

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 Donanemab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.10.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Donanemab 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 Donanemab

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		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellungen getrennt nach MCI und leichter Demenz jeweils aufgrund der Alzheimer-Krankheit. In Modul 4 A bearbeitet der pU allerdings zusätzlich zu den 2 Fragestellungen des

G-BA eine 3. Fragestellung, in der die Populationen der beiden Fragestellungen des G-BA in einer Gesamtpopulation zusammengefasst sind, die der pU als „gesamte Zielpopulation“ bezeichnet und als „erwachsene Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit“ beschreibt. Die vom pU für diese 3. Fragestellung gebildete Population wird nachfolgend als Modul 4 A Gesamtpopulation bezeichnet. Als Grund für dieses Vorgehen benennt der pU eine aus seiner Sicht bestehende Unschärfe bei der Abgrenzung der Stadien der Alzheimer-Krankheit. Der pU benennt für diese 3. Fragestellung eine „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsprogression auf dem Kontinuum der Alzheimer-Krankheit und unter Auswahl von beobachtendem Abwarten und der Anwendung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI)“ als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dieses Vorgehen bleibt ohne Konsequenz hinsichtlich der Vollständigkeit des Studienpools. 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 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 18 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Studie AACI

Die Studie AACI wird in Übereinstimmung mit dem pU für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die vom pU gebildeten Teilpopulationen zu den in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen sind jedoch nicht sachgerecht und können nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Es verbleibt eine Unsicherheit, ob es auf Basis der in der Studie erhobenen Angaben möglich ist eine adäquate Trennung der Patientinnen und Patienten mit MCI bzw. mit leichter Alzheimer-Demenz vorzunehmen.

Die Studie AACI ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Donanemab mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 60 bis 85 Jahren mit allmählicher und fortschreitender Veränderung der Gedächtnisfunktion seit mindestens 6 Monaten und einem Mini-Mental-Status-Test(MMST)-Score von mindestens 20 und höchstens 28 Punkten sowie mit Erfüllung der Positronenemissionstomografie(PET)-Scan Kriterien hinsichtlich des Vorliegens einer Amyloid-Pathologie und einer Tau-Pathologie eingeschlossen. Im Prüfbogen musste angegeben werden, dass die Patientin oder der Patient eine Alzheimer-Krankheit hat. Weitere Einschlusskriterien hinsichtlich der Diagnose MCI aufgrund der Alzheimerkrankheit oder frühe Alzheimer-Demenz gab es nicht. Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, sofern diese die Wahrnehmung oder die Fähigkeit an der Studie teilzunehmen beeinträchtigten konnten, hierunter fielen

unter anderem andere Demenzerkrankungen und die Parkinson-Krankheit. Ebenfalls von der Teilnahme ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, die nach Beurteilung durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt die Studienteilnahme, Tests zur Kognition und die Interpretation des Behandlungseffekts beeinträchtigen konnten, hierunter fiel unter anderem eine Schizophrenie-Erkrankung. Die Teilnahme an der Studie war zudem für Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, bei denen klinische bedeutsame Auffälligkeiten oder der Befund der Magnetresonanztomografie(MRT)-Untersuchung im Screening auf eine andere Ätiologie einer Demenz hinwiesen.

In die Studie AACI wurden insgesamt 1736 Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem ApoE-ε4-Status eingeschlossen und zufällig Donanemab (N = 860) oder Placebo (N = 876) zugewiesen. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und Tau-Pathologie (intermediär / hoch).

Eine medikamentöse Begleitbehandlung der Alzheimer-Krankheit konnte fortgeführt werden, wenn sie zu Studienbeginn für mindestens 30 Tage in stabiler Dosis durchgeführt wurde. Wenn medizinisch angezeigt, konnten Dosisänderungen durchgeführt werden. Auch eine Initiierung oder die Beendigung dieser medikamentösen Therapie im Studienverlauf war zugelassen, wenn medizinisch angezeigt. Eine nicht medikamentöse Behandlung der Alzheimer-Krankheit war mit den gleichen Einschränkungen wie die medikamentöse Therapie erlaubt. Die Behandlung mit Donanemab erfolgte in der Studie AACI nicht vollständig gemäß der Fachinformation. Zunächst war in der Studie eine Dosis von 1400 mg von Beginn an vorgesehen. Nach dem Protokollamendment erfolgten die ersten 3 Gaben in einer Dosis von je 700 mg.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung in der Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) bis Woche 76.

Limitationen der Studie AACI

Die Studie AACI wird in Übereinstimmung mit dem pU für die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie ungeachtet der vom pU vorgelegten nicht sachgerecht gebildeten Teilpopulationen Patientinnen und Patienten zu den vorliegenden Fragestellungen beinhaltet. Die nachfolgend aufgeführten zentralen Limitationen, stellen insgesamt die Relevanz der Studie nicht infrage:

- Unsicherheiten hinsichtlich der Population: Das Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit im Allgemeinen oder das Vorliegen eines MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit bzw. das Vorliegen einer leichten Alzheimer-Demenz im Speziellen waren keine näher spezifizierten Einschlusskriterien. Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die

noch nicht die Kriterien einer MCI erfüllen, sowie von Patientinnen und Patienten mit moderater Alzheimer-Demenz ist in der Studie AACI nicht sichergestellt.

- Fehlende Angaben zur Anwendung der AChEI-Therapie: Angaben zu Dosierungen und zu Zeitpunkten der Anpassungen der AChEI-Therapie liegen nicht vor. Diese wären jedoch notwendig, um auch für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe gemäß Fachinformation zu prüfen.
- Fehlende Vorgaben zum Umgang mit fehlender Wirksamkeit oder Progression ins nächste Stadium:
 - Gemäß Fachinformation ist Donanemab zugelassen für die Therapie des MCI und der leichten Demenz jeweils aufgrund der Alzheimer-Krankheit. Bei einem Progress der Erkrankung ins mittelschwere Stadium ist die Behandlung vor Ablauf der maximalen Behandlungsdauer von 18 Monaten abzubrechen. Der Abbruch der Behandlung mit Donanemab beim Übergang ins mittelschwere Stadium war in der Studie nicht vorgesehen. Sofern im mittelschweren Stadium eine Weiterbehandlung mit Donanemab 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 Anteil der Patientinnen und Patienten mit Progression in die mittelschwere Alzheimer-Demenz und somit einer Absetzindikation ist daher unklar.
 - Sowohl für Donanemab als auch für die AChEI ist 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. Eine Gesamteinschätzung der Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich fehlender Wirksamkeit mit entsprechenden Vorgaben zum Absetzen von Donanemab oder AChEI war nicht vorgesehen. Im Studienprotokoll wurde gefordert, eine bestehende AChEI-Therapie möglichst unverändert fortzuführen. Anpassungen der Therapie sollten vermieden werden, konnten aber, sofern medizinisch notwendig, stattfinden. 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. 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. 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. Bei Patientinnen und Patienten ohne diese Medikation zu Studienbeginn sollte diese

gemäß Studienprotokoll auch im Studienverlauf nicht initiiert werden, außer bei medizinischer Notwendigkeit.

- 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.
- Abweichungen von der Gabe von Donanemab gemäß Fachinformation: Die Initialdosis nach dem Protokollamendment a war mit 700 mg weiterhin deutlich höher als die Initialdosis von 350 mg gemäß Fachinformation. Darüber hinaus konnten die Prüfärztinnen und Prüfärzte die Therapie nach Studienprotokoll nicht nur unterbrechen und abbrechen, sondern auch reduzierte Dosierungen fortführen, die nicht in der Fachinformation aufgeführt sind.
- 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.

Vom pU vorgelegte Teilpopulationen der Studie AACI nicht geeignet

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu 3 Teilpopulationen vor, 2 Teilpopulationen für die Fragestellungen des G-BA, sowie die Kombination beider Teilpopulation, die Modul 4 A Gesamtpopulation. Der pU bildet unter Annahme einer zulassungskonformen und leitliniengerechten Vortherapie Teilpopulationen für die Fragestellungen des G-BA. Für die Bildung der Teilpopulationen zieht der pU die ursprüngliche Analysepopulation der Studie AACI heran, schließt hiervon die homozygoten ApoE-ε4-Trägerinnen und Träger aus, die nicht Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets von Donanemab sind, und schließt abschließend die Patientinnen und Patienten mit Memantin-Behandlung aus, da Memantin nicht zur Behandlung des MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder der leichten Alzheimer-Demenz zugelassen ist. Patientinnen und Patienten mit Kontraindikation, insbesondere Einnahme von Antikoagulanzien, schließt der pU nicht aus. Die hieraus resultierende Modul 4 A Gesamtpopulation filtert der pU dann in eine „Teilpopulation a1“, indem er die Subpopulation der Patientinnen und Patienten ohne AChEI-Therapie zu Screening bildet, nachfolgend als Modul 4 A Teilpopulation ohne AChEI bezeichnet. Die Modul 4 A Teilpopulation ohne AChEI legt der pU für die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung vor (Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit). Zusätzlich filtert der pU die Modul 4 A Gesamtpopulation in eine „Teilpopulation a2“, indem er die Subpopulation der Patientinnen und Patienten mit AChEI-Therapie (Behandlung mit Donepezil, Rivastigmin oder Galantamin) zu Screening bildet, nachfolgend als Modul 4 A Teilpopulation mit AChEI bezeichnet. Die Modul 4 A Teilpopulation mit AChEI legt der pU für die Fragestellung 2 der Nutzenbewertung vor (Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit). In der deutschen S3-Leitlinie ist das Vorgehen zur

Diagnostik von MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und leichter Alzheimer-Demenz entgegen der Aussage des pU hinsichtlich fehlender diagnostischer Differenzierbarkeit eindeutig beschrieben. Die Abgrenzung von MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und leichter Alzheimer-Demenz im Versorgungsalltag ist dabei anhand der Beeinträchtigung der Alltagskompetenz möglich, auch wenn die Abgrenzung nur schwer objektivierbar und sowohl von patientenindividuellen Faktoren als auch von der beurteilenden Ärztin bzw. dem beurteilenden Arzt abhängig ist. Die Abgrenzung von Teilpopulationen basierend auf der alleinigen Verwendung eines Messinstruments (z. B. des MMST) wird in Übereinstimmung mit dem pU als nicht sachgerecht erachtet. Die Bildung von Teilpopulationen auf Grundlage der Annahme einer zulassungskonformen und leitliniengerechten Vortherapie durch den pU ist jedoch ebenfalls nicht sachgerecht. Die Modul 4 A Teilpopulation mit AChEI (vom pU als Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz vorgelegt) kann grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit enthalten, die off-label mit AChEI behandelt wurden. Die Größe dieser Gruppe ist unklar. Es kann jedoch nicht von einem vernachlässigbaren Anteil ausgegangen werden. Das Eingehen dieser nicht entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelten Patientinnen und Patienten ist auch deswegen besonders problematisch, da in der für die Dossierbewertung von Lecanemab (A25-111) herangezogenen Studie CLARITY AD diese Patientengruppe die positiven, signifikanten Effekte in der Gesamtpopulation maßgeblich begründete. Zusätzlich kann die Modul 4 A Teilpopulation ohne AChEI (vom pU als Patientinnen und Patienten mit MCI vorgelegt) grundsätzlich auch Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz enthalten, die aus Gründen wie Verfügbarkeit, fehlender Wirksamkeit, Nebenwirkungen, bestehenden Kontraindikationen oder auch dem Patientenwunsch keine AChEI erhalten haben. Die Größe dieser Gruppe ist unklar. Es kann jedoch nicht von einem vernachlässigbaren Anteil ausgegangen werden. Insbesondere wäre es problematisch, wenn Patientinnen und Patienten eingehen, welchen aus Verfügbarkeitsgründen oder wegen mangelnder Überprüfung der Therapie/Diagnose zu Studienbeginn keine Therapie mit AChEI angeboten wurde – womit diese Patientinnen und Patienten untertherapiert wären. Zusätzlich zu den genannten Unsicherheiten kann nicht ausgeschlossen werden, dass beide Teilpopulationen auch Patientinnen und Patienten mit moderater Alzheimer-Demenz ohne Memantin-Einnahme enthalten. Es liegen somit keine geeigneten Daten für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertungen vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donanemab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Donanemab – 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
2	mit klinisch diagnostizierter leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit	Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.