatic Treatments in Early Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2023; 91(1): 151-167. <https://doi.org/10.3233/JAD-220471>.
19. Bartels C, Kögel A, Schweda M et al. Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline in Routine Clinical Care in Germany. *J Alzheimers Dis* 2020; 78(3): 1137-1148.
<https://doi.org/10.3233/JAD-200794>.
20. Benson GS, Bartels C, Stamatis F et al. The Use and Understanding of Mild Cognitive Impairment in Routine Specialist Care: A Survey Among German Memory Clinics. *Geriatrics (Basel, Switzerland)* 2025; 10(1). <https://doi.org/10.3390/geriatrics10010021>.
21. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther* 2021; 13(1): 80. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00813-8>.

22. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3): 270-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
23. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3): 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.
24. Eisai. LEQEMBI 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2025 [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Eisai. Zusatzanalysen Lecanemab.
26. Eisai. Studienbericht der Studie BAN2401-G000-301 [unveröffentlicht].
27. Eisai. A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, 18-Month Study With an Open-Label Extension Phase to Confirm Safety and Efficacy of BAN2401 in Subjects With Early Alzheimer's Disease [online]. [Zugriff: 17.09.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004739-58.
28. Eisai. A Study to Confirm Safety and Efficacy of Lecanemab in Participants With Early Alzheimer's Disease (Clarity AD) [online]. 2025 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03887455>.
29. Eisai. A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, 18 Month Study With an Open-Label Extension Phase to Confirm Safety and Efficacy of BAN2401 in Subjects With Early Alzheimer's Disease [online]. 2025 [Zugriff: 17.09.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510887-22-00>.
30. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(1): 9-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>.
31. Eisai. Rote-Hand-Brief: Leqembi (Lecanemab) [online]. 09.2025 [Zugriff: 26.09.2025]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rhb/25-09-26-rhb-legembi-lecanemab.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
32. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease [online]. 2018 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf.
33. Food and Drug Administration. Early Alzheimer's Disease: Developing Drugs for Treatment; Guidance for Industry [online]. 2024 [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://downloads.regulations.gov/FDA-2013-D-0077-0076/attachment_1.pdf.

34. Schulz M, Stillfried D, Bohlken J. Diagnoseverfahren bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen und bei Patienten mit Demenz. *Nervenarzt* 2020; 91(2): 141-147.
<https://doi.org/10.1007/s00115-019-00829-4>.
35. Teipel SJ, Spottke A, Boecker H et al. Patient-related benefits of amyloid PET imaging in dementia: Rationale and design of the German randomized coverage with evidence development study ENABLE. *Alzheimers Dement (N Y)* 2023; 9(3): e12383.
<https://doi.org/10.1002/trc2.12383>.
36. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198.
[https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
37. Galaria, II, Casten RJ, Rovner BW. Development of a shorter version of the geriatric depression scale for visually impaired older patients. *Int Psychogeriatr* 2000; 12(4): 435-443.
<https://doi.org/10.1017/s1041610200006554>.
38. Aljuhani M, Ashraf A, Edison P. Evaluating clinical meaningfulness of anti-beta-amyloid therapies amidst amyloid-related imaging abnormalities concern in Alzheimer's disease. *Brain Commun* 2024; 6(6): fcae435. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae435>.
39. Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging Alzheimer Disease Therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 2022; 43(9): E19-E35.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A7586>.
40. Hampel H, Elhage A, Cho M et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain* 2023; 146(11): 4414-4424.
<https://doi.org/10.1093/brain/awad188>.
41. O'Bryant SE, Lacritz LH, Hall J et al. Validation of the new interpretive guidelines for the clinical dementia rating scale sum of boxes score in the national Alzheimer's coordinating center database. *Arch Neurol* 2010; 67(6): 746-749.
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.115>.
42. O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM et al. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. *Arch Neurol* 2008; 65(8): 1091-1095. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.8.1091>.
43. Pedrosa H, De Sa A, Guerreiro M et al. Functional evaluation distinguishes MCI patients from healthy elderly people--the ADCS/MCI/ADL scale. *J Nutr Health Aging* 2010; 14(8): 703-709. <https://doi.org/10.1007/s12603-010-0102-1>.
44. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM et al. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med* 2002; 64(3): 510-519.
<https://doi.org/10.1097/00006842-200205000-00016>.

45. Hughes CP, Berg L, Danziger WL et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-572. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>.
46. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43(11): 2412-2414. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2412-a>.
47. Berg L, Miller JP, Storandt M et al. Mild senile dementia of the Alzheimer type: 2. Longitudinal assessment. *Ann Neurol* 1988; 23(5): 477-484. <https://doi.org/10.1002/ana.410230509>.
48. Lynch CA, Walsh C, Blanco A et al. The clinical dementia rating sum of box score in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21(1): 40-43. <https://doi.org/10.1159/000089218>.
49. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol* 2004; 61(1): 59-66. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.1.59>.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
51. European Medicines Agency. Leqembi; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 08.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/legembi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
52. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry* 1984; 141(11): 1356-1364. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1356>.
53. Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *J Alzheimers Dis* 2018; 63(2): 423-444. <https://doi.org/10.3233/JAD-170991>.
54. Mohs RC, Knopman D, Petersen RC et al. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(Suppl 2): S13-S21.
55. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Administration and Scoring Manual: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive (ADAS-cog). 2023.
56. Gomez-Ulloa D, Runken MC, Rodriguez WI et al. Understanding treatment goals and their application in clinical trial design for patients with Alzheimer disease and caregivers. *Drugs Context* 2024; 13. <https://doi.org/10.7573/dic.2023-11-6>.

57. Cohen S, Cummings J, Knox S et al. Clinical Trial Endpoints and Their Clinical Meaningfulness in Early Stages of Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2022; 9(3): 507-522. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.41>.
58. Atri A, Dickerson BC, Clevenger C et al. The Alzheimer's Association clinical practice guideline for the diagnostic evaluation, testing, counseling, and disclosure of suspected Alzheimer's disease and related disorders (DETeCD-ADRD): Validated clinical assessment instruments. *Alzheimers Dement* 2025; 21(1): e14335. <https://doi.org/10.1002/alz.14335>.
59. Potashman M, Pang M, Tahir M et al. Psychometric properties of the Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment (ADCS-MCI-ADL) scale: a post hoc analysis of the ADCS ADC-008 trial. *BMC Geriatr* 2023; 23(1): 124. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03527-0>.
60. Galasko D, Bennett D, Sano M et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 Suppl 2: S33-39.
61. Wang J, Logovinsky V, Hendrix SB et al. ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2016; 87(9): 993-999. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312383>.
62. Evenden D, Prosser A, Michopoulou S et al. ADCOMS sensitivity versus baseline diagnosis and progression phenotypes. *Alzheimers Dement (Amst)* 2024; 16(1): e12540. <https://doi.org/10.1002/dad2.12540>.
63. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM et al. Quality of Life in Alzheimer's disease: Patient and Caregiver Reports. *J Ment Health Aging* 1999; 5(1): 21-32.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage [online]. 2021 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_An12_6_Modul4.pdf.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom, nach ≥ 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (frühe Nutzenbewertung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-60_isatuximab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
66. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
67. Espay AJ, Kepp KP, Herrup K. Lecanemab and Donanemab as Therapies for Alzheimer's Disease: An Illustrated Perspective on the Data. *eNeuro* 2024; 11(7). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0319-23.2024>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Lecanemab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Lecanemab OR BAN-2401 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Lecanemab* OR BAN-2401 OR BAN2401 OR (BAN 2401)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

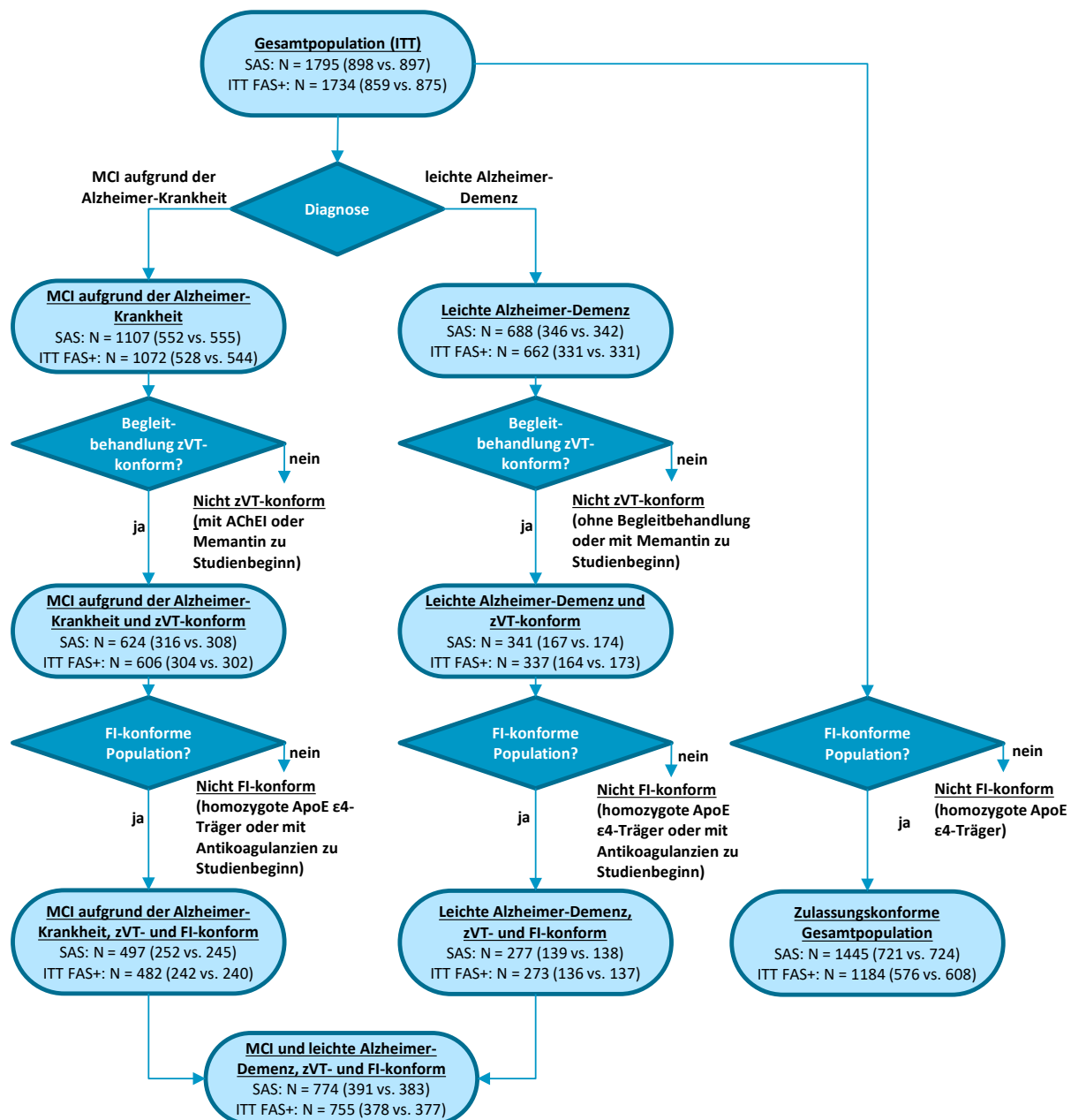
Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Lecanemab, BAN-2401, BAN2401 [Contain any of these terms]

I Anhang B Übersicht über verschiedene Populationen der Studie CLARITY AD

I Anhang B.1 Flowchart zur Bildung der Teilpopulationen



ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; FI: Fachinformation; ITT FAS+: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im Clinical Dementia Rating vorlag; MCI: leichte kognitive Störung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SAS: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 2: Flowchart zur Bildung der Teilpopulationen aus der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD

I Anhang B.2 Ergänzende Grafiken zu den verschiedenen Populationen

ITT (N= 1795)
ITT-FAS+ (n= 1734)
ITT-FAS+ minus Lecanemab-Zulassungspopulation (n = 550; 31,7% der ITT-FAS+) Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder mit leichter Alzheimer-Demenz, die aus mindestens einem der folgenden Gründe <u>nicht</u> die Zulassungsanforderung erfüllen: • homozygote ApoE ε4-Trägerschaft • Antikoagulanzen zu Studienbeginn
Lecanemab-Zulassungspopulation (n = 1184; 68,3% der ITT-FAS+) Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder mit leichter Alzheimer-Demenz, die beide folgenden Zulassungsanforderungen erfüllen: • ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger • keine Antikoagulanzen zu Studienbeginn

ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; ITT: randomisierte Patientinnen und Patienten; ITT FAS+: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im Clinical Dementia Rating vorlag;
MCI: leichte kognitive Störung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten

Abbildung 3: Anteil der Lecanemab-Zulassungspopulation an der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD

I Anhang C Ergänzende Darstellung von Patientencharakteristika der Teilpopulationen MCI ohne Antidementiva bzw. leichte Alzheimer-Demenz mit AChEI- Therapie (Teilpopulationen ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)

I Anhang C.1 Patientinnen und Patienten mit MCI ohne Antidementiva zu Studienbeginn (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (MCI-Population ohne Antidementiva, nicht zulassungskonform) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab N ^a = 304	Placebo N ^a = 302
CLARITY AD		
Alter [Jahre], MW (SD)	70 (8)	71 (7)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	53 / 47
Region (IxRS), n (%)		
Nordamerika	190 (63)	192 (64)
Europa (mit Australien)	71 (23)	70 (23)
Asien-Pazifik	43 (14)	40 (13)
ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Labor), n (%)		
heterozygote Träger	155 (51)	155 (51)
homozygote Träger	49 (16)	47 (16)
Nichtträger	100 (33)	100 (33)
ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Labor) und Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline, n (%)		
Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline	242 (80 ^b)	240 (79 ^b)
Homozygote Träger oder Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline	62 (20 ^b)	62 (21 ^b)
CDR-GS, n (%)		
0,5 (sehr leichte Demenz)	k. A. ^c	k. A. ^c
1 (leichte Demenz)	k. A. ^c	k. A. ^c
CDR-SB		
MW (SD)	2,6 (1,04)	2,7 (1,09)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
MMST		
MW (SD)	k. A.	k. A.
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
ADAS-Cog14		
MW (SD)	21,8 (6,7)	21,4 (6,9)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (MCI-Population ohne Antidementiva, nicht zulassungskonform) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab N ^a = 304	Placebo N ^a = 302
EQ-5D VAS		
MW (SD)	82,7 (12,8)	81,8 (12,8)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
QOL-AD		
MW (SD)	39,1 (6,2)	39,5 (6,0)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Alter beim Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)		
MW (SD)	67,1 (8,0)	67,8 (7,7)
Median [Min; Max]	67,7 [38; 84,4]	68,4 [29,9; 84,6]
Altersgruppe beim Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)		
< 30	0	1 (< 1)
30 bis < 50	5 (2)	3 (1)
50 bis < 65	107 (35)	96 (32)
65 bis < 75	139 (46)	145 (48)
≥ 75	53 (17)	57 (19)
Zeit seit dem Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)		
MW (SD)	3,9 (2,4)	3,7 (2,6)
Median [Min; Max]	3,3 [0,5; 21,2]	3,2 [0,5; 25,6]
Alter bei Diagnosestellung [Jahre], n (%)		
MW (SD)	69,9 (7,7)	70,6 (7,4)
Median [Min; Max]	69,5 [50; 85,3]	71,1 [50,4; 89,4]
Altersgruppe bei Diagnosestellung [Jahre], n (%)		
30 bis < 50	0 (0)	0 (0)
50 bis < 65	80 (26)	65 (22)
65 bis < 75	135 (44)	149 (49)
≥ 75	89 (29)	86 (29)
Fehlend	0 (0)	2 (1)
Zeit seit Diagnosestellung [Jahre], n (%)		
MW (SD)	1,1 (1,2)	1,0 (1,1)
Median [Min; Max]	0,5 [0; 7,7]	0,5 [0; 7,6]
Therapieabbruch, n (%) ^d	51 (17)	42 (14)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (MCI-Population ohne Antidementiva, nicht zulassungskonform) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab N ^a = 304	Placebo N ^a = 302
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag; ohne Berücksichtigung des ApoE ε4-Trägerstatus und der Verwendung von Antikoagulantien zum Zeitpunkt der Randomisierung. b. eigene Berechnung c. Gemäß Einschlusskriterien dürfen Patientinnen und Patienten mit MCI nur einen CDR-GS von 0,5 haben. d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben): unerwünschtes Ereignis (6 % vs. 3 %), Rücknahme der Einwilligung (6 % vs. 5 %), Entscheidung der Patientin / des Patienten (2 % vs. 2 %). Darüber hinaus haben 253 (83 %) vs. 260 (86 %) der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. Darüber hinaus sind 3 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und keine im Kontrollarm während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben. ADAS-Cog 14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; IxRS: Interactive Voice/Web Response System; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; VAS: visuelle Analogskala		

Tabelle 22: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (MCI-Population ohne Antidementiva, nicht zulassungskonform)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Antidementiva Behandlung n (%)	
	Lecanemab	Placebo
CLARITY AD	N ^a = 304	N ^a = 302
Beginn einer Behandlung mit Antidementiva während der Studie^b	35 (12)	29 (10)
Donepezil	25 (8)	22 (7)
Galantamin	5 (2)	0 (0)
Memantin	3 (1)	3 (1)
Rivastigmin	8 (3)	7 (2)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag; ohne Berücksichtigung des ApoEε4-Trägerstatus und der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline. b. Patientinnen und Patienten konnten mehrere Wirkstoffe nehmen. ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; MCI: leichte kognitive Störung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 23: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo, (MCI-Population ohne Antidementiva, nicht zulassungskonform)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	CLARITY AD	
	Lecanemab	Placebo
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamt mortalität ^a	N = 316	N = 308
Median [Q1; Q3]	17,0 [16,9; 17,2]	17,0 [16,9; 17,2]
Mittelwert (SD)	15,5 (4,4)	16,0 (3,5)
Morbidität	N = 304	N = 302
Krankheitsschwere (CDR-SB)		
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,9; 18,2]	18,0 [17,9; 18,2]
Mittelwert (SD)	17,1 (3,1)	17,0 (3,4)
Kognition (ADAS-Cog 14)		
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,9; 18,2]	18,0 [17,9; 18,2]
Mittelwert (SD)	17,0 (3,3)	17,0 (3,4)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,9; 18,2]	18,0 [17,9; 18,2]
Mittelwert (SD)	16,8 (3,6)	16,8 (3,8)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)	N = 304	N = 302
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,9; 18,2]	18,0 [17,9; 18,2]
Mittelwert (SD)	16,8 (3,7)	16,8 (3,9)
Nebenwirkungen	N = 316	N = 308
Median [Q1; Q3]	17,0 [16,9; 17,2]	17,0 [16,9; 17,2]
Mittelwert (SD)	15,5 (4,4)	16,0 (3,5)
a. Die Gesamt mortalität wurde als tödlich verlaufende UEs erhoben.		
ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

I Anhang C.2 Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit Behandlung mit AChEI-Therapie (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)

Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie, nicht zulassungskonform) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab + AChEI N ^a = 164	Placebo + AChEI N ^a = 173
CLARITY AD		
Alter [Jahre], MW (SD)	71 (8)	69 (9)
Geschlecht [w / m], %	50 / 50	50 / 50
Region (IxRS), n (%)		
Nordamerika	74 (45)	71 (41)
Europa (mit Australien)	54 (33)	67 (39)
Asien-Pazifik	36 (22)	35 (20)
ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Labor), n (%)		
Heterozygote Träger	93 (57)	97 (56)
Homozygote Träger	25 (15)	29 (17)
Nichtträger	46 (28)	47 (27)
ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Labor) und Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline, n (%)		
Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline	136 (83 ^b)	137 (79 ^b)
Homozygote Träger oder Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline	28 (17 ^b)	36 (21 ^b)
CDR-GS,		
0,5 (sehr leichte Demenz)	k. A. ^c	k. A. ^c
1 (leichte Demenz)	k. A. ^c	k. A. ^c
CDR-SB		
MW (SD)	3,6 (1,3)	3,7 (1,3)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
MMST		
MW (SD)	k. A.	k. A.
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
ADAS Cog14		
MW (SD)	27,5 (7,2)	26,7 (7,8)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
EQ-5D VAS		
MW (SD)	82,8 (13,3)	80,9 (14,2)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.

Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie, nicht zulassungskonform) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab + AChEI N ^a = 164	Placebo + AChEI N ^a = 173
QOL-AD		
MW (SD)	39,3 (6,1)	38,5 (6,3)
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Alter beim Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)		
MW (SD)	67,8 (8,4)	65,5 (9,1)
Median [Min; Max]	68,9 [45,7; 85,4]	66,0 [45,1; 86,9]
Altersgruppe beim Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)		
< 30	0 (0)	0 (0)
30 bis < 50	6 (4)	5 (3)
50 bis < 65	48 (29)	72 (42)
65 bis < 75	74 (45)	66 (38)
≥ 75	36 (22)	30 (17)
Zeit seit dem Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)		
MW (SD)	4,3 (2,3)	4,4 (2,5)
Median [Min; Max]	3,7 [0,6; 11,3]	4,0 [0,9; 15,4]
Alter bei Diagnosestellung [Jahre], n (%)		
MW (SD)	70,5 (8,1)	68,4 (8,7)
Median [Min; Max]	71,0 [51,2; 87,6]	69,5 [49,1; 89,4]
Altersgruppe bei Diagnosestellung [Jahre], n (%)		
30 bis < 50	0 (0)	1 (< 1)
50 bis < 65	38 (23)	60 (35)
65 bis < 75	73 (45)	66 (38)
≥ 75	53 (32)	46 (27)
Zeit seit Diagnosestellung [Jahre], n (%)		
MW (SD)	1,6 (1,6)	1,5 (1,6)
Median [Min; Max]	1,0 [0; 9,1]	1,0 [0,1; 11,1]
Therapieabbruch, n (%) ^d	38 (23)	26 (15)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie, nicht zulassungskonform) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab + AChEI N ^a = 164	Placebo + AChEI N ^a = 173
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag; ohne Berücksichtigung des ApoEε4-Trägerstatus und der Verwendung von Antikoagulanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung). b. eigene Berechnung c. In der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (ohne Berücksichtigung der Behandlung zu Studienbeginn, des ApoE ε4-Träger Status und der Verwendung von Antikoagulanzen) lag bei 50 % vs. 50 % ein CDR-GS von 0,5 bzw. bei 49 % vs. 51 % ein CDR-GS von 1,0 im Interventions- vs. Kontrollarm vor; eigene Berechnung. d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben): unerwünschtes Ereignis (7 % vs. 2 %), Rücknahme der Einwilligung (6 % vs. 6 %), Entscheidung der Patientin / des Patienten (4 % vs. 5 %). Darüber hinaus haben 126 (77 %) vs. 147 (85 %) der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. Darüber hinaus sind jeweils 1 Patientin oder 1 Patient im Interventions- und Kontrollarm während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog 14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; IxRS: Interactive Voice/Web Response System; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Tabelle 25: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie, nicht zulassungskonform)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Antidementiva Behandlung n (%)	
	Lecanemab	Placebo
CLARITY AD	N ^a = 164	N ^a = 173
Begleitmedikation mit Antidementiva während der Studie		
stabile Medikation	147 (90)	145 (84)
Änderung der Medikation während der Studie	17 (10)	28 (16)
neue Medikation	6 (4)	9 (5)
Dosiserhöhung	10 (6)	16 (9)
Dosisreduktion	5 (3)	9 (5)
Medikationsabbruch	5 (3)	12 (7)
Antidementiva zu Studienbeginn und während der Studie^b	164 (100)	173 (100)
Donepezil	132 (81)	126 (73)
Galantamin	9 (6)	16 (9)
Memantin	5 (3)	3 (2)
Rivastigmin	24 (15)	38 (22)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag; ohne Berücksichtigung des ApoEε4-Trägerstatus und der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline. b. Patientinnen und Patienten konnten mehrere Wirkstoffe nehmen. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 26: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie, nicht zulassungskonform)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	CLARITY AD	
	Lecanemab + AChEI	Placebo + AChEI
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamt mortalität ^a	N = 167	N = 174
Median [Q1; Q3]	17,0 [16,2; 17,2]	17,0 [16,9; 17,2]
Mittelwert (SD)	14,8 (4,6)	16,2 (2,7)
Morbidität	N = 164	N = 173
Krankheitsschwere (CDR-SB)		
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,3; 18,1]	18,0 [17,9; 18,1]
Mittelwert (SD)	15,8 (4,8)	16,9 (3,3)
Kognition (ADAS-Cog14)		
Median [Q1; Q3]	18,0 [15,1; 18,1]	18,0 [17,8; 18,1]
Mittelwert (SD)	15,6 (4,9)	16,7 (3,4)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,1; 18,1]	18,0 [17,8; 18,1]
Mittelwert (SD)	15,3 (5,5)	16,4 (4,2)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)	N = 164	N = 173
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,3; 18,1]	18,0 [17,8; 18,1]
Mittelwert (SD)	15,4 (5,5)	16,4 (4,2)
Nebenwirkungen	N = 167	N = 174
Median [Q1; Q3]	17,0 [16,2; 17,2]	17,0 [16,9; 17,2]
Mittelwert (SD)	14,8 (4,6)	16,2 (2,7)
a. Die Gesamt mortalität wurde als tödlich verlaufende UEs erhoben.		
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; 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; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

I Anhang D Ergänzende Darstellung von den Ergebnissen der gepoolten Ergebnisse aus Fragestellung 1 und 2

Tabelle 27: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI, (Fragestellung 1 + Fragestellung 2, gepoolte Ergebnisse) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab ± AChEI		Placebo ± AChEI		Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
CLARITY AD					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^c		k. A. ^d		k. A. ^d	k. A.
Morbidität					
Symptomatik (CDR-SB – Verschlechterung zu Monat 18 ^e)	319	50 (15,7)	332	64 (19,3)	0,83 [0,60; 1,16]; 0,279
Kognition (ADAS-Cog14 – Verschlechterung zu Monat 18 ^f)	312	25 (8,0)	326	38 (11,7)	0,71 [0,44; 1,14]; 0,154
Selbstständigkeit im täglichen Leben				keine geeigneten Daten ^g	
Verhaltensveränderungen				keine geeigneten Daten ^g	
Gesundheitszustand (EQ-5D – Verschlechterung zu Monat 18 ^h)	319	53 (16,6)	331	61 (18,4)	0,90 [0,65; 1,26]; 0,553
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
QOL-AD – Verschlechterung zu Monat 18 ⁱ)	320	31 (9,7)	330	40 (12,1)	0,80 [0,52; 1,25]; 0,334
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^j	391	353 (90,3)	383	319 (83,3)	–
SUEs ^j	391	57 (14,6)	383	42 (11,0)	1,33 [0,92; 1,93]; 0,135
Abbruch wegen UEs	391	21 (5,4)	383	11 (2,9)	1,87 [0,92; 3,83]; 0,086
symptomatische ARIA-Ereignisse		k. A. ^k		k. A. ^k	k. A. ^k
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^l (UE)	391	99 (25,3)	383	29 (7,6)	3,34 [2,26; 4,93]; < 0,001
weitere spezifische UEs				keine geeigneten Daten ^m	

Tabelle 27: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI, (Fragestellung 1 + Fragestellung 2, gepoolte Ergebnisse) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab ± AChEI		Placebo ± AChEI		Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
a. eigene Berechnung aus den Ergebnissen der relevanten Populationen zu Fragestellung 1 und Fragestellung 2 b. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt c. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. d. Angaben für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor. e. Eine Zunahme des CDR-SB um $\geq 2,7$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). Für eine weiterführende Interpretation der Daten fehlen Domänenangaben und Verteilungen für die relevanten Teilpopulationen. f. Eine Zunahme um $\geq 13,5$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 und 90). g. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung h. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). i. Eine Abnahme um $\geq 5,85$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 13 und 52). j. unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (siehe Abschnitt I 4.2.1) k. Angaben für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor; Ergebnisse für weitere Populationen sind ergänzend in I Anhang G dargestellt. l. keine geeigneten Auswertungen zu UEs vorhanden, Auswahl weiterer spezifischer UEs ist daher nicht möglich (siehe Abschnitt I 4.2.1) m. operationalisiert über eine vom pU zusammengestellte PT-Liste AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS cog 14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item version; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

I Anhang E Ergänzende Analysen und informative Grafiken zum CDR-SB und seinen Domänen für verschiedene Populationen

I Anhang E.1 Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum CDR-SB für die relevanten Teilpopulationen

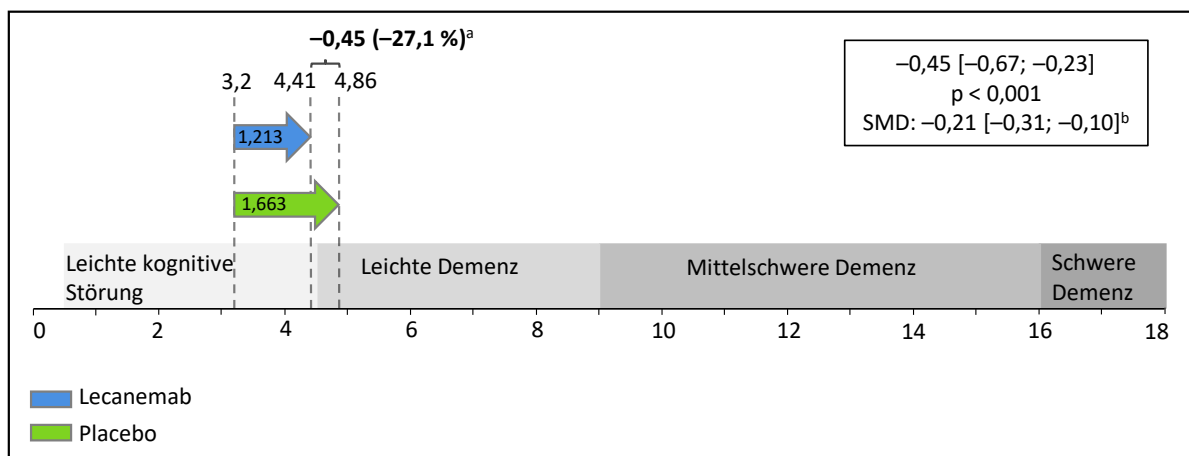
Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidität, stetig – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI (Fragestellung 1 + Fragestellung 2)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab ± AChEI			Placebo ± AChEI			Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
CLARITY AD							
Morbidität							
Symptomatik (CDR-SB) ^{c, d}							
MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Antidementiva zu Studienbeginn ^e (Fragestellung 1)	216	2,6 (1,07)	0,92 (0,12)	217	2,7 (1,09)	1,05 (0,12)	-0,13 [-0,47; 0,20]; 0,434 SMD: -0,07 [-0,26; 0,12]
leichte Alzheimer-Demenz mit bestehender AChEI-Therapie zu Studienbeginn ^e (Fragestellung 2)	103	3,7 (1,29)	1,87 (0,24)	115	3,7 (1,38)	2,61 (0,23)	-0,74 [-1,40; -0,09] 0,026 SMD: -0,30 [-0,57; -0,03] ^f
Gesamt Fragestellung 1 + Fragestellung 2							SMD ^g : -0,15 [-0,30; 0,01]; 0,060
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. MMRM-Auswertung mit Behandlungsgruppe, Region, Visite, Baselinewert, Interaktionen Behandlungsgruppe*Visite und Baselinewert*Visite c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). d. Angaben zu Einzeldomänen liegen nicht vor. e. ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline f. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. g. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; KI: Konfidenzintervall; MCI: leichte kognitive Störung; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

I Anhang E.2 Informative Grafiken zum CDR-SB und seinen Domänen für verschiedene Populationen

Die nachfolgenden Abbildungen veranschaulichen die Ergebnisse zu ergänzend dargestellten stetigen Analysen zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) basierend auf einer Zuordnung zu zugrundeliegenden Schweregraden nach O’Byrant et al. 2010 [41] für die Gesamtpopulation sowie die relevanten Teilpopulationen der Studie CLARITY AD (gemäß Fragestellung 1 und Fragestellung 2). Dabei wird deutlich, dass die öffentlich diskutierten Mittelwertdifferenzen in der Gesamtpopulation und der zulassungskonformen Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (Fragestellung 2) zwar statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Lecanemab zeigen, dass das 95 %-KI der SMD jedoch nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,20$ liegt. Daher lässt sich in beiden Fällen nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Die Abbildungen dienen zudem dazu, zu illustrieren, warum die in der Öffentlichkeit derzeit oft verwendete Beschreibung der Studienergebnisse als eine „Reduktion / Verlangsamung um 27 %“ (Ergebnisse der Gesamtpopulation) kritisch zu diskutieren ist. Diese prozentuale Betrachtungsweise kann irreführend sein, sofern dabei nicht gleichzeitig auch die absoluten Veränderungen auf der Skala betrachtet werden, besonders wenn die Unterschiede in diesen absoluten Veränderungen gering sind [67].

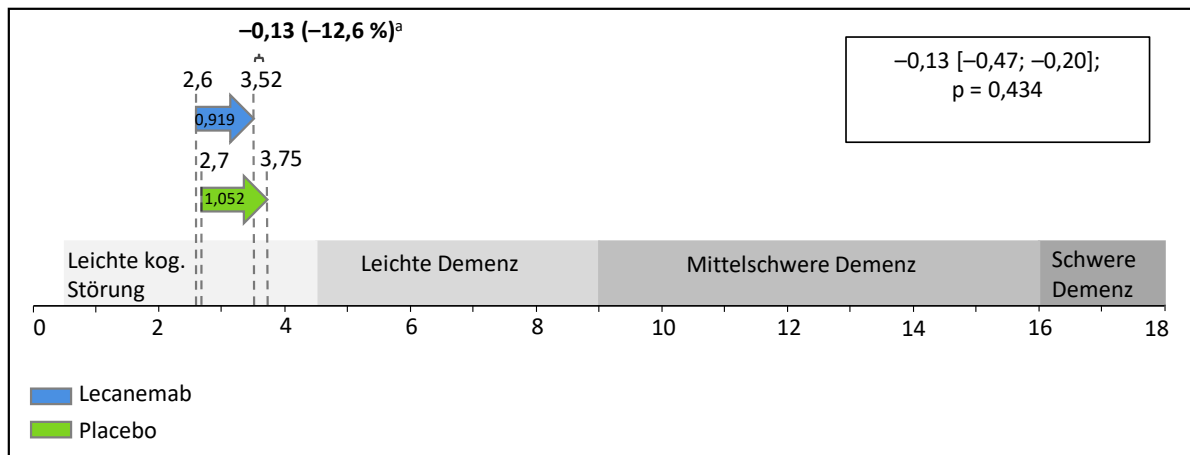


a. Mittelwertsunterschiede zu 18 Monaten in der ITT-FAS+ Population. Die Veränderung im CDR-SB Score im Interventionsarm war um 27,1 % geringer als im Vergleichsarm (berechnet [Veränderung Interventionsarm-Veränderung Vergleichsarm/Veränderung Vergleichsarm]).

b. Da das 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$ liegt lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; ITT-FAS+: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag; KI: Konfidenzintervall; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

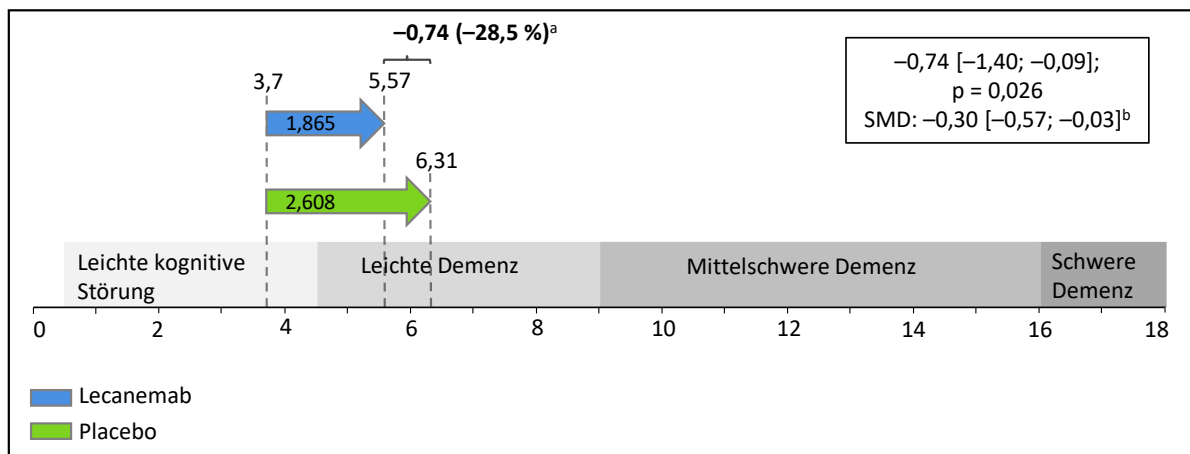
Abbildung 4: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)



a. Mittelwertsunterschiede zu 18 Monaten in der der zulassungskonformen MCI-Population ohne Antidementiva. Die Veränderung im CDR-SB Score im Interventionsarm war um 12,6 % geringer als im Vergleichsarm (berechnet [Veränderung Interventionsarm-Veränderung Vergleichsarm/Veränderung Vergleichsarm]).

ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes

Abbildung 5: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen MCI-Population ohne Antidementiva (Fragestellung 1)



a. Mittelwertsunterschiede zu 18 Monaten in der zulassungskonformen Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie. Die Veränderung im CDR-SB Score im Interventionsarm war um 28,5 % geringer als im Vergleichsarm (berechnet [Veränderung Interventionsarm-Veränderung Vergleichsarm/Veränderung Vergleichsarm]).

b. Da das 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; KI: Konfidenzintervall; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Abbildung 6: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (Fragestellung 2)

Grad der Beeinträchtigung und Punktwert		Keine 0	Fraglich 0,5	Leicht 1	Mäßig 2	Schwer 3
Kognition	Gedächtnis	Kein Gedächtnisverlust oder leichte, nicht ständig auftretende Vergesslichkeit	Beständige leichte Vergesslichkeit; teilweise Erinnerung an Ereignisse; „gutartige“ Vergesslichkeit 	Mäßiger Gedächtnisverlust; auffälliger bei kurz zurückliegenden Ereignissen; Defekt beeinträchtigt Alltagsaktivitäten	Schwerer Gedächtnisverlust; nur sehr gut Gelerntes wird behalten, neue Informationen gehen schnell wieder verloren	Schwerer Gedächtnisverlust; es bleiben nur Fragmente
	Orientierungsvermögen	Vollständig orientiert	Vollständig orientiert, nur leichte Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen 	Mäßige Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; am Untersuchungsort räumlich orientiert; kann woanders Probleme mit der geographischen Orientierung haben	Große Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; normalerweise keine zeitliche Orientierung, oft auch keine räumliche	Ist nur zur eigenen Person orientiert
	Urteilsvermögen und Problemlösung	Löst alltägliche Probleme und bewältigt geschäftliche und finanzielle Angelegenheiten gut; Urteilsvermögen verglichen mit früherer Leistungsfähigkeit gut	Leicht beeinträchtigt beim Lösen von Problemen und beim Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden 	Mäßige Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise erhalten	Stark beeinträchtigt bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise beeinträchtigt	Unfähig, etwas zu beurteilen oder Probleme zu bewältigen
Funktion	Leben in der Gemeinschaft	Normale Leistungsfähigkeit und Selbstständigkeit bei der Arbeit, beim Einkaufen, in ehrenamtlichen Tätigkeiten und bei Aktivitäten mit anderen 	Leichte Beeinträchtigung dieser Aktivitäten	Kann bei diesen Aktivitäten nicht selbständig etwas leisten, auch wenn er diese zum Teil noch ausübt; erscheint bei flüchtiger Betrachtung normal	Gibt nicht vor, außerhalb von zu Hause selbständig leistungsfähig zu sein Erscheint nach aussen gesund genug, um ihn/sie zu Anlässen außerhalb von zu Hause mitzunehmen	Erscheint nach aussen zu krank, um ihn/sie zu Anlässen außerhalb von zu Hause mitzunehmen
	Haushalt und Hobbys	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind gut erhalten 	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind leicht beeinträchtigt	Leichte aber eindeutige Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit zu Hause; schwierigere Aufgaben werden nicht mehr ausgeführt; kompliziertere Hobbys und Interessen werden aufgegeben	Nur einfache Aufgaben werden aufrechterhalten; stark eingeschränkte Interessen, schlecht aufrechterhalten	Keine nennenswerte Leistungsfähigkeit zu Hause
	Körperpflege	Vollständig in der Lage, sich um sich selbst zu kümmern 		Muss aufgefordert werden	Benötigt Hilfe beim Anziehen, bei der Körperpflege, bei der Aufbewahrung persönlicher Gegenstände	Benötigt viel Hilfe bei der Körperpflege; häufig inkontinent
Legende		 Mittelwert im Lecanemab-Arm zu Woche 0 und zu Woche 79  Mittelwert im Placebo-Arm zu Woche 0 und zu Woche 79				

Abbildung 7: Veränderung in den Domänen des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 der MCI-Population ohne Antidementiva (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)

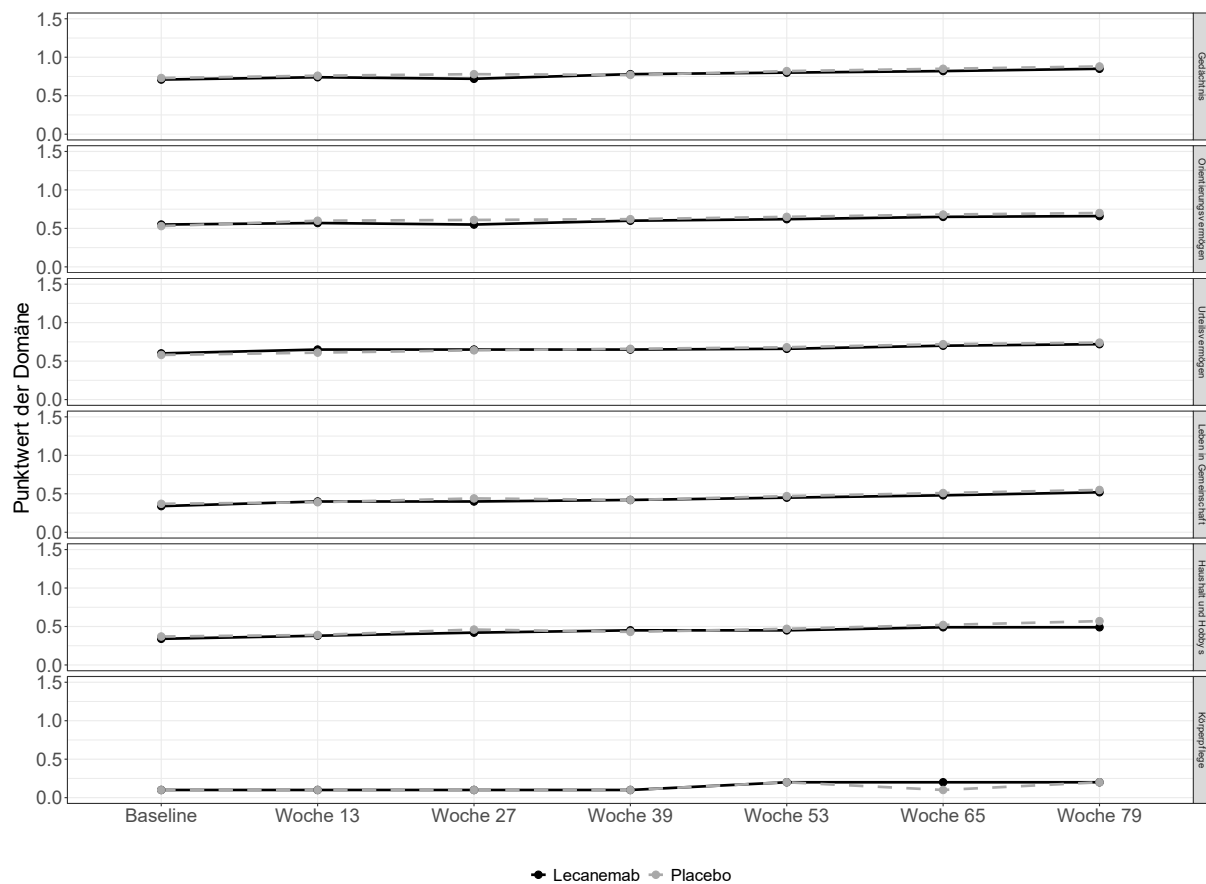


Abbildung 8: Veränderung in den Domänen des CDR-SB im zeitlichen Verlauf von Baseline zu Monat 18 in der MCI-Population ohne Antidementiva (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) (Darstellung jeweils eines Ausschnitts der gesamten Skalenspannweite 0 bis 3 pro Kategorie)

Grad der Beeinträchtigung und Punktwert		Keine 0	Fraglich 0,5	Leicht 1	Mäßig 2	Schwer 3
Kognition	Gedächtnis	Kein Gedächtnisverlust oder leichte, nicht ständig auftretende Vergesslichkeit	Beständige leichte Vergesslichkeit; teilweise Erinnerung an Ereignisse; „gutartige“ Vergesslichkeit	Mäßiger Gedächtnisverlust; auffälliger bei kurz zurückliegenden Ereignissen; Defekt beeinträchtigt Alltagsaktivitäten	Schwerer Gedächtnisverlust; nur sehr gut Gelerntes wird behalten, neue Informationen gehen schnell wieder verloren	Schwerer Gedächtnisverlust; es bleiben nur Fragmente
	Orientierungsvermögen	Vollständig orientiert	Vollständig orientiert, nur leichte Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen	Mäßige Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; am Untersuchungsort räumlich orientiert; kann woanders Probleme mit der geographischen Orientierung haben	Große Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; normalerweise keine zeitliche Orientierung, oft auch keine räumliche	Ist nur zur eigenen Person orientiert
	Urteilsvermögen und Problemlösung	Löst alltägliche Probleme und bewältigt geschäftliche und finanzielle Angelegenheiten gut; Urteilsvermögen verglichen mit früherer Leistungsfähigkeit gut	Leicht beeinträchtigt beim Lösen von Problemen und beim Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden	Mäßige Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise erhalten	Stark beeinträchtigt bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise beeinträchtigt	Unfähig, etwas zu beurteilen oder Probleme zu bewältigen
Funktion	Leben in der Gemeinschaft	Normale Leistungsfähigkeit und Selbständigkeit bei der Arbeit, beim Einkaufen, in ehrenamtlichen Tätigkeiten und bei Aktivitäten mit anderen	Leichte Beeinträchtigung dieser Aktivitäten	Kann bei diesen Aktivitäten nicht selbständig etwas leisten, auch wenn er diese zum Teil noch ausübt; erscheint bei flüchtiger Betrachtung normal	Gibt nicht vor, außerhalb von zu Hause selbständig leistungsfähig zu sein	
	Haushalt und Hobbys	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind gut erhalten	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind leicht beeinträchtigt	Leichte aber eindeutige Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit zu Hause; schwierigere Aufgaben werden nicht mehr ausgeführt; kompliziertere Hobbys und Interessen werden aufgegeben	Nur einfache Aufgaben werden aufrechterhalten; stark eingeschränkte Interessen, schlecht aufrechterhalten	Keine nennenswerte Leistungsfähigkeit zu Hause
	Körperpflege	Vollständig in der Lage, sich um sich selbst zu kümmern		Muss aufgefordert werden	Benötigt Hilfe beim Anziehen, bei der Körperpflege, bei der Aufbewahrung persönlicher Gegenstände	Benötigt viel Hilfe bei der Körperpflege; häufig inkontinent
Legende		 Mittelwert im Lecanemab-Arm zu Woche 0 und zu Woche 79  Mittelwert im Placebo-Arm zu Woche 0 und zu Woche 79				

Abbildung 9: Veränderung der Domänen des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)

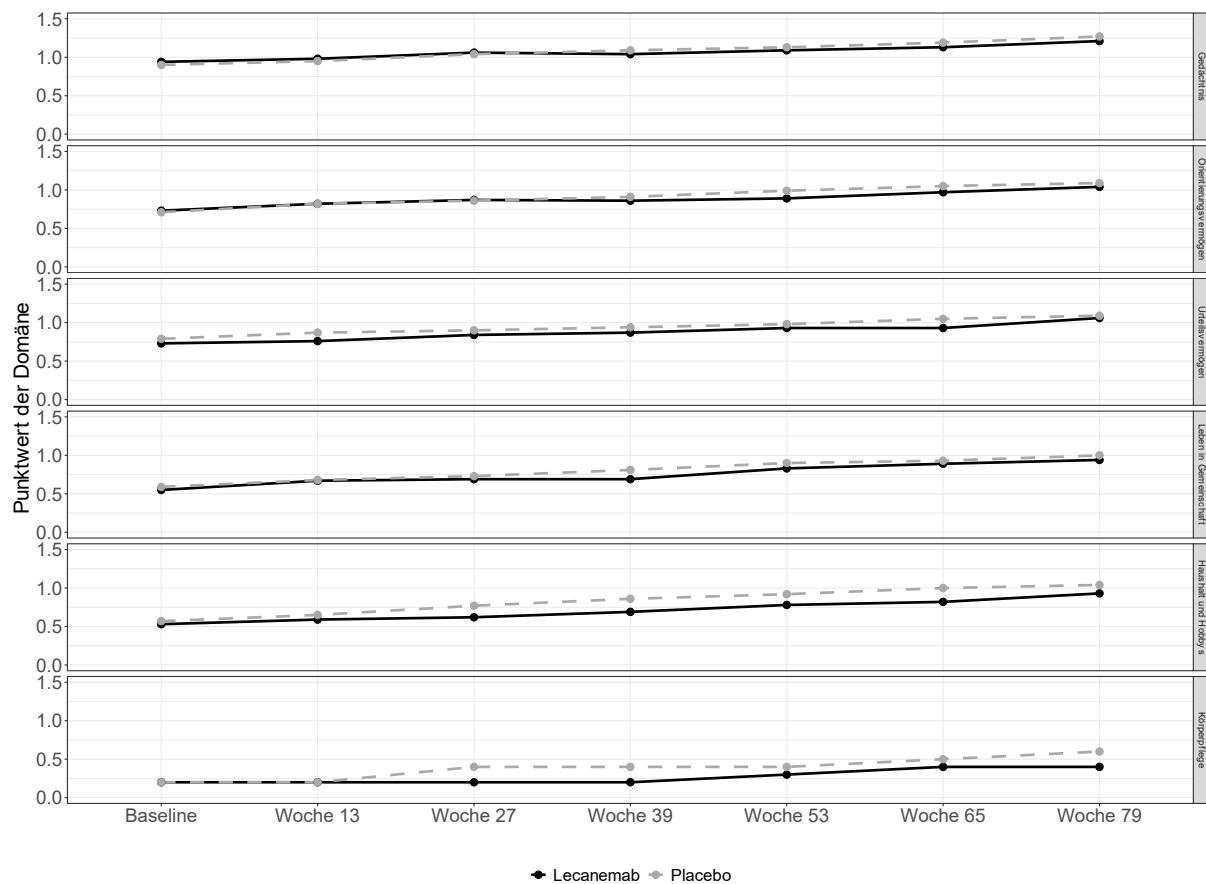


Abbildung 10: Veränderung in den Domänen des CDR-SB im zeitlichen Verlauf von Baseline zu Monat 18 in der Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) (Darstellung jeweils eines Ausschnitts der gesamten Skalenspannweite 0 bis 3 pro Kategorie)

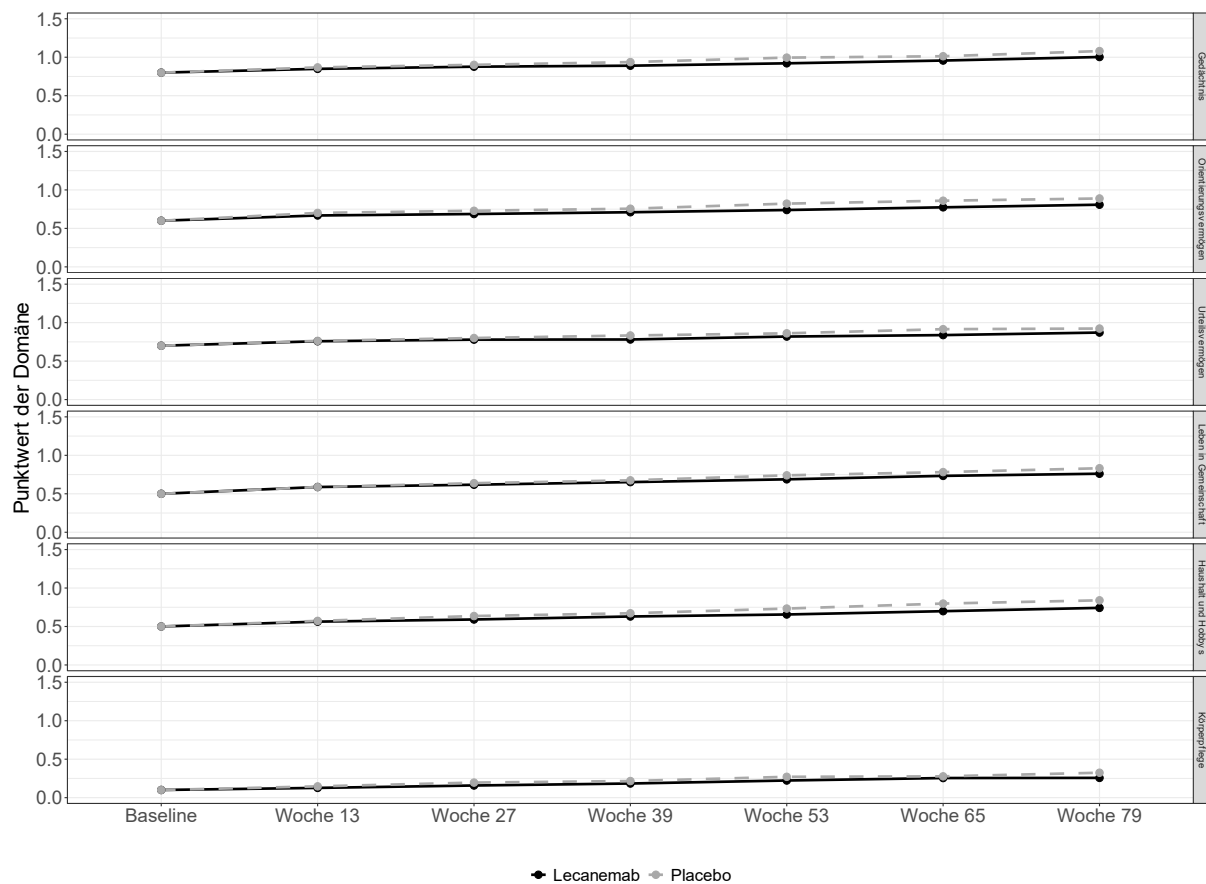


Abbildung 11: Veränderung in den Domänen des CDR-SB im zeitlichen Verlauf von Baseline zu Monat 18 in der Gesamtpopulation (ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben)
(Darstellung jeweils eines Ausschnitts der gesamten Skalenspannweite 0 bis 3 pro Kategorie)

Mögliche fiktive Daten einer Patientin oder eines Patienten, die bzw. der das 15 % Responsekriterium erfüllt:

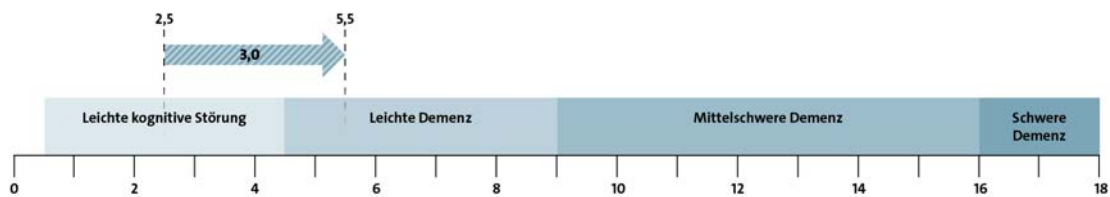


Abbildung 12: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 für eine fiktive Patientin bzw. fiktiven Patienten, der sich um mindestens 3 Punkte verschlechtert

Grad der Beeinträchtigung und Punktwert	Keine 0	Fraglich 0,5	Leicht 1	Mäßig 2	Schwer 3
Kognition	Gedächtnis Kein Gedächtnisverlust oder leichte, nicht ständig auftretende Vergesslichkeit	Beständige leichte Vergesslichkeit; teilweise Erinnerung an Ereignisse; „gutartige“ Vergesslichkeit	Mäßiger Gedächtnisverlust; auffälliger bei kurz zurückliegenden Ereignissen; Defekt beeinträchtigt Alltagsaktivitäten	Schwerer Gedächtnisverlust; nur sehr gut Gelerntes wird behalten, neue Informationen gehen schnell wieder verloren	Schwerer Gedächtnisverlust; es bleiben nur Fragmente
		0,5 → 1			
		Vollständig orientiert	Mäßige Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; am Untersuchungsort räumlich orientiert; kann woanders Probleme mit der geographischen Orientierung haben	Große Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; normalerweise keine zeitliche Orientierung, oft auch keine räumliche	Ist nur zur eigenen Person orientiert
Funktion	Urteilsvermögen und Problemlösung Löst alltägliche Probleme und bewältigt geschäftliche und finanzielle Angelegenheiten gut; Urteilsvermögen verglichen mit früherer Leistungsfähigkeit gut	Leicht beeinträchtigt beim Lösen von Problemen und beim Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden	Mäßige Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise erhalten	Stark beeinträchtigt bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise beeinträchtigt	Unfähig, etwas zu beurteilen oder Probleme zu bewältigen
		0,5 → 1			
		Vollständig orientiert	Mäßige Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; am Untersuchungsort räumlich orientiert; kann woanders Probleme mit der geographischen Orientierung haben	Große Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; normalerweise keine zeitliche Orientierung, oft auch keine räumliche	Ist nur zur eigenen Person orientiert
Funktion	Leben in der Gemeinschaft Normale Leistungsfähigkeit und Selbständigkeit bei der Arbeit, beim Einkaufen, in ehrenamtlichen Tätigkeiten und bei Aktivitäten mit anderen	Leichte Beeinträchtigung dieser Aktivitäten	Kann bei diesen Aktivitäten nicht selbständig etwas leisten, auch wenn er diese zum Teil noch ausübt; erscheint bei flüchtiger Betrachtung normal	Gibt nicht vor, außerhalb von zu Hause selbständig leistungsfähig zu sein	
		0,5 → 1			
		Erscheint nach aussen gesund genug, um ihn/sie zu Anlässen außerhalb von zu Hause mitzunehmen	Erscheint nach aussen zu krank, um ihn/sie zu Anlässen außerhalb von zu Hause mitzunehmen		
Funktion	Haushalt und Hobbys Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind gut erhalten	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind leicht beeinträchtigt	Leichte aber eindeutige Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit zu Hause; schwierigere Aufgaben werden nicht mehr ausgeführt; kompliziertere Hobbys und Interessen werden aufgegeben	Nur einfache Aufgaben werden aufrechterhalten; stark eingeschränkte Interessen, schlecht aufrechterhalten	Keine nennenswerte Leistungsfähigkeit zu Hause
		0,5 → 0,5			
Funktion	Körperpflege Vollständig in der Lage, sich um sich selbst zu kümmern	Muss aufgefordert werden	Benötigt Hilfe beim Anziehen, bei der Körperpflege, bei der Aufbewahrung persönlicher Gegenstände	Benötigt viel Hilfe bei der Körperpflege; häufig inkontinent	
		0 → 0			

Legende: Werte eines fiktiven Patienten zu Woche 0 und zu Woche 79

Abbildung 13: mögliche Veränderung der Domänen des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 für eine fiktive Patientin bzw. fiktiven Patienten, der sich um mindestens 3 Punkte verschlechtert

I Anhang F Forest Plots zu ergänzenden Analysen zu verschiedenen Endpunkten für verschiedene Populationen

Die nachfolgenden Forest Plots veranschaulichen die vorliegenden Ergebnisse für verschiedene Populationen der Studie CLARITY AD, darunter auch die relevanten Teilpopulationen (gemäß Fragestellung 1 und Fragestellung 2). Dabei wird deutlich, dass sich nur beim Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die relevanten Teilpopulationen mit einer Behandlung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (Fragestellung 1 und 2, einzeln sowie gepoolt) zeigen.

In der Gesamtbetrachtung der Forest Plots zu Endpunkten der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich jedoch ein auffälliges Muster bei der Betrachtung der Gesamtpopulation und der MCI klassifizierten Patientinnen und Patienten, welches im Folgenden beschrieben wird:

Für den CDR-SB (siehe Abbildung 14) sowie den EQ-5D VAS (siehe Abbildung 16) zeigt sich, dass eine Subpopulation innerhalb der Zulassungspopulation (jeweils Zeile 4 im Forest Plot, „nicht zVT-konform“), welche nicht gemäß den Fragestellungen des G-BA behandelt wurde, maßgeblich für den positiven, signifikanten Effekt von Lecanemab in der Zulassungspopulation bzw. der Gesamtpopulation ist. Die positiven Effekte in dieser nicht zVT-konform behandelten Subpopulation kommen dabei maßgeblich durch einen im Vergleich zur zVT-konformen Subpopulation höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung im Kontrollarm (siehe z. B. 64/332 [19 %] zVT-konform vs. 69/276 [25 %] nicht zVT-konform für den CDR-SB) zustande. Der etwas geringere Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung im Interventionsarm (siehe z. B. 50/319 [16 %] zVT-konform vs. 35/257 [14 %] nicht zVT-konform für den CDR-SB) trägt auch dazu bei. Für die Endpunkte Kognition (ADAS-Cog14) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD) ist dieses Muster nicht zu erkennen (siehe Abbildung 15 und Abbildung 17).

Es wird bei in der Studie mit MCI klassifizierten Patientinnen und Patienten für alle Morbiditäts-Endpunkte (siehe z. B. Abbildung 14, 2. Block im Forest Plot) deutlich, dass auch hier eine Subpopulation, welche zulassungskonform aber nicht zVT-konform behandelt wurde (Begleitbehandlung mit AChEI bzw. Memantin) offenbar maßgeblich für die positiven, teilweise signifikanten Effekte von Lecanemab in der gesamten MCI-Population ist. Ergebnisse und Charakteristika für diese Subpopulation liegen nicht vor (siehe dazu nachfolgender Textabschnitt). Es ist unklar, ob diese Subpopulation in der Versorgung abgrenzbar ist und eine Relevanz für den deutschen Versorgungskontext hat (siehe Kapitel I 2).

Anders als bei MCI zeigt sich bei den verschiedenen leichten Alzheimer-Demenz-Populationen kein deutliches Muster über die Morbiditäts-Endpunkte hinweg. Bei den Endpunkten Kognition (ADAS-Cog14) und Abbruch wegen UE deuten sich für die Subpopulation der unbehandelten leichten Alzheimer-Demenz-Patientinnen und Patienten (3. Block, Zeile 4 im Forest Plot, „nicht zVT-konform [unbehandelt]“) Effekte zum Nachteil von Lecanemab an (siehe Abbildung 15 und Abbildung 18). Ergebnisse und Charakteristika für diese Subpopulation liegen nicht vor (siehe dazu nachfolgender Textabschnitt), zur Relevanz für den deutschen Versorgungskontext siehe Kapitel I 2. Insbesondere ist bisher unklar, ob die Patientinnen und Patienten in der Studie CLARITY AD aus einem nachvollziehbaren Grund oder nur aus Verfügbarkeitsgründen nicht behandelt wurden.

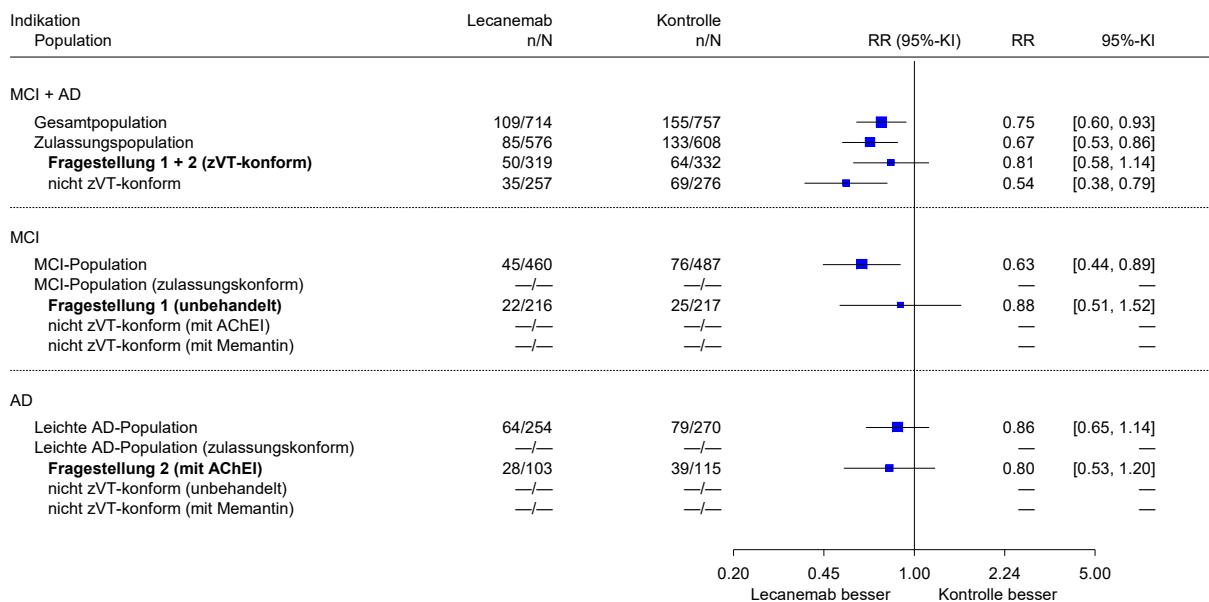
Fehlende Angaben für zulassungskonforme Populationen

Wie bereits in Abschnitt I 3.2.2.1 beschrieben, liegen im Dossier für die relevanten Teilpopulationen nur unvollständige Angaben vor. Die Ergebnisse für weitere zulassungskonforme Populationen liegen nur im Rahmen von Subgruppenanalysen vor. Für die Lecanemab-Zulassungspopulation, die zulassungskonforme MCI-Population sowie die zulassungskonforme leichte Alzheimer-Demenz-Population (jeweils ohne Berücksichtigung der Begleittherapie) sind folgende Informationen zur Klärung der oben aufgeworfenen, offenen Fragen bezüglich der Datenlage notwendig:

- Angaben zu Charakteristika für die jeweiligen Population
- Angaben zum Studienverlauf (Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten)
- Angaben zu Beobachtungsdauern und Rückläufe der Fragebogen der patientenberichteten Endpunkte
- Vorlage fehlender Ergebnisse für alle in den Forest Plots ohne Ergebnisse aufgeführten Populationen (insgesamt 6 Populationen)
- Subgruppenanalysen

Für den CDR-SB fehlen darüber hinaus für die relevanten Teilpopulationen, aber auch für die anderen vom pU vorgelegten Populationen, Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten jeweils in den einzelnen Kategorien der jeweiligen Domänen zu Baseline sowie im Studienverlauf. Diese sind notwendig, um die Änderungen im CDR-SB Gesamtscore besser einordnen zu können.

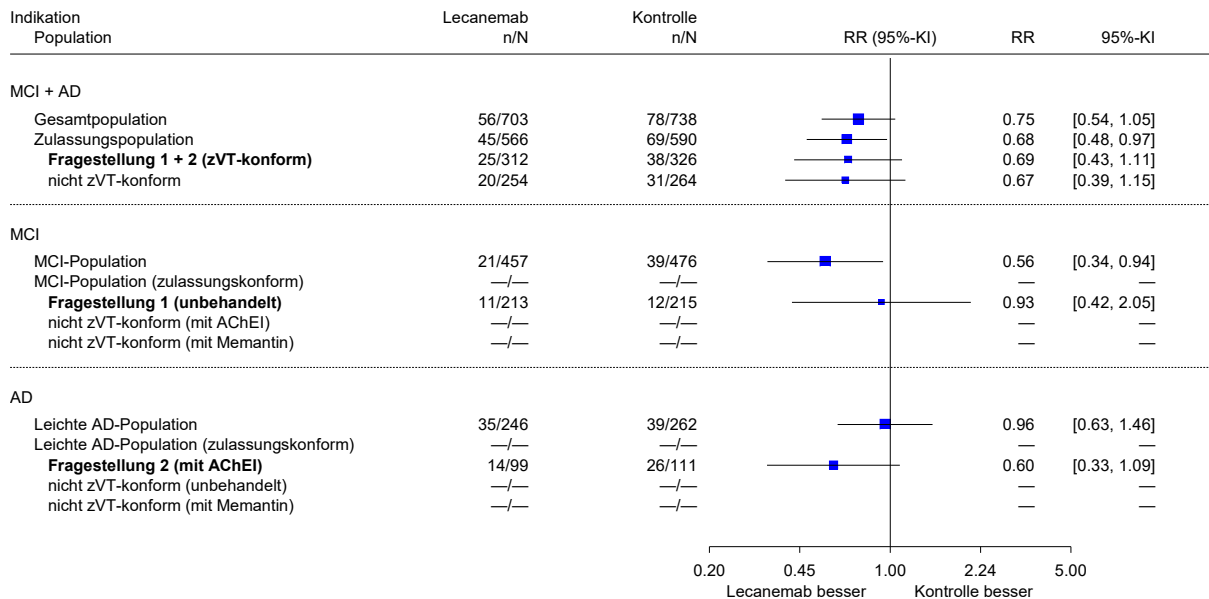
Studie CLARITY AD
CDR-SB Responder



AD: leichte Alzheimer-Demenz; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie
Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation. Die Ergebnisse für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

Abbildung 14: Forest Plots zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) – Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD

Studie CLARITY AD
ADAS-Cog14 Responder

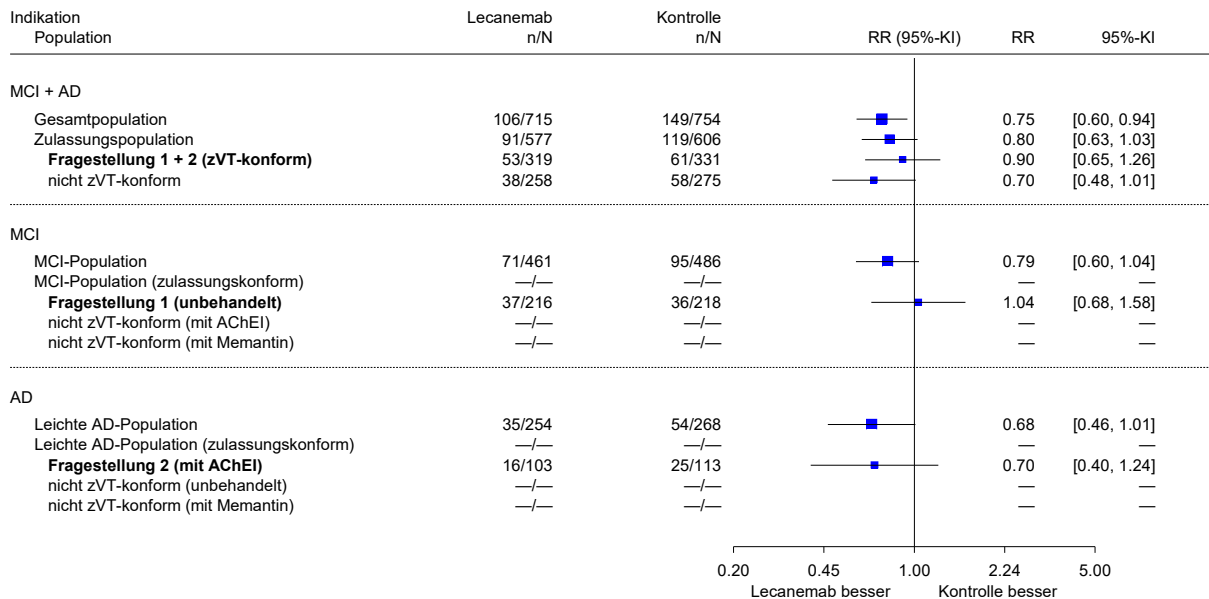


AD: leichte Alzheimer-Demenz; ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation. Die Ergebnisse für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

Abbildung 15: Forest Plots zum Endpunkt Kognition (ADAS-Cog14) – Verschlechterung um $\geq 13,5$ Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD

Studie CLARITY AD
EQ-5D VAS Responder

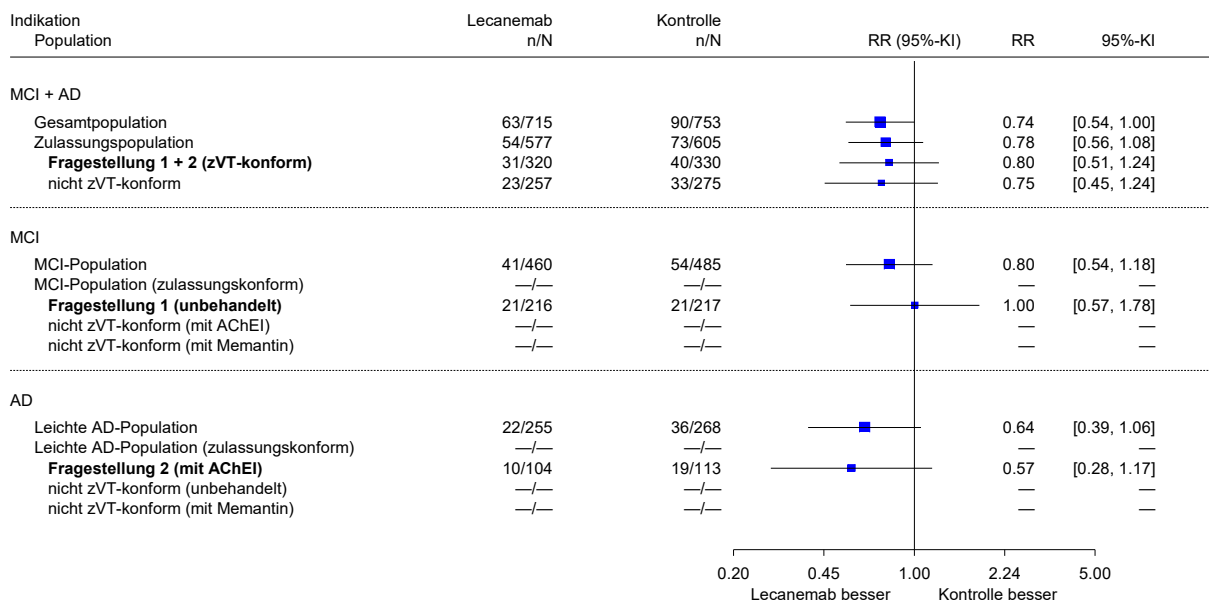


AD: leichte Alzheimer-Demenz; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation. Die Ergebnisse für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

Abbildung 16: Forest Plots zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Verschlechterung um ≥ 15 Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD

Studie CLARITY AD
QOL-AD Responder

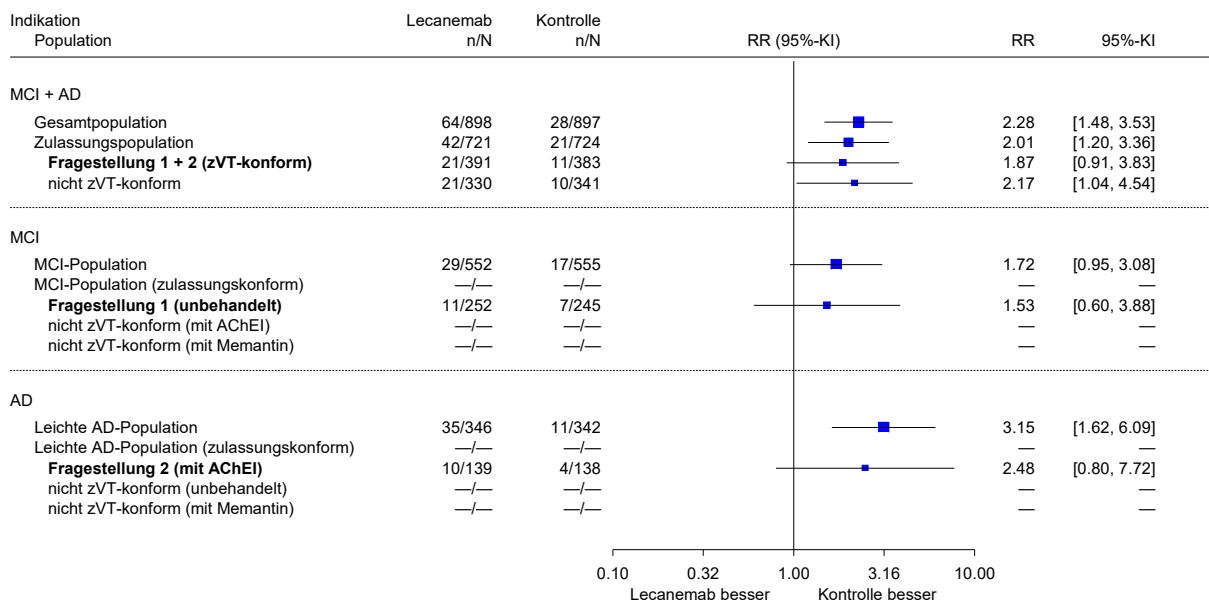


AD: leichte Alzheimer-Demenz; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation. Die Ergebnisse für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

Abbildung 17: Forest Plots zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD) – Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD

Studie CLARITY AD
Abbruch wegen UEs

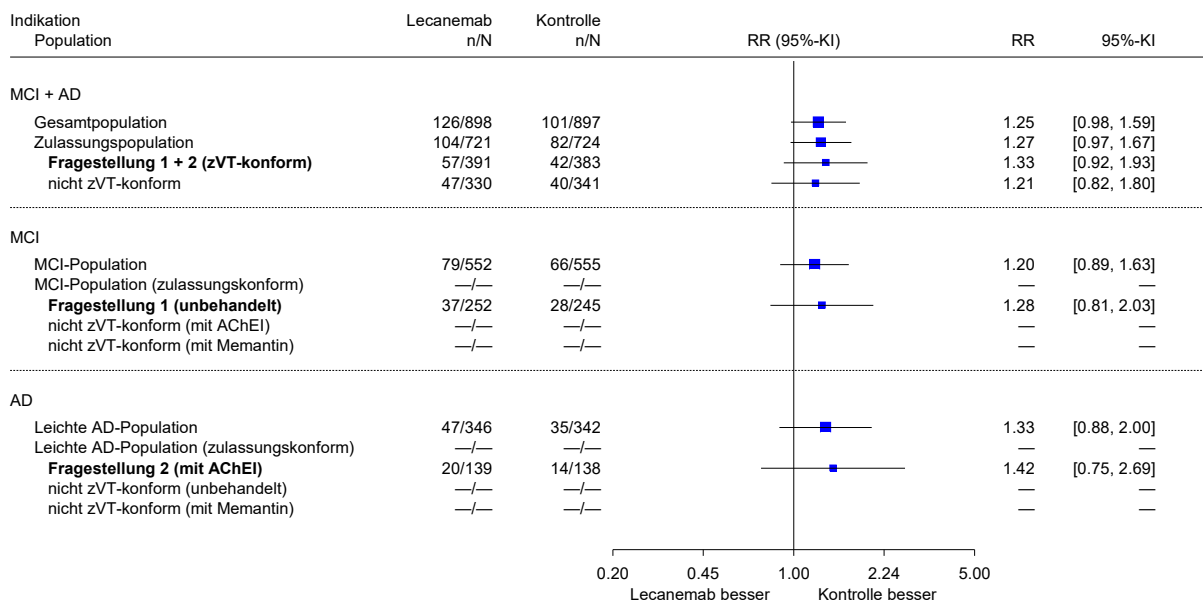


AD: leichte Alzheimer-Demenz; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation. Die Ergebnisse für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

Abbildung 18: Forest Plots zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie CLARITY AD

Studie CLARITY AD
SUEs

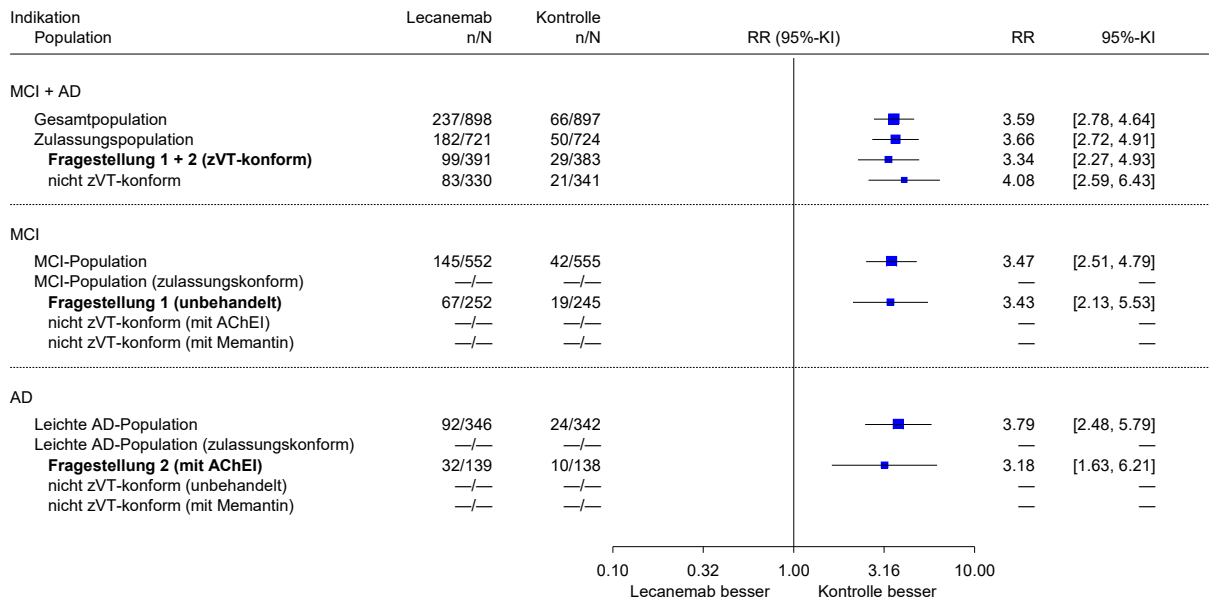


AD: leichte Alzheimer-Demenz; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation. Die Ergebnisse für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

Abbildung 19: Forest Plots zum Endpunkt SUEs in der Studie CLARITY AD

Studie CLARITY AD
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion



AD: leichte Alzheimer-Demenz; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation. Die Ergebnisse für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

Abbildung 20: Forest Plots zum Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UE) in der Studie CLARITY AD

I Anhang G Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu symptomatischen ARIA in verschiedenen Populationen

Tabelle 29: Ergebnisse (symptomatische ARIA-Ereignisse, dichotom, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI, (Patientinnen und Patientinnen mit MCI und leichter Alzheimer-Demenz)

Studie Patientenpopulation Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab ± AChEI		Placebo ± AChEI		Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
CLARITY AD					
Patientinnen und Patientinnen mit MCI oder leichter Alzheimer-Demenz^a					
Nebenwirkungen					
symptomatische ARIA		k. A.		k. A.	k. A.
symptomatische ARIA-E	757 ^b	12 (1,6) ^b	764 ^b	0 (0) ^b	25,23 [1,50; 425,38]; < 0,001 ^b
symptomatische ARIA-H	757 ^b	8 (1,1) ^b	764 ^b	1 (0,1) ^b	8,07 [1,01; 64,40]; 0,019 ^b
Patientinnen und Patienten mit MCI ohne symptomatische Behandlung zu Studienbeginn^c					
Nebenwirkungen					
schwerwiegende ARIA		k. A.		k. A.	k. A.
schwerwiegende ARIA-E	316	5 (1,6)	308	0 (0)	10,72 [0,60; 193,09]; 0,028 ^b
schwerwiegende ARIA-H	316	1 (0,3)	308	1 (0,3)	0,97 [0,06; 15,51]; > 0,999 ^b
Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie zu Studienbeginn^c					
Nebenwirkungen					
schwerwiegende ARIA		k. A.		k. A.	k. A.
schwerwiegende ARIA-E	167	1 (0,6)	174	0	3,13 [0,13; 76,18]; 0,367 ^b
schwerwiegende ARIA-H	167	2 (1,2)	174	0 (0)	5,21 [0,25; 107,69]; 0,158 ^b
a. Zulassungspopulation Lecanemab jedoch ohne Berücksichtigung der Verwendung von Antikoagulanzen b. eigene Berechnung. c. ohne Berücksichtigung des ApoEε4-Trägerstatus und der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie-Oedem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung; KI: Konfidenzintervall; MCI: leichte kognitive Störung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

I Anhang H Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen sollen für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt werden:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs soll eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs) erfolgen, die zum Abbruch geführt haben. Für die relevanten Teilpopulationen liegen diese Angaben jedoch nicht vollständig vor.

Es liegen für die häufigen UEs und SUEs nur Ergebnisse nach SOC und PT vor, zu denen in den relevanten Teilpopulationen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Armen auftraten. Es ist unklar, ob gegebenenfalls weitere SOCs und PTs die oben benannten Kriterien erfüllten.

I Anhang H.1 Fragestellung 1

Tabelle 30: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lecanemab N = 252	Placebo N = 245
CLARITY AD		
Gesamtrate UEs	226 (89,7)	208 (84,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	110 (43,7)	71 (29,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	66 (26,2)	17 (6,9)
Erkrankungen des Nervensystems	114 (45,2)	76 (31,0)
amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung	28 (11,1)	14 (5,7)
amyloidbedingte Anomalie-Oedem / Effusion bei der Bildgebung	28 (11,1)	3 (1,2)
Kopfschmerzen	33 (13,1)	17 (6,9)
Psychiatrische Erkrankungen	k. A.	k. A.
Depression	4 (1,6)	11 (4,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Es liegen nur Ergebnisse nach SOC und PT vor, zu denen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit MCI ohne Antidementiva zu Studienbeginn (ohne Berücksichtigung des ApoE ϵ4-Träger Status und der Verwendung von Antikoagulanzen) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Armen auftraten. Es ist unklar, ob weitere SOC's und PT's das Kriterium ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm erfüllten. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen k. A.: keine Angabe; MCI: leichte kognitive Störung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 31: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lecanemab N = 252	Placebo N = 245
CLARITY AD		
Gesamtrate SUEs	37 (14,7)	28 (11,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Es liegen nur Ergebnisse nach SOC und PT für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit MCI ohne Antidementiva zu Studienbeginn (ohne Berücksichtigung des ApoE $\epsilon 4$-Träger Status und der Verwendung von Antikoagulanzen) vor. Es liegen keine Angaben nach SOC und PT für die bewertungsrelevante Teilpopulation vor. MCI: leichte kognitive Störung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 32: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lecanemab N = 252	Placebo N = 245
CLARITY AD		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	11 (4,4)	7 (2,9)
a. Es liegen keine Angaben nach SOC und PT für die Abbrüche wegen UEs für die bewertungsrelevante Teilpopulation vor. MCI: leichte kognitive Störung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang H.2 Fragestellung 2

Tabelle 33: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lecanemab + AChEI N = 139	Placebo + AChEI N = 138
CLARITY AD		
Gesamtrate UEs	127 (91,4)	112 (81,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	56 (40,3)	30 (21,7)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	32 (23,0)	10 (7,2)
Infektionen und parasitären Erkrankungen	k. A.	k. A.
Harnwegsinfektion	5 (3,6)	17 (12,3)
Erkrankungen des Nervensystems	k. A.	k. A.
amyloidbedingte Anomalie-Oedem / Effusion bei der Bildgebung	14 (10,1)	2 (1,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Es liegen nur Ergebnisse nach SOC und PT vor, zu denen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und mit bestehender AChEI-Therapie zu Studienbeginn (ohne Berücksichtigung des ApoE ϵ4-Träger Status und der Verwendung von Antikoagulanzen) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Armen auftraten. Es ist unklar, ob weitere SOCs und PTs das Kriterium ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm erfüllten. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 34: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lecanemab + AChEI N = 139	Placebo + AChEI N = 138
SOC		
PT		
CLARITY AD		
Gesamtrate SUEs	20 (14,4)	14 (10,1)
a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Es liegen nur Ergebnisse nach SOC und PT für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und bestehender AChEI-Therapie zu Studienbeginn (ohne Berücksichtigung des ApoE $\epsilon 4$-Träger Status und der Verwendung von Antikoagulanzen) vor. Es liegen keine Angaben nach SOC und PT für die bewertungsrelevante Teilpopulation vor. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 35: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lecanemab + AChEI N = 139	Placebo + AChEI N = 138
SOC^a		
PT^a		
CLARITY AD		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	10 (7,2)	4 (2,9)
a. Es liegen keine Angaben nach SOC und PT für die Abbrüche wegen UEs für die bewertungsrelevante Teilpopulation vor. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang I Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Alle in diesem Abschnitt genannten Informationen entstammen, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation zu Lecanemab (LEQEMBI) mit Stand Juni 2025.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Krankheit und Möglichkeiten zur zeitnahen Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) haben. Lecanemab-Infusionen sollten von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, dass in der Überwachung auf infusionsbedingte Reaktionen sowie in deren Erkennung und Behandlung geschult ist.

Mit Lecanemab behandelte Patienten müssen die Patientenkarte erhalten und über die Risiken von Lecanemab informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

ApoE ε4-Test

Der ApoE-Genotyp muss mithilfe eines CE-gekennzeichneten in-vitro-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck bestimmt werden. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Der Test auf den ApoE ε4-Status muss vor Einleitung der Behandlung mit Lecanemab durchgeführt werden, um eine Informationsgrundlage bezüglich des Risikos für das Auftreten von ARIA zu schaffen (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1 der Fachinformation). Vor dem Test sind die Patienten gemäß nationalen oder lokalen Richtlinien angemessen zu beraten und eine entsprechende Einwilligung ist einzuholen, sofern zutreffend.

Dosierung und Behandlungsdauer

Die empfohlene Lecanemab-Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion (i. v.) einmal alle 2 Wochen.

Die Behandlung mit Lecanemab sollte abgebrochen werden, sobald bei dem Patienten eine Progression zu einer mittelschweren Alzheimer-Krankheit stattgefunden hat.

Während der Behandlung mit Lecanemab sollten etwa alle 6 Monate eine Überprüfung der kognitiven Funktion und eine Beurteilung der klinischen Symptome durchgeführt werden. Die Überprüfung der Kognition und die Progression der Symptome sollten herangezogen werden, um zu beurteilen, ob beim Patienten eine Progression zur mittelschweren Alzheimer-Demenz stattgefunden hat und/oder ob der klinische Verlauf anderweitig nahelegt, dass Lecanemab bei dem Patienten keine Wirksamkeit gezeigt hat, und so als Grundlage für die Entscheidung dienen, ob die Behandlung mit Lecanemab abgebrochen werden soll.

Überwachung auf Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)

Lecanemab kann ARIA verursachen, gekennzeichnet als ARIA mit Ödem (ARIA-E), welche sich in der MRT als Hirnödemen oder Flüssigkeitsansammlungen im Bereich der Sulci darstellen, und ARIA mit Hämosiderinablagerung (ARIA-H), was Mikroblutungen und superfizielle Siderose umfasst. Zusätzlich zu ARIA sind bei mit Lecanemab behandelten Patienten intrazerebrale Blutungen mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm aufgetreten.

Vor Einleitung der Behandlung mit Lecanemab ist eine aktuelle (nicht älter als 6 Monate) Baseline-Gehirn-MRT einzuholen, um eine Beurteilung im Hinblick auf vorbestehende ARIA vorzunehmen. Ferner ist vor der 5., 7. und 14. Infusion jeweils eine MRT durchzuführen. Wenn bei einem Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten, sollte eine klinische Beurteilung, einschließlich MRT, erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Empfehlungen für Unterbrechungen der Dosisgabe oder Behandlungsabbrüche bei Patienten mit ARIA

ARIA-E

In asymptomatischen, radiologisch leichten Fällen von ARIA-E kann die Dosisgabe fortgesetzt werden. Bei symptomatisch oder radiologisch moderaten oder schweren ARIA-E ist die Dosisgabe zu unterbrechen. 2 bis 4 Monate nach der initialen Feststellung sollte eine Folge-MRT durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob eine Rückbildung stattgefunden hat. Sobald in der MRT eine Rückbildung der radiologischen Veränderungen nachweisbar ist und eventuell vorhandene Symptome abgeklungen sind, sollte die Wiederaufnahme der Dosisgabe nach klinischem Ermessen erfolgen. Siehe Abbildung 1-3 für den radiologischen Schweregrad gemäß MRT (siehe Abschnitt 4.4 der

Fachinformation). Die Entscheidung, ob die Dosisgabe bei Patienten mit wiederauftretenden ARIA-E fortgesetzt werden soll, ist nach klinischem Ermessen zu treffen. Nach dem zweiten Auftreten einer symptomatischen oder radiologisch moderater oder schwerer ARIA-E ist die Behandlung mit Lecanemab abzubrechen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

ARIA-H

In asymptomatischen, radiologisch leichten Fällen von ARIA-H kann die Dosisgabe fortgesetzt werden. Bei symptomatisch leichten oder moderaten oder radiologisch moderaten ARIA-H ist die Dosisgabe zu unterbrechen. 2 bis 4 Monate nach der initialen Feststellung sollte eine Folge-MRT durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob eine Stabilisierung stattgefunden hat. Sobald in der MRT eine radiologische Stabilisierung zu sehen ist und eventuell vorhandene Symptome abklingen, sollte die Wiederaufnahme der Dosisgabe nach klinischem Ermessen erfolgen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Im Falle radiologisch oder symptomatisch schwerer ARIA-H ist die Behandlung mit Lecanemab dauerhaft abzubrechen. Siehe Abbildung 1-3 für den radiologischen Schweregrad gemäß MRT (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Intrazerebrale Blutung

Wenn eine intrazerebrale Blutung mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm auftritt, ist Lecanemab dauerhaft abzusetzen.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine Infusion versäumt wird, sollte die nächste Dosis schnellstmöglich verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Lecanemab bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Lecanemab ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt. Lecanemab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde einmal alle 2 Wochen verabreicht. Bei der ersten Infusion ist der Patient nach Abschluss der Infusion etwa 2,5 Stunden lang auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Lecanemab wird vor der intravenösen Infusion verdünnt. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parenterale Arzneimittel sind vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu kontrollieren. Wenn Partikel oder Verfärbungen festgestellt werden, ist das Arzneimittel zu entsorgen.

Zubereitung der Infusionslösung

Berechnen Sie die Dosis, das erforderliche Gesamtvolumen an Lecanemab-Lösung und die erforderliche Anzahl der Durchstechflaschen basierend auf dem tatsächlichen Körpergewicht des Patienten. Jede Durchstechflasche enthält eine Lecanemab-Konzentration von 100 mg/ml.

Entnehmen Sie das erforderliche Lecanemab-Volumen aus der/den Durchstechflasche(n) und geben Sie es zu 250 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung hinzu. Drehen Sie den Infusionsbeutel mit der verdünnten Lecanemab-Lösung vorsichtig um, um den Inhalt vollständig zu mischen. Nicht schütteln.

Es wurde bestätigt, dass Infusionsbeutel, die mit Polypropylen, Polyvinylchlorid, coextrudiertem Polyolefin/Polyamid oder Ethylen/Propylen-Copolymer hergestellt wurden, für die Verabreichung von Lecanemab geeignet sind.

Es wird empfohlen, das Arzneimittel nach der Verdünnung sofort zu verwenden.

Verabreichung der Infusionslösung

Lassen Sie die verdünnte Lecanemab-Lösung vor der Infusion auf Raumtemperatur aufwärmen.

Infundieren Sie das gesamte Lecanemab-Volumen intravenös über einen Zeitraum von etwa 1 Stunde über eine intravenöse Infusionsleitung, die mit einem abschließenden 0,2-µm-Inline-Filter mit geringer Proteinbindung ausgestattet ist (kompatible Filtermaterialien sind Polytetrafluorethylen, Polyethersulfon, Polycarbonat, Polyvinylidendifluorid, Polypropylen, Polyurethan und Polysulfon).

Spülen Sie die Infusionsleitung, um sicherzustellen, dass das gesamte Lecanemab-Volumen verabreicht wird. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 42 Monate.

Nach Zubereitung der Infusionslösung: Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Sofern durch die Verdünnungsmethode das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht ausgeschlossen wird, ist das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht sofort zu verwenden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch und vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Durchstechflaschen nicht einfrieren oder schütteln. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu einer Lecanemab-Überdosierung vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten anderen Bestandteile.

Patienten mit Blutungsstörungen, die nicht adäquat kontrolliert sind.

Feststellung von intrazerebraler Blutung, mehr als 4 Mikroblutungen, superfizieller Siderose oder vasogenem Ödem oder anderen Befunden, die in der MRT vor der Behandlung auf eine zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) hindeuten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Behandlung mit Lecanemab sollte bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Programm für den kontrollierten Zugang und Register

Zur Förderung der sicheren und wirksamen Anwendung von Lecanemab muss die Einleitung der Behandlung bei allen Patienten über ein zentrales Registrierungssystem erfolgen, das im Rahmen eines Programms für den kontrollierten Zugang implementiert wird.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem, Bronchospasmus und Anaphylaxie, sind bei mit Lecanemab behandelten Patienten aufgetreten und können schwerwiegend sein. Bei der ersten Beobachtung von Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion hindeuten, ist die Infusion unverzüglich abubrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Amyloid-Beta-Pathologie

Vor Einleitung der Behandlung muss das Vorliegen einer Amyloid-Beta (A β)-Pathologie mittels eines geeigneten Tests bestätigt werden.

Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)

ARIA können bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit spontan auftreten. ARIA-H treten im Allgemeinen gleichzeitig mit ARIA-E auf.

ARIA treten in der Regel zu einem frühen Behandlungszeitpunkt auf und verlaufen üblicherweise asymptomatisch; dennoch können in seltenen Fällen schwerwiegende und lebensbedrohliche Ereignisse, einschließlich Krampfanfall und Status epilepticus, auftreten. Sollten ARIA auftreten, können die Symptome Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sehstörungen, Schwindelgefühl, Übelkeit und Gangstörungen umfassen. Darüber hinaus können fokale neurologische Defizite auftreten. Bei 1/3 der Patienten, bei denen unter Placebo oder Lecanemab eine ARIA auftrat, kam es zu einer erneuten ARIA. Nach einem ersten Auftreten von ARIA ist ein erneutes Auftreten bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Lecanemab sehr häufig (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Mit ARIA assoziierte Symptome klingen üblicherweise im Laufe der Zeit ab (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Das Risiko von ARIA, einschließlich symptomatischer und schwerwiegender ARIA, ist bei homozygoten ApoE ε4-Trägern höher (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zusätzlich zu ARIA sind bei mit Lecanemab behandelten Patienten intrazerebrale Blutungen mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm aufgetreten.

Bei der Entscheidung für oder gegen die Einleitung einer Behandlung mit Lecanemab sind der Nutzen von Lecanemab für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit und das potenzielle Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit ARIA gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überwachung auf ARIA

Empfohlen werden eine MRT des Gehirns zu Beginn und eine regelmäßige Überwachung mittels MRT. Während der ersten 14 Wochen der Behandlung mit Lecanemab wird erhöhte klinische Wachsamkeit im Hinblick auf ARIA empfohlen. Wenn bei einem Patienten Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), sollte eine klinische Beurteilung einschließlich einer zusätzlichen MRT-Untersuchung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Radiologische Befunde

Der radiologische Schweregrad von ARIA im Zusammenhang mit Lecanemab wurde anhand der in Abbildung 1-3 aufgeführten Kriterien klassifiziert.

ARIA-Typ	Radiologischer Schweregrad ¹		
	Leicht	Moderat	Schwer
ARIA-E	FLAIR-Hyperintensität beschränkt auf Sulcus und/oder Kortex/ subkortikale weiße Substanz an einer Stelle, < 5 cm	FLAIR-Hyperintensität 5 bis 10 cm in der größten einzelnen Abmessung, oder mehr als 1 beteiligte Stelle mit einer Größe von jeweils < 10 cm	FLAIR-Hyperintensität > 10 cm mit assoziierter gyraler Schwellung und Verstreichen der Sulci. Hierbei können eine oder werden mehrere separate/unabhängige beteiligte Lokalisationen festgestellt werden.
ARIA-H Mikroblutung	≤ 4 neu aufgetretene Mikroblutungen	5 bis 9 neu aufgetretene Mikroblutungen	10 oder mehr neu aufgetretene Mikroblutungen
ARIA-H superfizielle Siderose	1 Fokusbereich superfizieller Siderose	2 Fokusbereiche superfizieller Siderose	> 2 Bereiche superfizieller Siderose

¹ Der radiologische Schweregrad wird durch die Gesamtanzahl der neuen Mikroblutungen gegenüber Baseline oder die Gesamtanzahl der Bereiche superfizieller Siderose definiert.

Abbildung 1-3: ARIA-MRT-Klassifizierungskriterien

ARIA: amyloid-related imaging abnormalities; ARIA-E: ARIA mit Ödem; ARIA-H: ARIA mit Hämosiderin-ablagerung; FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery

Bei Patienten mit asymptomatischen radiologischen Befunden von ARIA-E wird eine erhöhte klinische Wachsamkeit im Hinblick auf ARIA-Symptome empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation für Symptome). Nach 1 oder 2 Monaten sind zusätzliche MRT-Aufnahmen anzufertigen, um zu überprüfen, ob eine Rückbildung stattgefunden hat, oder auch früher, wenn Symptome vorhanden sind.

ApoE ε4-Trägerstatus und ARIA-Risiko

Bei mit Lecanemab behandelten Patienten, die homozygote ApoE ε4-Träger sind, treten im Vergleich zu heterozygoten Trägern und Nichtträgern ARIA häufiger auf, einschließlich symptomatisch schwerwiegender und wiederkehrender ARIA (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Lecanemab ist nicht für die Anwendung bei homozygoten Patienten angezeigt (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen

Sollte in Erwägung gezogen werden, Lecanemab bei Patienten anzuwenden, die Faktoren aufweisen, welche auf ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen hindeuten, ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten, die sowohl Lecanemab als auch Antikoagulanzen erhielten, oder bei Patienten, die während der Behandlung mit Lecanemab Thrombolytika erhielten, sind intrazerebrale Blutungen mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm, einschließlich tödlicher Verläufe, aufgetreten. Zusätzliche Vorsicht ist geboten, wenn die Verabreichung von Antikoagulanzen an einen Patienten, der bereits mit Lecanemab behandelt wird, in Erwägung gezogen wird.

Gleichzeitige Anwendung von Antithrombotika

In klinischen Prüfungen war die Anwendung von Antithrombotika (Aspirin, andere Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen) bei Studienbeginn zulässig, wenn der Patient eine stabile Dosis erhielt. Die meisten Expositionen gegenüber antithrombotischen Medikamenten betrafen Aspirin. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern wurde kein erhöhtes Risiko für ARIA oder intrazerebrale Blutungen beobachtet.

Da bei Patienten, die sowohl Lecanemab als auch Antikoagulanzen erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), sowie bei Patienten, die während der Behandlung mit Lecanemab Thrombolytika erhielten, intrazerebrale Blutungen beobachtet wurden, ist Vorsicht geboten, wenn die Verabreichung von Antikoagulanzen oder Thrombolytika (z.B. gewebespezifischen Plasminogenaktivatoren) an einen Patienten, der bereits mit Lecanemab behandelt wird, in Erwägung gezogen wird:

- Wenn eine Antikoagulation während der Therapie mit Lecanemab begonnen werden muss (zum Beispiel bei auftretenden arteriellen Thrombosen, akuter Lungenembolie oder anderen lebensbedrohlichen Indikationen), ist die Behandlung mit Lecanemab zu unterbrechen. Die Behandlung mit Lecanemab kann wieder aufgenommen werden, wenn eine Antikoagulation nicht mehr medizinisch angezeigt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Aspirin oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern ist zulässig.*
- In klinischen Prüfungen fand lediglich eine begrenzte Exposition gegenüber Thrombolytika statt, allerdings ist ein Risiko schwerer intrakranieller Blutungen aufgrund einer gleichzeitigen Anwendung plausibel. Die Anwendung von Thrombolytika ist zu vermeiden, außer bei unmittelbar lebensbedrohlichen Indikationen ohne alternative Behandlungsmöglichkeiten (z. B. Lungenembolie mit hämodynamischer Instabilität), bei denen der Nutzen gegenüber den Risiken möglicherweise überwiegt.*
- Da ARIA-E fokale neurologische Defizite verursachen kann, die einem ischämischen Schlaganfall ähneln können, sollten die behandelnden Ärzte prüfen, ob solche*

Symptome möglicherweise auf ARIA-E zurückzuführen sind, bevor sie bei einem Patienten, der mit Lecanemab behandelt wird, eine Therapie mit Thrombolytika einleiten.

Die Behandlung mit Lecanemab sollte bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Andere Risikofaktoren für intrazerebrale Blutungen

In der Studie 301 wurden Patienten bei Befunden in der Bildgebung des zentralen Nervensystems, die auf ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen hindeuteten, von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Dazu gehörten Befunde, die auf eine CAA hindeuteten (frühere zerebrale Blutung mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm in der größten Ausdehnung, mehr als vier Mikroblutungen, superfizielle Siderose, vasogenes Ödem) oder andere Läsionen (Aneurysma, Gefäßfehlbildung), die potenziell das Risiko für intrazerebrale Blutungen erhöhen können.

Das Vorhandensein eines ApoE ε4-Allels ist mit CAA assoziiert, die wiederum mit einem erhöhten Risiko für intrazerebrale Blutungen einhergeht.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Prüfungen zu Lecanemab wurden infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation); der Großteil der Reaktionen war leicht oder moderat und trat bei der ersten Infusion auf. Im Falle einer infusionsbedingten Reaktion kann die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion abgebrochen und eine geeignete Therapie gemäß klinischer Indikation eingeleitet werden. Eine prophylaktische Behandlung mit Antihistaminika, Paracetamol, nichtsteroidalen Antirheumatika oder Kortikosteroiden kann vor zukünftigen Infusionen in Erwägung gezogen werden.

Von klinischen Prüfungen ausgeschlossene Patienten (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken (TIA), Schlaganfällen oder Krampfanfällen innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening waren von den klinischen Prüfungen zu Lecanemab ausgeschlossen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patienten sind nicht bekannt.

Patienten mit immunologischen Erkrankungen, die nicht adäquat kontrolliert waren, oder Patienten, die eine Therapie mit Immunglobulinen, systemischen monoklonalen Antikörpern, systemischen Immunsuppressiva oder Plasmapherese benötigten, waren von

den klinischen Prüfungen zu Lecanemab ausgeschlossen; daher sind die Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patienten nicht bekannt.

Bei Patienten mit autosomal-dominanter Alzheimer-Krankheit oder mit Down-Syndrom können eine CAA und ARIA-Ereignisse häufiger auftreten; diese Patienten waren von klinischen Prüfungen zu Lecanemab ausgeschlossen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lecanemab bei diesen Patienten sind nicht bekannt.

Patientenkarte und Packungsbeilage

Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Lecanemab-Therapie, MRT-Untersuchungen und Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen mit dem Patienten besprechen sowie den Patienten anweisen, in welchen Fällen er sich in ärztliche Behandlung begeben muss. Der Patient erhält die Patientenkarte und wird angewiesen, diese stets mit sich zu führen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Vor der Verabreichung muss das Arzneimittel mit Natriumchlorid (0,9 %ige Kochsalzlösung) verdünnt werden. Informationen zum Verdünnungsmittel Natriumchlorid sind dessen Produktinformation zu entnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro 1 ml Lecanemab. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Bei Patienten mit bekannten Allergien sollte dies berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Lecanemab wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten durchgeführt.

Die Elimination von Lecanemab erfolgt wahrscheinlich über die normalen Abbauewege für Immunglobuline und die Clearance sollte durch die gleichzeitige Anwendung von niedermolekularen Medikamenten nicht beeinträchtigt werden. Daher ist nicht zu erwarten, dass Lecanemab pharmakokinetische (PK) Arzneimittelwechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Wirkstoffen verursacht oder für diese anfällig ist.

Das Risiko intrazerebraler Blutungen im Zusammenhang mit der Lecanemab-Behandlung kann bei Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombolytika erhalten, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Einleitung der Behandlung mit Lecanemab überprüft werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach der letzten Dosis Lecanemab eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lecanemab bei Schwangeren bzw. keine tierexperimentellen Daten zur Beurteilung des Risikos von Lecanemab während der Schwangerschaft vor. Humanes IgG ist nach dem ersten Schwangerschaftstrimenon bekanntermaßen plazentagängig. Daher kann Lecanemab potenziell von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übergehen. Die Auswirkungen von Lecanemab auf den sich entwickelnden Fötus sind nicht bekannt. Lecanemab wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Vorhandensein von Lecanemab in der Muttermilch, den Auswirkungen auf gestillte Säuglinge oder den Auswirkungen der Arzneimittel auf die Milchproduktion vor.

Humanes IgG geht bekanntermaßen während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch über, kurz danach sinkt seine Konzentration ab. Die Auswirkungen dieser Exposition auf einen gestillten Säugling sind nicht bekannt und ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die Entscheidung zu treffen, das Stillen zu unterbrechen oder Lecanemab abzusetzen, dabei sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Lecanemab-Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Lecanemab auf die menschliche Fertilität vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lecanemab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten angewiesen werden, beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, wenn bei ihnen während der Behandlung mit Lecanemab Schwindelgefühl oder Verwirrtheit auftreten.

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lecanemab unbedingt zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation hat den Stand Juni 2025.

Zu den risikominimierenden Maßnahmen bei der Anwendung von Lecanemab zählen behördlich beauftragtes Schulungsmaterial für Ärztinnen und Ärzte sowie eine Patientenkarte für Patientinnen und Patienten. Das Schulungsmaterial soll über die Risiken einer Lecanemab Behandlung aufklären und das Bewusstsein für ARIA schärfen, um eine frühzeitige Erkennung und Behandlung zu ermöglichen. Die aktuellen vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) genehmigten Schulungsmaterialien sind u.a. auf den Seiten des PEI unter folgendem Link verfügbar: www.pei.de/schulungsmaterial.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.22
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.26
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.27
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.27
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.28	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.29
II 2.2 Verbrauch.....	II.29
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.29
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.29
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.31
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.32
II 2.7 Versorgungsanteile	II.35
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.36
II 4 Literatur	II.37

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.27
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.32

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Teil 1: Gesamtbehandlungsprävalenz)	II.8
Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Teil 2: Behandlungskapazitäten)	II.9

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitoren
ApoE ε4	Apolipoprotein E ε4
ARIA	Amyloid-related Imaging Abnormalities (amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung)
Aβ	Beta-Amyloid
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
MCI	Mild cognitive Impairment (leichte kognitive Störung)
PET	Positronenemissionstomografie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die leichte kognitive Störung und die leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Lecanemab [1]. Demnach wird Lecanemab angewendet zur Behandlung erwachsener 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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind (Fragestellung 1),
- Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind (Fragestellung 2)

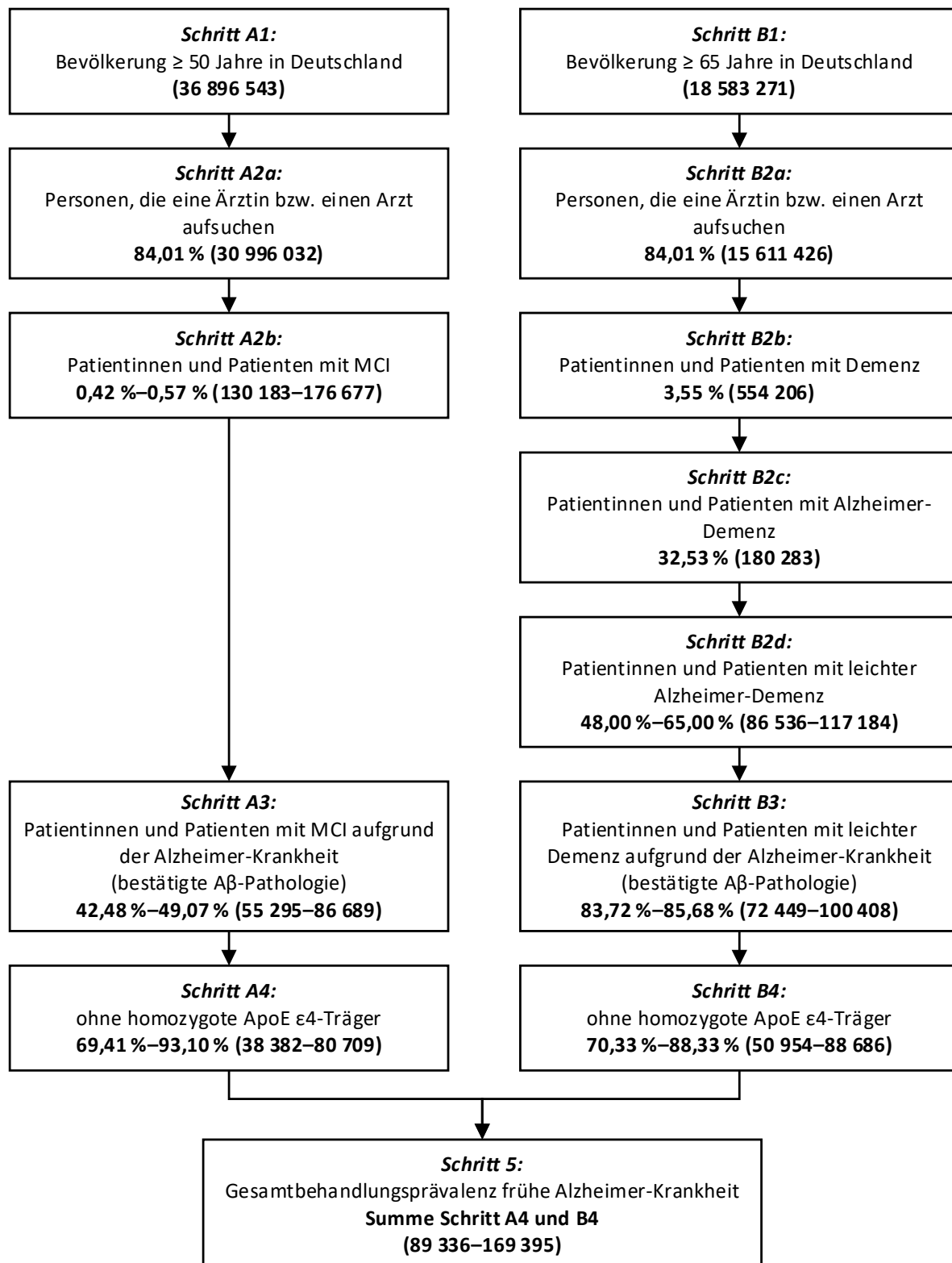
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf zur kausalen Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit. Der pU erläutert, dass es in Europa bisher keine zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie der frühen Alzheimer-Krankheit gab. Die derzeitigen Behandlungsmethoden verschaffen dem pU zufolge den Patientinnen und Patienten lediglich vorübergehende Symptomerleichterungen der durch die Alzheimer-Krankheit bedingten kognitiven Symptome, greifen jedoch nicht in die Progression der Erkrankung ein.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

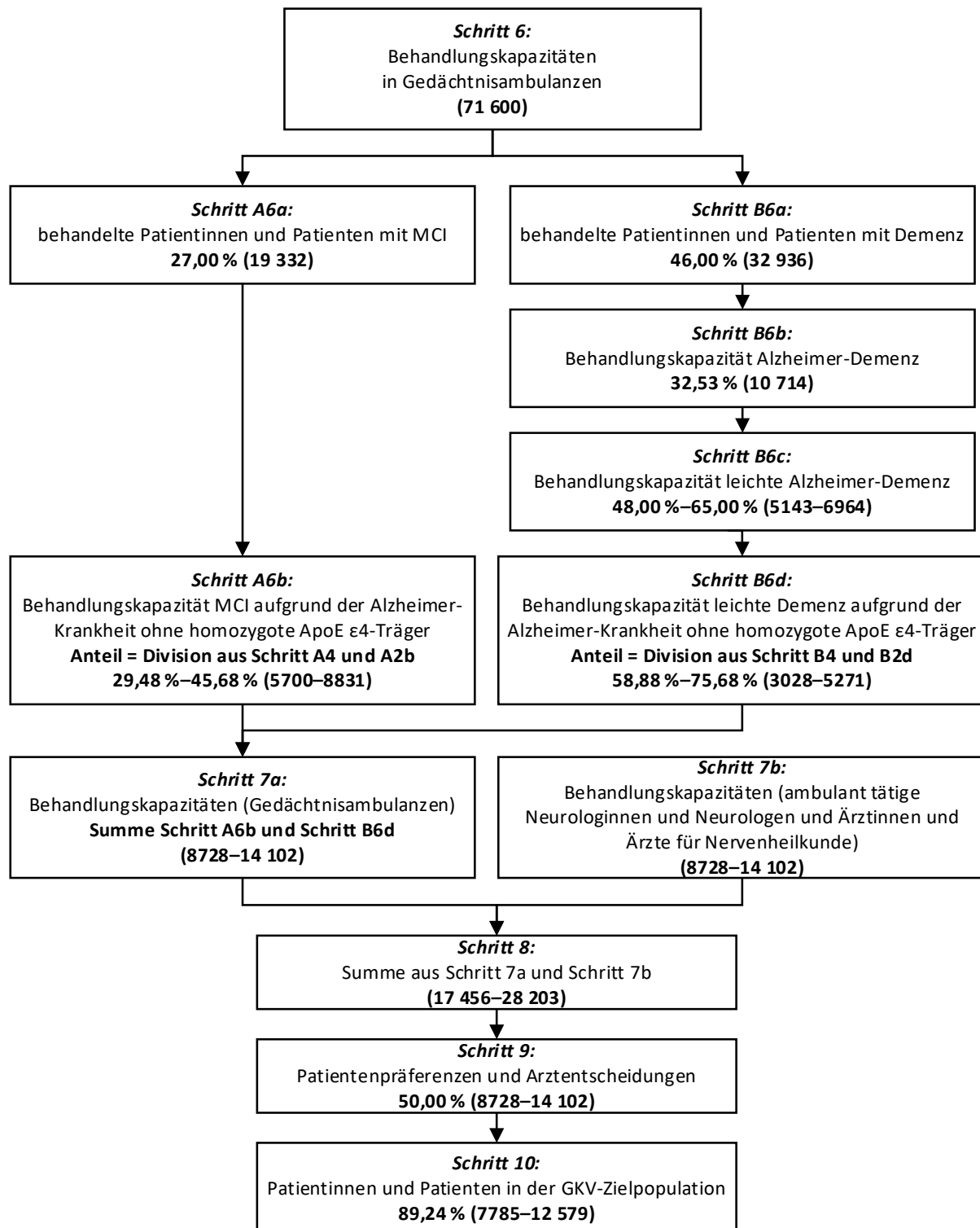
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 und Abbildung 2 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; Aβ: Beta-Amyloid; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCI: leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment)

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Teil 1: Gesamtbehandlungsprävalenz)



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCI: leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment)

Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Teil 2: Behandlungskapazitäten)

Allgemeine einleitende Aspekte

Die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation basiert auf der Anzahl der Personen, die medizinische Versorgungseinrichtungen aufsuchen und dort eine medizinische Diagnose erhalten. Bei der vom pU so ermittelten Prävalenz handelt es sich somit um eine sogenannte Behandlungsprävalenz.

Der pU begründet die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Basis der Behandlungsprävalenz (und nicht auf Basis der höheren Bevölkerungsprävalenz) damit, dass Schätzungen der Bevölkerungsprävalenz weniger belastbar seien, da viele Menschen in Deutschland mit einer frühen Alzheimer-Krankheit das Gesundheitssystem gar nicht beanspruchen würden.

Darüber hinaus berücksichtigt der pU in seiner Herleitung der Zielpopulation bestehende Limitationen bei den Behandlungskapazitäten in Deutschland (siehe Schritt 6 bis Schritt 8), da er davon ausgeht, dass nicht für alle Patientinnen und Patienten unmittelbare Behandlungskapazitäten für die längerfristige Therapie zur Verfügung stünden.

Patientenpopulation A – Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit

Schritt A1: Bevölkerung ab einem Alter von 50 Jahren in Deutschland

Als Ausgangsbasis seiner Berechnungen ermittelt der pU die Anzahl der Personen ab 50 Jahren in Deutschland im Jahr 2025. Der pU berücksichtigt keine Patientinnen und Patienten unter 50 Jahren, da laut pU ausschließlich aussagekräftigen Prävalenzwerte von MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit für die Patientengruppe im Alter ab 50 Jahren vorlägen und in den wenigen hierzu zur Verfügung stehenden Studien weniger als 1 % der Personen unter 50 Jahren ein MCI aufweisen würden.

Um altersbedingte Unterschiede in den Prävalenzen in den folgenden Herleitungsschritten zu berücksichtigen, unterteilt der pU die Bevölkerung in verschiedene Altersgruppen (50 bis 59 Jahre; 60 bis 64 Jahre; 65 bis 69 Jahre; 70 bis 74 Jahre; 75 bis 79 Jahre; 80 bis 84 Jahre; ab 85 Jahre). In der vorliegenden Dossierbewertung wird in den einzelnen Herleitungsschritten lediglich die Anzahl der Patientinnen und Patientinnen über alle Altersgruppen hinweg angegeben. Für Personen der Altersgruppen ab 50 bis 84 Jahre zieht der pU dazu den vom Statistischen Bundesamt fortgeschriebenen Bevölkerungsstand zum Stand 31.12.2024 heran [2]. Für Personen ab 85 Jahren zieht der pU den vom Statistischen Bundesamt für Deutschland für das Simulationsjahr 2021 angegebenen Bevölkerungsstand heran [3], welcher auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) basiert.

Insgesamt ermittelt der pU somit eine Anzahl von 36 896 543 Personen ab 50 Jahren in Deutschland im Jahr 2025.

Schritt A2a: Personen, die eine Ärztin oder einen Arzt aufsuchen

Zur Ermittlung des Anteils der Personen ab 50 Jahren, die einen Arzt aufsuchen zieht der pU eine Publikation von Bohlken et al. 2020 [4] heran. Hierbei handelt es sich um eine Auswertung von bundesweiten ambulanten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten für die Jahre 2009 bis 2016 zur Bestimmung der Prävalenz von MCI und Demenzen. In dieser für die Auswertung herangezogenen Datengrundlage ist jede gesetzlich versicherte Person mit mindestens 1 Arztkontakt im vertragsärztlichen Bereich im entsprechenden Abrechnungszeitraum erfasst. Bei der in der Auswertung betrachteten Altersgruppe ab 40 Jahren handelt es sich jeweils um ca. 38 000 000 jährliche Patientinnen und Patienten.

Zunächst errechnet der pU ausgehend von den MCI-Diagnosen die zugrunde liegende Anzahl der bundesweiten Abrechnungsdaten. Dazu dividiert er die der Publikation [4] entnommene Anzahl von 166 919 Personen (mit einem mittleren Alter von 74,1 Jahren), bei denen im Jahr 2016 in mindestens 2 Quartalen eine gesicherte MCI-Diagnose vom Haus- oder Facharzt vorlag durch deren prozentualen Anteil von 0,42 % an allen untersuchten Personen (Prävalenzrate von MCI für das Jahr 2016; 1-Jahres-Periodenprävalenz). Somit ermittelt er eine Anzahl von 39 742 619 gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Abrechnung ab 40 Jahren im Jahr 2016. Anschließend dividiert der pU diese so ermittelte Anzahl der bundesweiten Abrechnungsdaten durch die Anzahl der Personen im Alter ab 40 Jahren (47 308 160 [2,3]), um so einen Anteil von 84,01 % der Personen im Alter ab 40 Jahren zu erhalten, die im Jahr 2016 eine Ärztin bzw. einen Arzt aufgesucht haben.

Bezogen auf die in Schritt A1 ermittelte Anzahl an Personen ab 50 Jahren ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 30 996 032 Personen, die eine Ärztin bzw. einen Arzt aufsuchen.

Schritt A2b: Patientinnen und Patienten mit MCI

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit MCI an der Gesamtheit der Personen, die eine Ärztin bzw. Arzt aufgesucht haben zieht der pU 3 Publikationen heran [4-6]. Von den 3 identifizierten Studien zieht er jeweils die mit dem höchsten bzw. niedrigsten berichteten Anteilswert zur weiteren Berechnung heran.

Der Wert für die untere Grenze von 0,42 % (Prävalenzrate von MCI für das Jahr 2016; 1-Jahres-Periodenprävalenz) lässt sich der vom pU angeführten und bereits in Schritt A2a beschriebenen Publikation von Bohlken et al. 2020 [4] entnehmen. Die Angabe basiert auf dem Diagnosecode F06.7 (Leichte kognitive Störung) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Der Wert für die obere Grenze lässt sich einer weiteren Publikation von Bohlken et al. 2021 [5] entnehmen. Dabei handelt es sich um eine Auswertung von Daten der IQVIA Disease Analyzer Database, welche u. a. Abrechnungsdaten von Haus- und Facharztpraxen in Deutschland sammelt. Insgesamt wurden in der Analyse Daten von 10,1 Millionen

Patientinnen und Patienten im Alter ab 18 Jahren (davon 2,9 Millionen ab 65 Jahren) aus den Jahren 2014 bis 2019 ausgewertet, die während des Untersuchungszeitraums mindestens einen der Haus- oder Fachärzte aufgesucht hatten. Ziel der Studie war es, Prävalenz- und Inzidenzraten von Demenz und MCI zwischen 2015 und 2019 in Deutschland zu ermitteln. Der pU entnimmt der Publikation für die Altersgruppe der Personen ab 65 Jahren eine MCI-Prävalenzrate von 0,57 % für das Jahr 2019 [5]. Die Angabe basiert auf dem ICD-10-Code F06.7 (leichte kognitive Störung).

Der pU multipliziert die Prävalenzraten der unteren (0,42 %) und oberen Grenze (0,57 %) jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt A2a. Daraus ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 130 183 bis 176 677 Patientinnen und Patienten mit MCI.

Schritt A3: Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit

Das Vorliegen von MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit muss gemäß der Fachinformation von Lecanemab [1] mittels einer Beta-Amyloid(Aβ)-Pathologie nachgewiesen werden. Der pU zieht hierzu 2 Publikationen heran, die die Aβ-Pathologie untersucht haben [7,8].

Die altersspezifischen Werte für die untere Grenze lassen sich der Publikation von Jansen et al. 2015 [7] entnehmen. Dabei handelt es sich um eine Meta-Analyse mit insgesamt 55 eingeschlossenen Studien und 3972 Personen mit MCI im Alter von durchschnittlich 70,2 Jahren. In der Analyse wurde die Prävalenz der Alzheimer-Krankheit anhand des Vorhandenseins einer Aβ-Positivität für verschiedene Altersgruppen (zwischen ca. 50 und 90 Jahren) untersucht. In die Auswertung sind sowohl Studien eingegangen, die die Aβ-Pathologie mittels Liquor-Untersuchungen nachgewiesen haben als auch Studien, in denen der Nachweis mittels Amyloid-PET(Positronenemissionstomografie)-Messungen erfolgte. Der pU ermittelt auf Basis der Meta-Analyse Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit MCI, die eine Aβ-Pathologie aufwiesen von 29,35 % für die Altersgruppe 50 bis 59 Jahre (Mittelwert der Anteilswerte für Altersgruppen 50 und 55 Jahre aus der Publikation) bis zu 68,55 % für die Altersgruppe ab 85 Jahre (Mittelwert der Anteilswerte für Altersgruppen 85 und 90 Jahre aus der Publikation).

Die altersspezifischen Werte für die obere Grenze lassen sich der Publikation von Jansen et al. 2022 [8] entnehmen, einem Update der Meta-Analyse von Jansen et al. 2015 [7]. In dieser Meta-Analyse wurden 28 zusätzliche Studien miteingeschlossen. Somit wurden insgesamt 85 Studien und 5405 Personen mit MCI in die Analyse eingeschlossen. Da in dieser für jede Altersgruppe die Ergebnisse der Liquor- wie auch der Amyloid-PET-Untersuchungen separat aufgeführt wurden, hat der pU für die einzelnen Altersgruppen jeweils den Mittelwert aus den beiden ausgewiesenen Prävalenzwerten errechnet. Somit ermittelt der pU auf Basis der Meta-Analyse von Jansen et al. 2022 [8] Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit MCI, die eine Aβ-Pathologie aufweisen von 36,80 % für die Altersgruppe 50 bis 59 Jahre (Mittelwert

der Anteilswerte für Altersgruppen 50 und 55 Jahre aus der Publikation) bis zu 74,30 % für die Altersgruppe ab 85 Jahre (Mittelwert der Anteilswerte für Altersgruppen 85, 90, 95 und 100 Jahre aus der Publikation).

Anschließend bezieht der pU die so ermittelten Prävalenzwerte der A β -Pathologie für die einzelnen Altersgruppen auf die in Schritt A2b ermittelte Spanne der Behandlungsprävalenz des MCI für die jeweilige Altersgruppe. Durch Summierung der Behandlungsprävalenz des MCI mit A β -Pathologie über die einzelnen Altersgruppen berechnet der pU insgesamt eine Anzahl von 55 295 bis 86 689 Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit.

Bezogen auf die Anzahl der Personen mit MCI in Schritt A2b entspricht dies einem Anteil von 42,48 % bis 49,07 %, die eine MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit (bestätigte A β -Pathologie) aufweisen.

Schritt A4: Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ϵ 4-Träger

Zur Bestimmung der Behandlungsprävalenz des MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ϵ 4-Träger, hat der pU 3 Publikationen herangezogen, die den ApoE ϵ 4-Trägerstatus gemäß Genotyp ausweisen [7,9,10]. Von den 3 identifizierten Studien zieht er jeweils die mit dem höchsten bzw. niedrigsten Anteilswert zur weiteren Berechnung heran.

Bei der Publikation von Lautner et al. 2014 [9] handelt es sich um eine Auswertung aus dem Jahr 2014 in der u. a. 287 Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit im Alter von durchschnittlich 73 Jahren aus 4 klinischen Zentren in Schweden, Finnland und Deutschland auf ihren ApoE ϵ 4-Trägerstatus mittels Genotypisierung untersucht wurden. Davon konnten 56 Patientinnen und Patienten identifiziert werden, die homozygote ApoE ϵ 4-Träger sind. Bezogen auf die insgesamt 287 Personen mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit entspricht dies einem Anteil von 19,51 %.

Zudem zieht der pU eine Publikation von Fortea et al. aus dem Jahr 2024 [10] heran. Dabei handelt es sich um eine Auswertung von Daten aus 5 großen internationalen multizentrischen Kohortenstudien mit Biomarkern der Alzheimer-Krankheit. Insgesamt wurden in die Analyse 1045 Patientinnen und Patienten mit MCI eingeschlossen, wovon 113 Personen homozygote ApoE ϵ 4-Träger waren. Dies entspricht einem Anteil von 10,81 %.

Anschließend wendet der pU die Anteilswerte (19,51 % bzw. 10,81 %) jeweils auf die von ihm in Schritt A3 ermittelte Spanne der Behandlungsprävalenz des MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit in jeder Altersgruppe an. Dabei wird jeweils der untere und der obere Wert ermittelt. Da das vorliegende Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit umfasst, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE

ε4-Träger sind [1], werden vom pU anschließend die ermittelten homozygoten ApoE ε4-Träger von der in Schritt A3 ermittelten Patientenzahl abgezogen. Dazu subtrahiert er jeweils den oberen Wert der homozygoten ApoE ε4-Träger in jeder Altersgruppe vom unteren Wert der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit aus Schritt A3. Analog dazu subtrahiert der pU jeweils den unteren Wert der homozygoten ApoE ε4-Träger in jeder Altersgruppe vom oberen Wert der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit aus Schritt A3.

Nach Aufsummierung über die einzelnen Altersgruppen ergibt sich somit insgesamt eine Spanne von 38 382 bis 80 709 Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ε4-Träger.

Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt A3 entspricht dies einem Anteil von 69,41 % bis 93,10 % der Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die keine homozygoten ApoE ε4-Träger sind.

Patientenpopulation B – Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit

Schritt B1: Bevölkerung ab einem Alter von 65 Jahren in Deutschland

Als Ausgangsbasis seiner Berechnungen ermittelt der pU die Anzahl der Personen ab 65 Jahren in Deutschland im Jahr 2025. Der pU berücksichtigt keine Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren, da laut pU die Anzahl der Studien, die Angaben zur Prävalenz der Alzheimer-Demenz vor dem 65. Lebensjahr beinhaltet, nur sehr begrenzt sei und in diesen die Alzheimer-Demenz nur sehr selten vor dem 65. Lebensjahr diagnostiziert werde.

Um altersbedingte Unterschiede in den Prävalenzen in den folgenden Herleitungsschritten zu berücksichtigen, unterteilt der pU die Bevölkerung in verschiedene Altersgruppen (65 bis 69 Jahre; 70 bis 74 Jahre; 75 bis 79 Jahre; 80 bis 84 Jahre; 85 bis 89 Jahre; 90 bis 95 Jahre; ab 95 Jahre). Für Personen der Altersgruppen ab 65 bis 84 Jahre zieht der pU – analog zu seinem Vorgehen in Schritt A1 – dazu den vom Statistischen Bundesamt fortgeschriebenen Bevölkerungsstand zum Stand 31.12.2024 heran [2]. Für Personen ab 85 Jahren zieht der pU den vom Statistischen Bundesamt für Deutschland für das Simulationsjahr 2021 angegebenen Bevölkerungsstand heran [3], welcher auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021) basiert.

Insgesamt ermittelt der pU somit eine Anzahl von 18 583 271 Personen ab 65 Jahren in Deutschland im Jahr 2025.

Schritt B2a: Personen, die eine Ärztin oder einen Arzt aufsuchen

Für den Anteil der Personen ab 65 Jahren, die einen Arzt aufsuchen zieht der pU den bereits in Schritt A2a berechneten und beschriebenen prozentualen Anteil von 84,01 % der Personen im Alter ab 40 Jahren heran, die im Jahr 2016 eine Ärztin bzw. einen Arzt aufgesucht haben.

Bezogen auf die in Schritt B1 ermittelte Anzahl an Personen ab 65 Jahren ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 15 611 426 Personen, die eine Ärztin bzw. einen Arzt aufsuchen.

Schritt B2b: Patientinnen und Patienten mit Demenz

Für die Ermittlung der Anzahl der Personen, die eine Demenz-Diagnose erhalten, hat der pU die bereits in Schritt A2a beschriebene (und auch für B2a verwendete) Publikation von Bohlken et al. 2020 [4] herangezogen. In dieser wurde neben der Prävalenzrate des MCI auch die Prävalenzrate für Demenz auf Basis von bundesweiten ambulanten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten ermittelt. Der pU entnimmt der Publikation einen Anteil von 3,55 % der Personen über 40 Jahre, die im Jahr 2016 eine Demenz-Diagnose erhalten haben. Die Angaben basieren auf den Diagnosecodes F00.- bis F03 (F00.-: Demenz bei Alzheimer-Krankheit; F01.-: Vaskuläre Demenz; F02.-: Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten; F03: Nicht näher bezeichnete Demenz) gemäß der ICD-10.

Der pU multipliziert anschließend den Anteilswert (3,55 %) mit dem Ergebnis aus Schritt B2a. Daraus ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 554 206 Patientinnen und Patienten mit Demenz.

Schritt B2c: Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz zieht der pU ebenfalls die bereits in Schritt A2a und B2b beschriebenen Publikation von Bohlken et al. [4] heran. Dieser entnimmt er einen Anteil von 32,53 % von allen Patientinnen und Patienten mit Demenz im Jahr 2016, bei denen eine Alzheimer-Demenz diagnostiziert wurde.

Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt B2b ergibt sich somit eine Anzahl von 180 283 Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz.

Schritt B2d: Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz zieht der pU 2 Publikationen heran [11,12] und weist eine Anteilsspanne von 48 % bis 65 % aus.

Der Wert für die untere Grenze lässt sich der Publikation von Herbert et al. 2003 [11] entnehmen. Bei der Publikation handelt es sich um eine Studie zur Schätzung der Prävalenz der Alzheimer-Krankheit in den USA für die Jahre 2000 bis 2050. Die Auswertung basiert auf Daten der Chicago Population Study (publiziert im Jahr 2003), einer prospektiven urbanen Kohortenstudie in 3 Stadtvierteln in Chicago mit insgesamt 3838 Personen zur Erfassung der

Inzidenz der Alzheimer-Krankheit. Dieser entnimmt der pU einen Anteil von 48 % an prävalenten Fällen mit Alzheimer-Krankheit, deren Alzheimer-Krankheit basierend auf dem Mini-Mental State Examination Score als leicht („mild“ = Score ≥ 18) eingestuft wurde.

Der Wert für die obere Grenze lässt sich der Publikation von Gurvit et al. 2008 [12] entnehmen. Hierbei handelt es sich um eine prospektive, populationsbasierte Studie, die im Kardiköy-Bezirk von Istanbul durchgeführt wurde und in der 1019 Personen im Alter von über 70 Jahren untersucht wurden, um die Prävalenz von Demenz und der Alzheimer-Krankheit zu erfassen. Der pU entnimmt der Studie einen Anteil von 65 % der 93 Patientinnen und Patienten mit Demenz, bei denen diese als sehr leicht bis leicht nach der Clinical Dementia Rating Scale („very mild“ bis „mild“ = Stufen 0,5 und 1) klassifiziert wurde.

Der pU multipliziert die Anteilswerte (48 % und 65 %) jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt B2c. Daraus ergeben sich 86 536 bis 117 184 Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Schritt B3: Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit

Auch bei der leichten Demenz muss gemäß der Fachinformation von Lecanemab [1] die Alzheimer-Krankheit mittels einer A β -Pathologie nachgewiesen werden. Der pU zieht hierzu 2 Publikationen heran, die die A β -Pathologie untersucht haben [8,13].

Zum einen zieht der pU die bereits in Schritt A3 angeführte und beschriebene Publikation von Jansen et al. 2022 [8] heran, in welcher 2260 Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz in die Analyse eingeschlossen wurden. Auf Basis dieser ermittelt der pU Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz, die eine A β -Pathologie aufweisen von 80,15 % für die Altersgruppe 90 bis 95 Jahre bis zu 85,85 % für die Altersgruppe 65 bis 69 Jahre.

Darüber hinaus bezieht sich der pU auf eine Publikation von Ossenkoppele et al. [13]. Bei dieser handelt es sich ebenfalls um eine Meta-Analyse zur Prävalenzbestimmung der Amyloid-Positivität mittels Amyloid-PET bei verschiedenen Demenz-Syndromen. Eingeschlossen wurden insgesamt 1897 Patientinnen und Patienten mit einer klinischen Demenz-Diagnose (davon 1359 Personen mit Alzheimer-Krankheit) aus 29 Kohorten im Zeitraum von 01/2004 bis 04/2015. Der pU entnimmt der Publikation Anteile von 88 % (für seine Altersgruppe 65 bis 74 Jahre), 84 % (für seine Altersgruppe 75 bis 84 Jahre) und 79 % (für seine Altersgruppe ab 85 Jahren) der Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit, die eine A β -Pathologie aufweisen.

Anschließend bezieht der pU die so ermittelten Prävalenzwerte der A β -Pathologie für die einzelnen Altersgruppen auf die in Schritt B2d ermittelte Spanne der Behandlungsprävalenz der leichten Alzheimer-Demenz für die jeweilige Altersgruppe. Durch Summierung der

Behandlungsprävalenz der leichten Demenz mit A β -Pathologie über die einzelnen Altersgruppen berechnet der pU somit eine Anzahl von 72 449 bis 100 408 Patientinnen und Patientinnen mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit.

Bezogen auf die Anzahl der Personen mit leichter Alzheimer-Demenz in Schritt B2d, ermittelt der pU somit einen Anteil von 83,72 % bis 85,68 % mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (bestätigte A β -Pathologie).

Schritt B4: Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ϵ 4-Träger

Zur Bestimmung der Behandlungsprävalenz der leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ϵ 4-Träger, hat der pU 3 Publikationen herangezogen, die den ApoE ϵ 4-Trägerstatus gemäß Genotyp ausweisen [8,9]. Von den 3 identifizierten Studien zieht er jeweils die mit dem höchsten bzw. niedrigsten Anteilswert zur weiteren Berechnung heran.

Der pU zieht zum einen die bereits von ihm in B3 angeführte und in Schritt A3 für die obere Grenze beschriebene Publikation von Jansen et al. 2022 [8] heran. In der Meta-Analyse wurden unter den 341 Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter Alzheimer-Demenz und einer Liquor-Untersuchung der A β -Pathologie, bei denen der ApoE ϵ 4-Trägerstatus gemäß Genotyp bestimmt wurde, 73 homozygote ApoE ϵ 4-Träger identifiziert (ohne Berücksichtigung der Fälle mit unbekannten ApoE Genotyp). Dies entspricht einem Anteil von 21,41 %.

Zudem zieht der pU eine Publikation von Lautner et al. [9] heran, welche er bereits in Schritt A4 angeführt hat. In der Auswertung aus dem Jahr 2014 wurden 309 Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter Alzheimer-Demenz im Alter von durchschnittlich 77 Jahren aus 4 klinischen Zentren in Schweden, Finnland und Deutschland auf ihren ApoE ϵ 4-Trägerstatus gemäß Genotyp untersucht. Davon konnten 50 Patientinnen und Patienten als homozygote ApoE ϵ 4-Träger identifiziert werden. Bezogen auf die insgesamt 309 Personen mit Alzheimer-Demenz entspricht dies einem Anteil von 16,18 %.

Anschließend wendet der pU die Anteilswerte (21,41 % bzw. 16,18 %) jeweils auf die von ihm in Schritt B3 ermittelte Spanne der Behandlungsprävalenz der leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit in jeder Altersgruppe an. Dabei wird jeweils der untere und der obere Wert ermittelt. Da das vorliegende Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit umfasst, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind [1], werden vom pU anschließend die ermittelten homozygoten ApoE ϵ 4-Träger von der in Schritt B3 ermittelten Patientenanzahl abgezogen. Dazu subtrahiert er jeweils den oberen Wert der homozygoten ApoE ϵ 4-Träger in jeder Altersgruppe vom unteren Wert der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit leichter

Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit aus Schritt B3. Analog dazu subtrahiert der pU jeweils den unteren Wert der homozygoten ApoE ϵ 4-Träger in jeder Altersgruppe vom oberen Wert der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit aus Schritt B3.

Nach Aufsummierung über die einzelnen Altersgruppen ergibt sich somit insgesamt eine Spanne von 50 954 bis 88 686 Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ϵ 4-Träger.

Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt B3 entspricht dies einem Anteil von 70,33 % bis 88,33 % der Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die keine homozygoten ApoE ϵ 4-Träger sind.

Schritt 5: Gesamtbehandlungsprävalenz frühe Alzheimer-Krankheit

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten A4 und B4 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 89 336 bis 169 395 Patientinnen und Patienten mit MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind.

Im Folgenden (Schritte 6 bis 8) nimmt der pU einen Ausschluss von Patientinnen und Patienten vor, die laut ihm aufgrund der Begrenztheit der derzeit zur Verfügung stehenden Behandlungskapazitäten nicht behandelt werden könnten. Er führt aus, dass nicht davon auszugehen sei, dass alle der zur Gesamtbehandlungsprävalenz der frühen Alzheimer-Krankheit gehörenden Patientinnen und Patienten in den ersten Jahren nach Markteinführung eine Therapie mit Lecanemab beginnen können.

Schritt 6: Behandlungskapazitäten in Gedächtnisambulanzen

Der pU geht davon aus, dass die Behandlung mit Lecanemab bei Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit vorerst überwiegend in Gedächtnisambulanzen stattfinden wird.

Zur Ermittlung der Behandlungskapazitäten in Gedächtnisambulanzen zieht der pU 2 Publikationen heran [14,15].

Bei Hausner et al. [14] handelt es sich um eine Publikation aus dem Jahr 2021, die sich mit den strukturell-organisatorischen Voraussetzungen und Aufgabenfeldern von Gedächtnisambulanzen in Deutschland beschäftigt. Dieser entnimmt der pU eine Anzahl von 200 bestehenden Gedächtnisambulanzen in Deutschland.

Zudem greift der pU auf eine Publikation von Meiberth et al. [15] zurück. In dieser wurden in 02/2015 1835 Kliniken und Krankenhäuser in Deutschland angeschrieben, um die

Gedächtnisambulanzstrukturen in Deutschland mittels eines Fragebogens zu erheben. Von den 1758 erfolgreich angeschriebenen Kliniken und Krankenhäusern haben 246 Einrichtungen den Fragebogen beantwortet und rückgesendet, was einer Rücklaufquote von 14 % entsprach. Von diesen haben 132 angegeben ein Angebot zur Früherkennung von Demenzerkrankungen zu besitzen. Die durchschnittliche Anzahl neuer Patientinnen und Patienten pro Jahr lag der Studie zufolge bei 358 pro Einrichtung.

Der pU multipliziert die Anzahl der Gedächtnisambulanzen ($n = 200$) aus Hausner et al. [14] mit der in Meiberth et al. [15] berichteten durchschnittlichen Anzahl neuer Patientinnen und Patienten pro Jahr pro Einrichtung ($n = 358$). Daraus ergibt sich eine Gesamtkapazität für ca. 71 600 neue Patientinnen und Patienten pro Jahr, die laut pU allen Patientinnen und Patienten mit Demenz bzw. sonstigen kognitiven Beeinträchtigungen in Deutschland zur Verfügung stehen würden.

Patientenpopulation A – Behandlungskapazität MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit

Schritt A6a: behandelte Patientinnen und Patienten mit MCI

Zur Ermittlung des Anteils der behandelten Patientinnen und Patienten mit MCI zieht der pU erneut die bereits in Schritt 6 beschriebene Publikation von Meiberth et al. [15] heran. Der pU entnimmt der Publikation einen Anteil von 27,00 % der jährlich behandelten Patientinnen und Patienten, bei denen ein MCI diagnostiziert wurde.

Bezogen auf die in Schritt 6 vom pU errechnete Behandlungskapazität der Gedächtnisambulanzen ermittelt der pU eine Anzahl von 19 332 in Gedächtnisambulanzen behandelten Patientinnen und Patienten mit MCI.

Schritt A6b: Behandlungskapazität MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ϵ 4-Träger

Zur Ermittlung des Anteils der Behandlungsprävalenz von MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ϵ 4-Träger an der Behandlungsprävalenz von MCI dividiert der pU das Ergebnis der unteren und oberen Grenze aus Schritt A4 jeweils durch das Ergebnis der unteren und oberen Grenze aus Schritt A2b. Somit ergibt sich eine Anteilsspanne von 29,48 % bis 45,68 %.

Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt A6a ergibt sich eine Behandlungskapazität von 5700 bis 8831 Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ϵ 4-Träger.

Patientenpopulation B – Behandlungskapazität leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit

Schritt B6a: behandelte Patientinnen und Patienten mit Demenz

Auch zur Ermittlung des Anteils der behandelten Patientinnen und Patienten mit Demenz zieht der pU analog zu Schritt A6b die bereits in Schritt 6 beschriebene Publikation von Meiberth et al. [15] heran. Der pU entnimmt der Publikation einen Anteil von 46 % der jährlich behandelten Patientinnen und Patienten, bei denen eine Demenz diagnostiziert wurde.

Bezogen auf die in Schritt 6 vom pU errechnete Behandlungskapazität der Gedächtnisambulanzen ermittelt der pU somit eine Anzahl von 32 936 in Gedächtnisambulanzen behandelten Patientinnen und Patienten mit Demenz.

Schritt B6b: Behandlungskapazität Alzheimer-Demenz

Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz veranschlagt der pU – analog zu Schritt B2c – einen Anteil von 32,53 % [4] für Patientinnen und Patienten mit Demenz, bei denen eine Alzheimer-Demenz diagnostiziert wurde.

Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt B6a ergibt sich somit eine Behandlungskapazität für Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz von 10 714.

Schritt B6c: Behandlungskapazität leichte Alzheimer-Demenz

Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patientinnen mit leichter Alzheimer-Demenz zieht der pU erneut die bereits in B2d beschriebenen Studien [11,12] heran und entnimmt diesen einen Anteil von 48 % für die untere und 65 % für die obere Grenze.

Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt B6b ergibt sich eine Behandlungskapazität für die leichte Alzheimer-Demenz von 5143 bis 6964 Patientinnen und Patienten.

Schritt B6d: Behandlungskapazität leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ε4-Träger

Zur Ermittlung des Anteils der Behandlungsprävalenz für die leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ε4-Träger an der Behandlungsprävalenz für die leichte Alzheimer-Demenz dividiert der pU das Ergebnis der unteren und oberen Grenze aus Schritt B4 jeweils durch das Ergebnis der unteren und oberen Grenze aus Schritt B2d. Somit ergibt sich eine Anteilsspanne von 58,88 % bis 75,68 %.

Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt B6c ergibt sich eine Behandlungskapazität von leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ε4-Träger von 3028 bis 5271 Patientinnen und Patienten.

Schritt 7a: Behandlungskapazität frühe Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ε4-Träger in Gedächtnisambulanzen

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten A6b und B6d ermittelt der pU insgesamt eine Behandlungskapazität in Gedächtnisambulanzen für eine Anzahl von jährlich 8728 bis 14 102 neuen Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit, die keine homozygoten ApoE ε4-Träger sind.

Schritt 7b: Behandlungskapazität frühe Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ε4-Träger (ambulant tätige Neurologinnen und Neurologen und Ärztinnen und Ärzten der Nervenheilkunde)

Der pU führt aus, dass in Deutschland neben spezialisierten Einrichtungen wie Gedächtnisambulanzen auch ambulant tätige Neurologinnen und Neurologen sowie Ärztinnen und Ärzte der Nervenheilkunde die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit übernehmen werden. Laut pU scheinen zwar noch Kapazitäten unter diesen ambulant tätigen Facharztgruppen gegeben zu sein, allerdings könne laut pU auf Basis der seit Jahren konstant hohen Auslastung davon ausgegangen werden, dass diese Kapazitäten bis auf weiteres limitiert bleiben werden. Der pU geht davon aus, dass die Behandlungskapazität der ambulant tätigen Neurologinnen und Neurologen und Ärztinnen und Ärzte für Nervenheilkunde in den ersten 12 bis 24 Monaten nach Markteinführung von Lecanemab maximal der Behandlungskapazität der Gedächtnisambulanzen entspricht. Daher setzt er diese mit der von ihm ermittelten Behandlungskapazität für Gedächtnisambulanzen gleich. Dies entspricht einer zusätzlichen Behandlungskapazität für 8728 bis 14 102 Patientinnen und Patienten.

Schritt 8: Gesamtbehandlungskapazität

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten 7a und 7b ermittelt der pU insgesamt eine Behandlungskapazität für eine Anzahl von 17 456 bis 28 203 neuen Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit, die keine homozygoten ApoE ε4-Träger sind.

Schritt 9: Patientenpräferenzen und Arztentscheidungen

Der pU geht davon aus, dass viele Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit nicht unmittelbar eine Behandlung mit Lecanemab beginnen wollen, da es sich hierbei um die 1. in Europa zugelassene krankheitsmodifizierende Therapieoption in diesem Anwendungsgebiet handelt und Erfahrungen aus der Routineversorgung in Deutschland fehlen. Darüber hinaus geht er auch davon aus, dass auch Leistungserbringer unmittelbar nach Markteinführung von Lecanemab eine eher abwartende Bereitschaft zur Verordnung einer Therapie einnehmen werden. Zudem diskutiert er die Möglichkeit, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten die komplexen Diagnostik-Pfade und notwendigen Diagnostik-Leistungen nicht bis zur definitiven Diagnose der Alzheimer-Krankheit in Anspruch nehmen wird und diese zu einem bereits frühen Zeitpunkt im Verlauf abbricht. Dadurch würden

diagnostische Kapazitäten gebunden, die anderen Patientinnen bzw. Patienten nicht zur Verfügung stünden.

Aufgrund der laut pU insgesamt limitierten Datenlage und um Unsicherheiten im Kontext der Patientenpräferenzen und Arztentscheidungen ausreichend zu berücksichtigen, schätzt der pU den Anteil der im Rahmen der verfügbaren Diagnostik- und Behandlungskapazitäten behandelbaren Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit, die tatsächlich eine Behandlung mit Lecanemab wählen, auf maximal 50 %.

Bezogen auf die vom pU in Schritt 8 ermittelte Gesamtbehandlungskapazität ergibt dies eine Anzahl von 8728 bis 14 102 Patientinnen und Patienten in Deutschland, die laut pU in den ersten 12 bis 24 Monaten nach Markteinführung für eine Therapie mit Lecanemab der frühen Alzheimer-Krankheit infrage kommen.

Schritt 10: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,24 % [16,17] ermittelt der pU eine Anzahl von 7785 bis 12 579 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Zielpopulation grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten umfasst, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Lecanemab infrage kommen. Der pU nimmt somit ab Schritt 6 eine Einschränkung der Zielpopulation vor, die sich nicht aus dem Anwendungsgebiet ergibt. Die vom pU vorgenommene Eingrenzung auf bestehende Behandlungskapazitäten führt dadurch zur Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Es ist zudem anzumerken, dass sowohl Angaben zu (Diagnostik- und) Behandlungskapazitäten als auch zu Patientenpräferenzen und Arztentscheidungen dem Abschnitt Versorgungsanteile (Abschnitt II 2.7) zuzuordnen sind und nicht zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen werden sollten.

Daher wird nachfolgend nur der Ansatz des pU zur Ermittlung der Gesamtbehandlungsprävalenz (Schritt 1 bis Schritt 5) im Detail bewertet.

Zu Schritt A1 und Schritt B1: Bevölkerung ab einem Alter von 50 bzw. 65 Jahren in Deutschland

Der pU berücksichtigt in seinen Berechnungen lediglich Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 50 Jahren bei Personen mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und ab einem Alter von 65 Jahren bei Personen mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit. Die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten unter 50 Jahren mit MCI und unter 65 Jahren mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit führt somit – wie der pU selbst anmerkt – zu einer geringfügigen Unterschätzung in diesem Schritt. Aufgrund der geringen Prävalenz von MCI bzw. leichter Demenz in diesen jüngeren Altersgruppen ist dieses Vorgehen jedoch nachvollziehbar.

Zu Schritt A2a und Schritt B2a: Personen, die eine Ärztin oder einen Arzt aufsuchen

Mit diesem Schritt schränkt der pU die Zielpopulation auf behandelte Patientinnen und Patienten ein. Der pU überträgt den Anteilswert der Personen, die eine Ärztin bzw. einen Arzt aufsuchen, welcher basierend auf Abrechnungsdaten von einer Bevölkerung ab 40 Jahren ermittelt wurde auf Personen im Alter ab 50 Jahren (Schritt A2a) bzw. ab 65 Jahren (Schritt B2a). Es ist unklar, inwiefern sich die Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen zwischen diesen Altersgruppen unterscheidet. Die Übertragung des Anteils ist daher mit Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus setzt der pU bei der Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die eine Ärztin bzw. einen Arzt aufsuchen die Abrechnungsdaten in der GKV-Bevölkerung ins Verhältnis zur Gesamtbevölkerung, sodass er hiermit implizit schon den GKV-Anteil berücksichtigt.

Zu Schritt A4: Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ε4-Träger

Bei dem vom pU auf Basis der Publikation von Fortea et al. [10] ermittelten Anteilswert ist unklar, ob für alle der 1045 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit MCI eine Aβ-Pathologie vorliegt und somit eine Übertragbarkeit des Anteils auf die untere Grenze des Patientenkollektivs aus Schritt A3 ggf. nur eingeschränkt gegeben ist.

Zu Schritt A4 und Schritt B4: Patientinnen und Patientinnen mit MCI bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ε4-Träger

Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU die Anzahl der Patientinnen und Patientinnen, die homozygote ApoE ε4-Träger sind, die er jeweils anhand der oberen Grenze aus Schritt A3 bzw. Schritt B3 ermittelt anschließend von der für die unteren Grenze ermittelten Patientenzahl aus Schritt A3 bzw. Schritt B4 subtrahiert und vice versa. Dadurch entsteht eine breitere Spanne als es anhand der zugrunde liegenden Anteilswerte sachgerecht wäre.

Zu Schritt B2b: Patientinnen und Patienten mit Demenz

Wie der pU korrekterweise anführt, sind Demenz-Diagnosen unter 65 Jahren sehr selten [18]. Daher ist davon auszugehen, dass die (Behandlungs-)Prävalenz bei Personen ab 65 Jahren erheblich höher liegt, als bei allen Personen ab 40 Jahren. Der vom pU der Publikation von Bohlken et al. 2020 [4] entnommene Anteil von 3,55 % der Personen über 40 Jahre, stellt damit eine Unterschätzung der Demenz-Prävalenz für das Patientenkollektiv der über 65-Jährigen dar.

Zu Schritt B2c: Patientinnen und Patientinnen mit Alzheimer-Demenz

Der pU zieht einen Anteil von 32,53 % mit Alzheimer-Demenz von allen Patientinnen und Patienten mit Demenz heran, welcher er der Publikation von Bohlken et al. [4] entnommen hat. Es ist anzumerken, dass andere Quellen hier zum Teil deutlich davon abweichende Anteile angeben. So ist z. B. der S3-Leitlinie ein Anteil von 60 % bis 80 % zu entnehmen [18].

Zu Schritt B2d und B6c: Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz

Die aus den vom pU herangezogenen Publikationen von Herbert et al. [11] und Gurvit et al. [12] entnommenen Anteilswerte zur leichten Alzheimer-Demenz sind mit Unsicherheit behaftet. Dies resultiert zum einen daraus, dass diese auf vergleichsweise alten Daten basieren (Chicago Population Study, publiziert im Jahr 2003 [11]; Gurvit et al., publiziert im Jahr 2008 [12]) und zum anderen aus der örtlichen Einschränkung von rekrutierten Patientinnen und Patienten aus einzelnen Stadtgebieten in Chicago [11] bzw. Istanbul [12]. Daher besteht insgesamt Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Anteilswerte auf den aktuellen Versorgungskontext in Deutschland.

Darüber hinaus basiert der vom pU der Publikation von Herbert et al. [11] für die untere Grenze (in Schritt B2d bzw. Schritt B6c) entnommene Anteilswert auf prävalenten Fällen mit Alzheimer-Krankheit. Es ist dadurch unklar, ob in der Grundgesamtheit auch Patientinnen und Patienten mit MCI enthalten sind. Somit besteht Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit des Anteilswerts auf das Patientenkollektiv aus Schritt B2c bzw. Schritt B6b.

Zu Schritt B3: Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit

Die vom pU zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz, die eine A β -Pathologie aufweisen, herangezogenen Publikationen [8,13] bestimmen den Anteil der Personen mit A β -Pathologie auf Basis von Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz. Die Übertragung dieser Anteile auf das Patientenkollektiv der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (Schritt B2d) ist daher mit Unsicherheit behaftet. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass beim Anteil der A β -Pathologie – basierend auf Jansen et al. [8] – keine Unterschiede hinsichtlich des Schweregrads der Alzheimer-Demenz zu beobachten waren.

Zu Schritt B4: Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE ε4-Träger

Der pU schließt für die Berechnung des Anteilswerts homozygoter ApoE ε4-Träger Patientinnen und Patienten aus der Grundgesamtheit aus, für die gemäß der Publikation von Jansen et al. 2022 [8] keine Angaben zum ApoE Genotyp (n = 614; 64,29 %) verfügbar sind. Der pU geht somit implizit davon aus, dass der Anteil an homozygoten ApoE ε4-Trägern bei dieser Patientengruppe identisch ist im Vergleich zur Gruppe mit Angaben zum ApoE Genotyp. Es besteht eine Unsicherheit, inwieweit diese Annahme zutrifft.

Bewertung des Vorgehens des pU zur Herleitung der Gesamtbehandlungsprävalenz

Bei der vom pU angegebenen Anzahl von 89 336 bis 169 395 Patientinnen und Patienten (siehe Schritt 5 in Abschnitt II 1.3.1, davon 38 382 bis 80 709 mit MCI bzw. 50 954 bis 88 686 mit leichter Demenz) ist einerseits aufgrund der vom pU herangezogenen Demenz-Prävalenz (siehe Zu Schritt B2b), von einer Unterschätzung auszugehen. Andererseits ist für Patientinnen und Patienten während einer Behandlung mit Lecanemab eine Therapie mit Antikoagulanzen kontraindiziert (siehe auch Teil I: Nutzenbewertung, Abschnitt I 3.2.3.3). Es ist darauf hinzuweisen, dass Patientinnen und Patienten mit laufender Therapie mit Antikoagulanzen einen nicht unerheblichen Anteil in der relevanten Altersgruppe ausmachen dürften. Ein entsprechender Anteilswert wurde vom pU in der Herleitung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt. Insgesamt ergibt sich hieraus Unsicherheit.

Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass es sich bei den hier angegebenen Patientenzahlen nur um gesetzlich versicherte Patientinnen und Patienten handelt (siehe Zu Schritt A2a bzw. Zu Schritt B2a).

Des Weiteren umfasst, wie bereits ausgeführt, die Zielpopulation grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Lecanemab infrage kommen. Der pU nimmt ab Schritt 6 eine Einschränkung der Zielpopulation vor, die sich nicht aus dem Anwendungsgebiet ergibt.

Es ist zudem anzumerken, dass sowohl Angaben zu (Diagnostik- und) Behandlungskapazitäten als auch zu Patientenpräferenzen und Arztentscheidungen dem Abschnitt Versorgungsanteile (Abschnitt II 2.7) zuzuordnen sind und nicht zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen werden sollten.

Allgemeine Aspekte:

Der vom pU ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation liegt ein Behandlungsprävalenzansatz zugrunde. Damit versucht er die tatsächliche Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und die aktuelle Versorgungsrealität in Deutschland abzubilden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Anzahl der im Rahmen der ärztlichen Dokumentation

inzident und / oder prävalent kodierten Betroffenen mit MCI und leichter Demenz von den in populationsbasierten Epidemiologiestudien erhobenen Daten (Bevölkerungsprävalenz) nach unten abweicht. Insbesondere für MCI ist eine große Diskrepanz zwischen kodierter und erwarteter Prävalenz festzustellen. Gründe dafür sind u. a., dass viele MCI-Betroffene trotz zunehmender kognitiver Einschränkung keine Ärztin bzw. Arzt aufsuchen und auch die Dokumentationsqualität eingeschränkt ist [19]. Es ist zu bedenken, dass sich die Inanspruchnahme von medizinischen Einrichtungen der Patientinnen und Patienten durch neue krankheitsmodifizierende Therapieoptionen verändern kann.

Auch die stärkere Sensibilisierung von Patientinnen und Patienten für frühe Symptome aufgrund der Aussicht auf eine verlangsamte Krankheitsprogression und der damit möglicherweise verbundene frühere Zugang zum Versorgungssystem kann zum Anstieg der Behandlungsprävalenz führen. Somit ist darauf hinzuweisen, dass sich die vom pU für die Herleitung der Zielpopulation herangezogene Behandlungsprävalenz (siehe Schritt 5 in Abschnitt II 1.3.1) aus genannten Gründen – insbesondere mittel- und langfristig – der Bevölkerungsprävalenz (Angabe pU in Modul 3 A: Anzahl Patientinnen und Patienten mit MCI: 1 061 693 bis 2 816 198; Anzahl Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz: 250 703 bis 434 818; jeweils aufgrund der Alzheimer-Krankheit und ohne homozygote ApoE ε4-Träger) annähern kann.

Darüber hinaus diskutiert der pU bestehende Limitationen bei den Diagnose- und Behandlungskapazitäten (ab Schritt 6). Es ist darauf hinzuweisen, dass in mehreren Herleitungsschritten bei dem Behandlungskapazitätsansatz des pU starke methodische Limitationen und Unsicherheiten vorliegen. Zum einen ist die Repräsentativität der Daten unklar im Hinblick auf die heutigen behandelten Patientinnen und Patienten (Schritt 6) und zum anderen belegt der pU in wesentlichen Herleitungsschritten seine Angaben weder mit Quellen noch stellt er konkrete Berechnungen dar, die seinen Annahmen zugrunde liegen (Schritt 7b und Schritt 9). Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass Diagnostik- und Behandlungskapazitäten keine statischen Größen sind, sondern durch veränderte Patientenpräferenzen und Rahmenbedingungen ausgebaut bzw. reallokiert werden können.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht innerhalb der nächsten 5 Jahre von einer konstanten Behandlungsprävalenz aus. Er geht nicht davon aus, dass es in naher Zukunft zu einer großen Kapazitätsausweitung zur Behandlung der Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit kommt. Anhand der steigenden Anzahl an Personen im Alter ab 50 Jahren, prognostiziert er einen geringfügigen Anstieg der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation auf 7921 bis 12 798 Patientinnen und Patienten im Jahr 2030.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Lecanemab	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind	7785–12 579	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da der pU Einschränkungen in der Herleitung vornimmt (Schritt 6 bis Schritt 9), die das Versorgungsgeschehen abbilden. Diese Einschränkungen ergeben sich nicht aus dem Anwendungsgebiet. Der pU gibt eine Gesamtbehandlungsprävalenz von 89 336 bis 169 395 Patientinnen und Patienten (siehe Schritt 5) an. Diese Angabe ist insbesondere aufgrund der vom pU unterschätzten Demenz-Prävalenz sowie der Nichtberücksichtigung eines relevanten Anteils an Patientinnen und Patienten in der Herleitung, die eine Behandlung mit Antikoagulanzen erhalten, insgesamt unsicher.
	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind (Fragestellung 1)	k. A.	
	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind (Fragestellung 2)	k. A.	
a. Angaben des pU ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCI: leichte kognitive Störung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind (Fragestellung 1):
 - beobachtendes Abwarten
- Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind (Fragestellung 2):
 - Donepezil,
 - Galantamin oder
 - Rivastigmin

Der G-BA weist darauf hin, dass die Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen sind und die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden soll.

Der pU formuliert abweichend davon für die beiden Populationen der genannten Fragestellungen das krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er gibt an, dass die Behandlung entsprechend patientenindividuell unterschiedlich sei und quantifiziert in Modul 3 A keine Kosten.

Zusätzlich zu den im Modul 3 A enthaltenen Angaben legt der pU eine separate Tabellenkalkulation mit Kostenberechnungen zu den AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) für die symptomatische Therapie (Fragestellung 2) vor. In der vorliegenden Bewertung werden diese Angaben ergänzend hinzugezogen, um die Kosten der verschiedenen Therapiealternativen beurteilen zu können. Für Rivastigmin stellt die Hartkapsel die wirtschaftlichste Darreichungsform dar. Bei Dosierung in der Darreichungsform als Lösung oder als Pflaster entstehen höhere Kosten.

Bei beobachtendem Abwarten (Fragestellung 1) sind die Kosten nicht bezifferbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zum beobachtenden Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Für die zu bewertende Therapie Lecanemab als auch für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) liefert der pU Angaben sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je Folgejahr.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,20-23].

Da in der Fachinformation für Lecanemab [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Der pU ermittelt basierend auf 52 Kalenderwochen im Jahr und 1 Behandlung mit Lecanemab alle 2 Wochen 26 Behandlungstage im Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Behandlungstage basierend auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich abweichend eine Anzahl von 26,1 Behandlungstagen pro Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,20-23]. Dabei berücksichtigt der pU die höchstmögliche Dosis für die AChEI.

Der Verbrauch von Lecanemab richtet sich nach dem Körpergewicht. Lecanemab wird mit einer Dosierung von 10 mg pro kg Körpergewicht verabreicht [1]. Der pU veranschlagt ein Körpergewicht von 70 kg für einen Erwachsenen [24,25]. Bei der Berechnung des Verbrauchs unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2021 [26] entsteht ein entsprechend höherer Verbrauch als vom pU veranschlagt (770 mg statt 700 mg).

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lecanemab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2025 wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von Donepezil, Galantamin und Rivastigmin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU macht keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den Fachinformationen [20-23] ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Lecanemab sind überwiegend nachvollziehbar.

Für Lecanemab berücksichtigt der pU für das 1. Behandlungsjahr Kosten für den Nachweis einer A β -Pathologie, welcher vor Einleitung der Behandlung mittels eines geeigneten Tests erbracht werden muss [1]. Der pU veranschlagt dazu Kosten für die Bestimmung einer A β -Pathologie mittels Liquor-Untersuchung nach Lumbalpunktion (EBM-Ziffer: 02342) und der Quantitativen Bestimmung A β (1-40 bzw. 1-42) im Liquor mittels Immunoassay (EBM-Ziffer: 32416) oder alternativ mittels Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET (EBM-Ziffer: 61070). Neben der vom pU angesetzten EBM-Ziffer 61070 können darüber hinaus auch noch Kosten für weitere Leistungen im Zusammenhang mit der Durchführung einer Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie anfallen (EBM-Ziffern: 61072, 61072, 61074). Bei der Bestimmung der A β -Pathologie mittels Amyloid-PET ist zu berücksichtigen, dass diese derzeit nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie für die teilnehmenden Studienzentren und nur bei Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz unklarer Ätiologie abrechenbar ist [27,28]. Es ist möglich, dass die Bestimmung der A β -Pathologie für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der Status der A β -Pathologie bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.

Darüber hinaus setzt der pU Kosten im 1. Behandlungsjahr für die Überwachung auf amyloidbedingte Anomalien bei der Bildgebung (Amyloid-related Imaging Abnormalities, ARIA) mittels MRT-Untersuchung des Gehirns 1-mal vor Therapiebeginn, sowie jeweils 1-mal vor der 5., 7. und 14. Infusion an. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation [29] zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung. Gemäß der aktualisierten Fachinformation ist eine zusätzliche MRT-Untersuchung vor der 3. Infusion erforderlich [1]. Dadurch fallen im 1. Jahr 5 anstelle der vom pU angesetzten 4 MRT-Untersuchungen an.

Neben der Bestimmung der A β -Pathologie und der Überwachung auf ARIA mittels MRT-Untersuchungen ist gemäß Fachinformation [1] einmalig vor Behandlungsbeginn der ApoE ϵ 4-Trägerstatus gemäß Genotyp zu bestimmen. Hierfür veranschlagt der pU keine Kosten, da dieser Test aktuell keine regelhafte diagnostische Leistung darstellt und nicht im EBM abgebildet ist.

Für die zu bewertende Therapie setzt der pU sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für das 2. Behandlungsjahr Kosten für die Infusionstherapie gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 3. Quartal 2025) an [30]. Diese sind je Anwendung grundsätzlich nachvollziehbar. Für die 1. Anwendung kann aufgrund der notwendigen Nachbeobachtung auch eine abweichende EBM-Ziffer veranschlagt werden.

Für Lecanemab fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Lecanemab für das 1. Behandlungsjahr Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 30 367,17 € bis 30 740,77 € und je Folgejahr Jahrestherapiekosten in Höhe von 29 751,54 €. Die Untergrenze im 1. Behandlungsjahr bezieht sich auf die Bestimmung der Aβ-Pathologie mittels Liquor-Untersuchung nach Lumbalpunktion, die obere Grenze im 1. Behandlungsjahr bezieht sich auf die Bestimmung der Aβ-Pathologie mittels Amyloid-PET (im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET). Die Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind für das vom pU veranschlagte Körpergewicht in der Größenordnung plausibel. Bei der Berechnung des Verbrauchs unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2021 [26] entstehen deutlich höhere Arzneimittelkosten als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.2). Der pU berücksichtigt für das 1. Behandlungsjahr nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im 2. Behandlungsjahr sind weitestgehend nachvollziehbar (siehe Abschnitt II 2.4). Für Lecanemab fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU in einer separaten Tabellenkalkulation beigefügten Kostenberechnungen zu den AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für die genannten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel. Aus den Fachinformationen [20-23] ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Lecanemab	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammen-genommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind	29 219,84	1. Jahr: 1147,33– 1520,93 Folgejahre: 531,70	0	1. Jahr: 30 367,17– 30 740,77 Folgejahre: 29 751,54	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für das vom pU veranschlagte Körpergewicht (70 kg) in der Größenordnung plausibel. Bei Berechnung des Verbrauchs unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten (77,7 kg) entstehen deutlich höhere Arzneimittelkosten als vom pU veranschlagt. Der pU berücksichtigt für das 1. Behandlungsjahr nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b						
beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind (Fragestellung 1)	keine Angabe				Die Kosten für beobachtendes Abwarten sind nicht bezifferbar.
Donepezil ^c	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind (Fragestellung 2)	keine Angabe in Modul 3 A				Den vom pU in einer separaten Tabellenkalkulation beigefügten Kostenberechnungen lassen sich Arzneimittelkosten in Höhe von 229,72 € für das 1. Behandlungsjahr und 223,99 € je Folgejahr entnehmen. Diese sind plausibel. Es ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Galantamin ^c	(siehe oben)	keine Angabe in Modul 3 A				Den vom pU in einer separaten Tabellenkalkulation beigefügten Kostenberechnungen lassen sich Arzneimittelkosten in Höhe von 233,91 € für das 1. Behandlungsjahr und 232,38 € je Folgejahr entnehmen. Diese sind plausibel. Es ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.
Rivastigmin ^c						Den vom pU in einer separaten Tabellenkalkulation beigefügten Kostenberechnungen lassen sich Arzneimittelkosten in Höhe von 450,46 € ^e für das 1. Behandlungsjahr und 432,59 € ^e je Folgejahr entnehmen. Diese sind in der Größenordnung plausibel. Es ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.
a. Angaben des pU b. Der pU formuliert abweichend zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien fragestellungsübergreifend das krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie. c. Die Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden. d. In der Darreichungsform: Hartkapsel. Bei Dosierung in der Darreichungsform als Lösung oder als Pflaster entstehen höhere Kosten. ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCI: leichte kognitive Störung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass aufgrund fehlender Daten aus der Routineversorgung sowie der möglichen Einführung weiterer krankheitsmodifizierender Therapien eine genaue fundierte Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile derzeit nicht möglich sei. Er diskutiert die aus seiner Sicht zentralen auf die Versorgungsanteile einwirkenden Einflussfaktoren, wie Diagnostik- und Behandlungskapazitäten und Patientenpräferenzen und Arztentscheidungen, die laut pU dazu führen, dass nur ein geringer Anteil der von der Zulassung von Lecanemab umfassten Patientenpopulation tatsächlich diagnostiziert und eine längerfristige Therapie mit Lecanemab erhalten könne. Zudem führt der pU aus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund von Kontraindikationen (u. a. der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil; laufende Therapie mit Antikoagulanzen) nicht für eine Behandlung mit Lecanemab infrage kommt.

Trotz der vom pU beschriebenen Unsicherheiten nennt er eine Spanne von 55 % bis 90 % für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Lecanemab infrage kommt und die diese auch beginnen. Übertragen auf das Ergebnis in Abschnitt II 1.3.1 berechnet er eine Anzahl von 4282 bis 11 321 Patientinnen und Patienten in der GKV, die innerhalb von 12 bis 24 Monaten eine Therapie mit Lecanemab erhalten. Diese Quantifizierung der Versorgungsanteile ist nicht nachvollziehbar, da einerseits keine entsprechenden Quellen benannt werden und andererseits diverse Aspekte, die der pU unter den Versorgungsanteilen nennt (Kapazitäten, Arzt- und Patientenpräferenzen) bereits in der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe Abschnitt II 1.3.1) berücksichtigt wurden.

Der pU geht davon aus, dass anfangs sowohl die Diagnostik als auch die Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit mit Lecanemab weitestgehend im ambulanten Bereich und dort überwiegend in spezialisierten Einrichtungen wie Gedächtnisambulanzen durchgeführt werden wird. Die Behandlung von Patienten mit Lecanemab im stationären Bereich stellt laut pU hingegen die Ausnahme dar.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu insgesamt 8 Studien. Er gibt über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V an allen Prüfstellen mit 0,96 % an.

Für die Studien BAN2401-A001-004, BAN2401-A001-005, BAN2401-A001-101, BAN2401-J081-104, BAN2401-G000-303 [31-35] legt der pU keine SAS-Auszüge vor. Basierend auf den vom pU mitgelieferten Studienregistereinträgen lassen sich die Angaben für diese Studien nachvollziehen.

Für die Studie BAN2401-G000-303 [35] ist unklar, ob die Rekrutierung der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer bereits abgeschlossen ist. Zudem ist anzumerken, dass es sich bei der vom pU für diese Studie angegebenen Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen hinweg um eine Schätzung handelt.

Unabhängig von der Berücksichtigung der Studie BAN2401-G000-303 [35] liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V unter 5 %.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Eisai. LEQEMBI 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2025 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025319/legembi-r-100-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung?query=Lecanemab>.
2. Destatis. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0006>.
3. Destatis. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland [online]. 2021. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide>.
4. Bohlken J, Stillfried D, Schulz M. Prävalenz von leichten kognitiven Störungen und Demenzen in der ambulanten Routineversorgung in Deutschland 2009–2016. Psychiatr Prax 2020; 47(1): 16-21. <https://doi.org/10.1055/a-1012-9502>.
5. Bohlken J, Riedel-Heller S, Steininger G et al. Trends in Dementia and Mild Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in German General and Specialist Practices Between 2015 and 2019. J Alzheimers Dis 2021; 79(4): 1683-1690. <https://doi.org/10.3233/JAD-201385>.
6. Bohlken J, Kostev K. Coded Prevalence of Mild Cognitive Impairment in General and Neuropsychiatrists Practices in Germany Between 2007 and 2017. J Alzheimers Dis 2019; 67(4): 1313-1318. <https://doi.org/10.3233/JAD-181180>.
7. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. JAMA 2015; 313(19): 1924-1938. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>.
8. Jansen WJ, Janssen O, Tijms BM et al. Prevalence Estimates of Amyloid Abnormality Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum. JAMA neurology 2022; 79(3): 228-243. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.5216>.
9. Lautner R, Palmqvist S, Mattsson N et al. Apolipoprotein E genotype and the diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease. JAMA psychiatry 2014; 71(10): 1183-1191. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1060>.
10. Fortea J, Pegueroles J, Alcolea D et al. APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. Nat Med 2024; 30(5): 1284-1291. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02931-w>.

11. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. Arch Neurol 2003; 60(8): 1119-1122.
<https://doi.org/10.1001/archneur.60.8.1119>.
12. Gurvit H, Emre M, Tinaz S et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2008; 23(1): 67-76.
<https://doi.org/10.1177/1533317507310570>.
13. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. JAMA 2015; 313(19): 1939-1949.
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.4669>.
14. Hausner L, Frölich L, Arnim CAF et al. Gedächtnisambulanzen in Deutschland – strukturell-organisatorische Voraussetzungen und Aufgabenfelder. Nervenarzt 2021; 92(7): 708-715. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-01007-7>.
15. Meiberth D, Rapp MA, Jessen F. Gedächtnisambulanzstrukturen in Deutschland – Ergebnisse einer Klinikbefragung. Psychiatr Prax 2019; 46(4): 213-216.
<https://doi.org/10.1055/a-0825-9049>.
16. Destatis. Bevölkerungsstand nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html>.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Juli 2025 [online]. 2025. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Juli_2025.pdf.
18. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. S3-Leitlinie Demenzen. 2025. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3_Demenzen_2025-07.pdf.
19. Bleß HH, Stein DB. Weißbuch Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit. München: Springer; 2021.
20. Eisai. ARICEPT 5 mg/10 mg Filmtabletten [online]. 12.2022 [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/001940/aricept-r-5-mg-10-mg?query=Donepezil>.
21. TAD Pharma. Galnora 8 mg + 16 mg Hartkapseln, retardiert [online]. 05.2022 [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
22. TAD Pharma. Galnora 8 mg/- 16 mg/- 24 mg Hartkapseln, retardiert [online]. 05.2022 [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

23. Heumann Pharma. Rivastigmin Heumann Hartkapseln [online]. 06.2025 [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anlage 2 - Regeln zur Berechnung von Messzahlen [online]. 2020. URL: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Packungsgroessen/nod_e.html.
25. Wissenschaftliches Institut der AOK. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt [online]. 2025. URL: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/analytik/arzneimittel-klassifikation/#:~:text=ATC%2DMethodik-,ATC%2DMethodik,Die%20Methodik%20wird%20j%C3%A4hrlich%20aktualisiert.>
26. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Abschlussbericht Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung der Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6326/2020-02-06_Erp-RL_Amyloid-PET-Demenz_ZD.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Amyloid-Positronenemissionstomographie bei Demenz unklarer Ätiologie [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2157/Erp-RL-Amyloid-PET_2020-02-06_iK-2020-06-03.pdf.
29. Eisai. LEQEMBI 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2025. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 3. Quartal 2025 [online]. 2025. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-3-ebm.pdf>.
31. Eisai. An Open-label, Parallel-group, Randomized Study to Evaluate the Absolute Bioavailability of Single Dose Subcutaneous Administration of Lecanemab in Healthy Subjects [online]. 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05045716>.
32. Eisai. An Open-Label, Parallel-Group, Randomized Study to Demonstrate the Bioequivalence of the Subcutaneous Formulation of Lecanemab Supplied in Vials and a Single-Use Auto-Injector [online]. 2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05533801>.

33. Eisai. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Combined Single Ascending Dose and Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacodynamic Response, and Pharmacokinetics of Intravenous Infusions of BAN2401 in Subjects With Mild to Moderate Alzheimer's Disease [online]. 2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01230853>.
34. Eisai. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Pharmacodynamic Response of Repeated Intravenous Infusions of BAN2401 in Subjects With Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease and Mild Alzheimer's Disease [online]. 2015. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02094729>.
35. Eisai. AHEAD 3-45 Study: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Treatment Arm, 216 Week Study With an Extension Phase to Evaluate Efficacy and Safety of Treatment With BAN2401 in Subjects With Preclinical Alzheimer's Disease and Elevated Amyloid (A45 Trial) and in Subjects With Early Preclinical Alzheimer's Disease and Intermediate Amyloid (A3 Trial) [online]. 2025. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04468659>.