

Donanemab

(frühe Alzheimer-Krankheit)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

A horizontal color bar consisting of a dark blue header with the text "DOSSIERBEWERTUNG" in white, followed by a series of colored squares transitioning from light blue to dark blue.

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.10.2025

Interne Projektnummer

A25-134

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-134>

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: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-134>.

Schlagwörter

Donanemab, Alzheimer Krankheit, Nutzenbewertung, NCT04437511

Keywords

Donanemab, Alzheimer Disease, Benefit Assessment, NCT04437511

Medizinisch-fachliche Beratung

- Patrick Weydt, Bonn

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

- Christof Dücker
- Tatjana Hermanns
- 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

Donanemab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung und leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit), die heterozygote Apolipoprotein-E-ε4-Träger oder Apolipoprotein-E-ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde.

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 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.

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	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 7	<ul style="list-style-type: none">▪ 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	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 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	ja	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.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.16
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 3.2.1 Studienbeschreibung.....	I.19
I 3.2.2 Limitationen der Studie AACI	I.21
I 3.2.2.1 Studiendauer mit limitierter Aussagekraft	I.22
I 3.2.2.2 Unsicherheiten hinsichtlich der Population.....	I.22
I 3.2.2.3 Unsicherheiten hinsichtlich Intervention und Begleittherapie	I.23
I 3.2.3 Vom pU vorgelegte Teilpopulationen der Studie AACI nicht geeignet	I.27
I 3.2.3.1 Charakteristika der vom pU vorgelegten Teilpopulationen	I.29
I 3.2.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.37
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.39
I 4.1 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	I.39
I 5 Literatur.....	I.40
I Anhang A Suchstrategien.....	I.43
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.44

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Donanemab.....	I.6
Tabelle 3: Donanemab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Donanemab.....	I.13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Donanemab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie.....	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie –RCT, direkter Vergleich: Donanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI.....	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Donanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI	I.19
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Donanemab vs. Placebo (Modul 4 A Teilpopulation ohne AChEI).....	I.30
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Modul 4 A Teilpopulation mit AChEI).....	I.33
Tabelle 10: Vergleich erkrankungsbezogener Patientencharakteristika für die Populationen aus Modul 4 A	I.36
Tabelle 11: Donanemab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.39

| Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitoren
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale
ADAS-Cog13	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale 13-item Version
ADCS-iADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living subscale
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
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
iADRS	Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LLT	Lowest level term
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
PET	Positronenemissionstomografie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklasse
UE	unerwünschtes Ereignis

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 leichter 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-Nichträger 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
<p>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.</p> <p>AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCI: leichte kognitive Störung</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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 (mild cognitive Impairment)		

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 (siehe hierzu auch den folgenden Abschnitt). 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. Eine inhaltliche Bewertung findet sich im nachfolgenden Abschnitt. 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 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 18 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU. Weitere Überlegungen zur Studiendauer werden im Abschnitt I 3.2.2.1 beschrieben.

Bewertung der Argumentation des pU bezüglich der Fragestellungen

Der pU stellt in Modul 4 A eine aus seiner Sicht bestehende Unschärfe bei der Abgrenzung der Stadien der Alzheimer-Krankheit fest und bearbeitet daher eine 3. Fragestellung, in der er die Populationen der beiden Fragestellungen des G-BA zusammenfasst und als „erwachsene Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit“ bezeichnet. Für diese Fragestellung legt der pU eine „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsprogression auf dem Kontinuum der Alzheimer-Krankheit und unter Auswahl von beobachtendem Abwarten und der Anwendung von AChEI (Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin)“ als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Zwar wird die Alzheimer-Krankheit, wie auch vom pU dargelegt, 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 das 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, von verschiedenen Faktoren abhängt und es potenziell durchaus einen relevanten Anteil an MCI-Patientinnen und Patienten gibt, der niemals in das Stadium der leichten Alzheimer-Demenz übergeht [5,7-11]. 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 eines 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 sowie die Empfehlungen der Leitlinien. Dabei betrachtet er in seiner Fragestellung zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Antidementiva (in Fragestellung 1 des G-BA adressiert) und Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz, die mit AChEI behandelt wurden (in Fragestellung 2 des G-BA adressiert) auch diejenigen Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die off-label mit AChEI behandelt wurden, sowie Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz, die nicht behandelt wurden. 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. Die Größe dieser Gruppe im deutschen Versorgungskontext ist unklar. In der im Rahmen der Dossierbewertung zu Lecanemab bei früher Alzheimer-Krankheit (A25-111) betrachteten Studie CLARITY AD betrug der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne AChEI-Therapie ca. 1/3 der Patientinnen und Patienten mit der Diagnose leichte Alzheimer-Demenz [21].

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. Die Bewertung des Zusatznutzens von Donanemab 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Donanemab (Stand zum 19.09.2025)
- bibliografische Recherche zu Donanemab (letzte Suche am 26.08.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Donanemab (letzte Suche am 19.08.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Donanemab (letzte Suche am 15.08.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Donanemab (letzte Suche am 11.11.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a	Studie Dritter	Studienbericht	Register-einträge ^b	Publikation und sonstige Quellen ^c
AACI ^d (TRAILBLAZER-ALZ 2)	ja	ja	nein	ja [22]	ja [23-25]	ja [26]

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. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die Studie AACI wird in Übereinstimmung mit dem pU für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die vom pU gebildeten Teilstichproben zu den in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen sind jedoch nicht sachgerecht und können nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In den folgenden Abschnitten wird die Studie AACI näher beschrieben und erläutert, warum die vom pU gebildeten Teilstichproben zur Beantwortung der Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet sind. 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.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie –RCT, direkter Vergleich: Donanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AACI	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 60 bis ≤ 85 Jahren <ul style="list-style-type: none">▪ allmähliche und fortschreitende Veränderung der Gedächtnifunktion seit ≥ 6 Monaten▪ MMST-Score von ≥ 20 bis ≤ 28 Punkten beim Screening▪ Erfüllung der Kriterien für den Florbetapir F18 PET-Scan (Amyloid-Pathologie) bzw. Flortaucipir F18 PET-Scan (Tau-Pathologie)▪ mit oder ohne Vorbehandlung der Alzheimer Demenz	Donanemab (N = 860) Placebo (N = 876)	Screening: bis zu 7 Wochen Behandlung: bis zu 72 Wochen ^b Nachbeobachtung: 4 Wochen ^c	277 Zentren in: Australien, Großbritannien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Tschechische Republik und den USA	primär: iADRS bis zu Woche 76 ^e sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
^a . Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.						
^b . Patientinnen und Patienten, die zu Visite 8 (Woche 24) oder Visite 15 (Woche 52) eine Entfernung der Amyloid-Plaques (entweder in einem PET-Scan einen Centiloid-Wert < 11 oder in 2 aufeinanderfolgenden PET-Scans einen Centiloid-Wert > 11 und < 25 oder beides) aufwiesen, wurden verblindet von Donanemab auf Placebo umgestellt; dies wurde bis zum Studienende beibehalten.						
^c . Nach der Placebo-kontrollierten Doppelblindphase erfolgte die Weiterbehandlung im Rahmen einer verblindeten Verlängerungsphase (Visite 22-41, Phase implementiert mit dem Protokollamendment vom 05.10.2021). Bei Erfüllung der vordefinierten Kriterien zur Entfernung von Amyloid-Plaque zu Woche 76, wurden die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm auf Placebo umgestellt, sonst setzten sie die Behandlung mit Donanemab fort. Patientinnen und Patienten, die in der Doppelblindphase Placebo erhielten, wurden auf Donanemab umgestellt. An die Verlängerungsphase schloss sich eine bis zu 44-wöchige Follow-up-Phase an.						
^d . Zeitpunkt der letzten Visite für die placebokontrollierte Phase der Studie (die Extensionsphase der Studie ist noch nicht abgeschlossen)						
^e . Der primäre Endpunkt wurde mit dem Protokollamendment b (17.02.2021) von CDR-SB auf iADRS geändert.						
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; iADRS: Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; MMST: Mini-Mental-Status-Test; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PET: Positronenemissionstomografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Donanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI

Studie	Intervention	Vergleich
AACI	<p>Donanemab i. v. alle 4 Wochen: 700 mg für die ersten 3 Anwendungen^a gefolgt von 1400 mg</p> <p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen nicht erlaubt ▪ Unterbrechung bei ARIA-Ereignissen während der Titration^b ▪ Abbruch bei anaphylaktischen Reaktionen <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktive Immunisierung gegen Amyloid ß in einer anderen Studie ▪ andere passive anti-Amyloid-Immuntherapie innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Randomisierung <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortsetzung der vor der Studie eingenommenen zugelassenen Medikation zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit, wenn in stabiler Dosierung für ≥ 30 Tage vor Randomisierung eingenommen^c ▪ Fortsetzung einer nicht medikamentösen Behandlung, wie Verhaltenstherapie ▪ zur Behandlung von moderaten ARIA-E Ereignissen: orale oder i. v. Steroide; bei schweren ARIA-E Ereignissen: stationäre Behandlung ggf. mit hochdosiertem Dexamethason oder Äquivalent ▪ Prämedikation^d oder Behandlung einer infusionsbedingten Reaktion gemäß lokalen Leitlinien <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunoglobulin G ▪ andere passive anti-Amyloid Immuntherapien (Gantenerumab, Lecanemab, oder Aducanumab) ▪ andere wirksame krankheitsmodifizierende Wirkstoffe zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung 	<p>Placebo i. v. alle 4 Wochen</p>
		<p>a. Die Titration wurde mit Protokollamendment a vom 14.12.2020 eingeführt (10,5 Monate nach dem Einschluss der 1. Patientin oder des 1. Patienten), aufgrund von aufgetretenen ARIA-E Ereignissen. Vorher war eine Dosis von 1400 mg von Beginn an vorgesehen.</p> <p>b. Nach der Unterbrechung konnte die Titrationsdauer verlängert werden, bzw. die Titrationsdosis für die gesamte Studiendauer weiter verabreicht werden.</p> <p>c. Sofern medizinisch angezeigt, waren die Initiierung, Dosissteigerung oder die Beendigung einer symptomatischen Therapie der Alzheimer-Krankheit erlaubt.</p> <p>d. Eine Prämedikation war nicht standardmäßig in der Studie geplant, konnte aber nach einer infusionsbedingten Reaktion nach Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes eingeführt werden.</p>
		<p>AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>

I 3.2.1 Studienbeschreibung

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. Von der Teilnahme an der Studie waren darüber hinaus Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, bei denen Kontraindikationen für einen PET-Scan oder eine MRT-Untersuchung vorlagen oder bei denen in der MRT-Untersuchung der Nachweis von amyloidbedingten Anomalien bei der Bildgebung (ARIA) vorlag in Form einer amyloidbedingten Anomalie-Oedem / Effusion bei der Bildgebung (ARIA-E). Auch beim Vorliegen von mehr als 4 Mikroblutungen oder mehr als 1 Bereich mit superfizieller Siderose in der MRT-Untersuchung war die Teilnahme an der Studie nicht möglich. Ausgeschlossen waren ebenfalls Patientinnen und Patienten mit MRT-Nachweis jeglicher Makroblutung oder einer schweren Erkrankung der weißen Substanz. Eine Studienteilnahme war auch für Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten Leberwertauffälligkeiten ausgeschlossen.

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. Für alle Patientinnen und Patienten war es notwendig eine Person zu benennen, die im regelmäßigen Austausch mit der Patientin oder dem Patienten stand (definiert als mindestens 10 Stunden pro Woche) und die die Patientin oder den Patienten zu Studienvisiten begleitete oder telefonisch zu erreichen war.

Die Behandlung mit Donanemab erfolgte nicht vollständig gemäß der Fachinformation [27]. In der Studie AACI erhielten die Patientinnen und Patienten Donanemab intravenös alle 4 Wochen. Zunächst war in der Studie eine Dosis von 1400 mg von Beginn an vorgesehen. Die Titration wurde aufgrund von aufgetretenen ARIA-E Ereignissen mit Protokollamendment a vom 14.12.2020 eingeführt (10,5 Monate nach dem Einschluss der 1. Patientin oder des 1. Patienten). 43 Patientinnen und Patienten haben 1400 mg als initiale Dosis erhalten. Nach dem Protokollamendment erfolgten die ersten 3 Gaben in einer Dosis von je 700 mg. Ab der 4. Gabe betrug die Dosis 1400 mg bis maximal Woche 72, wobei eine verblindete Umstellung auf Placebo erfolgte, wenn zu Woche 24 oder 52 eine Entfernung der Amyloid-Plaques im PET-Scan festgestellt wurde. Die Fachinformation sieht hingegen eine initiale Dosis von 350 mg, gefolgt von einer Dosis von 700 mg zum 2. Verabreichungszeitpunkt, gefolgt von einer Dosis von 1050 mg zum 3. Verabreichungszeitpunkt vor, wobei die nachfolgenden Dosierungen wie in der Studie AACI 1400 mg betragen sollen und analog zur Studie nur solange fortgesetzt werden sollen, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (bei einer maximal zulässigen Behandlungsdauer von 18 Monaten). Die initiale Dosis in der Studie war somit nach dem Protokollamendment um 350 mg höher als die Dosis gemäß Fachinformation, die 3. Dosis war hingegen um 350 mg niedriger als die Dosis gemäß Fachinformation, so dass die geplante Gesamtdosis in der Studie AACI in Summe der geplanten Dosis gemäß Fachinformation entsprach. Des Weiteren weichen die Vorgaben zum Umgang mit ARIA-Ereignissen in der Studie von der Fachinformation ab. Erläuterungen dazu finden sich in Abschnitt I 3.2.2.3.

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

I 3.2.2 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 zentralen Limitationen werden im Folgenden beschrieben, stellen insgesamt die Relevanz der Studie jedoch nicht infrage.

I 3.2.2.1 Studiendauer mit limitierter Aussagekraft

Gemäß der Leitlinie der EMA 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 [28]. Im Stadium der frühen Alzheimer-Krankheit wird eine Studiendauer von mindestens 18 Monaten angegeben, wobei gegebenenfalls auch längere Studien notwendig sind. Die Leitlinie der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) in diesem Anwendungsgebiet empfiehlt dagegen eine Beobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren [29]. 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 AACI wurden die Patientinnen und Patienten maximal 72 Wochen behandelt und anschließend 4 Wochen nachbeobachtet, sofern sie nicht in die offene Verlängerungsphase übergingen. Da die Behandlung mit Donanemab alle 4 Wochen erfolgt und die letzte geplante Gabe zu Woche 72 erfolgte, wäre die nächste Gabe gemäß Fachinformation zu Woche 76, also zum Ende der Nachbeobachtung erfolgt, sodass die Studie AACI über eine Studiendauer von 76 Wochen, entsprechend knapp 18 Monaten, verfügt. 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 AACI in Modul 4 A darzustellen. Das ist nachvollziehbar, da eine Weiterbehandlung mit Donanemab über 18 Monate hinaus nicht der Zulassung entspricht. Dennoch wären vergleichende Daten über den Therapiezeitraum von Donanemab von maximal 18 Monaten hinaus unter Berücksichtigung adäquater Folgetherapien wünschenswert.

I 3.2.2.2 Unsicherheiten hinsichtlich der Population

Um für die Studie AACI geeignet zu sein, mussten bei den Patientinnen und Patienten entsprechend der Einschlusskriterien eine allmähliche und fortschreitende Veränderung der Gedächtnifunktion seit mindestens 6 Monaten, ein MMST-Score von mindestens 20 bis maximal 28 Punkten beim Screening und eine Erfüllung der Kriterien für die PET-Scans zur Amyloid- und zur Tau-Pathologie vorliegen. 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 jedoch keine näher spezifizierten Einschlusskriterien. Im Prüfbogen wurde lediglich das Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit anhand des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) lowest level terms (LLT) „Alzheimer's disease“ abgefragt und

das Datum der Diagnosestellung. Dabei bestand auch die Möglichkeit anzugeben, dass die Diagnose beim Screening zur Studie gestellt worden war. Angaben, basierend auf welchen Kriterien die Diagnose gestellt wurde, finden sich nicht. Die oben bereits genannten erkrankungsbezogenen Einschlusskriterien (Veränderung der Gedächtnisfunktion seit mindestens 6 Monaten und MMST-Wert von 20 bis 28) stellen die klinische Diagnose der Alzheimer-Krankheit und die Einordnung des Schweregrads nicht hinreichend sicher, so dass potenziell auch Patientinnen außerhalb des Anwendungsgebiets eingeschlossen wurden. 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 somit nicht sichergestellt. Im deutschen Versorgungskontext erfolgt die Diagnose gemäß S3-Leitlinie 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-Cog]) [4,5]. Zusätzlich müssen andere Ursachen einer kognitiven Störung z. B. mittels Blutanalytik oder MRT-Untersuchung 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 [17,20]. Gemäß der Vorgaben für die Zulassung von Donanemab wird in Zukunft auch regelmäßig die Amyloid-Pathologie mit einem geeigneten Verfahren bestimmt werden müssen, wobei unklar ist inwieweit neben der in der Zulassungsstudie eingesetzten Erfassung mittels PET-Scan und der nach Fachinformation ebenfalls beispielhaft genannten Erfassung mittels Lumbalpunktionen in Zukunft auch Bluttests geeignet sein können [4].

Zusammenfassend setzt die Studie AACI beim Einschluss der Patientinnen und Patienten keine klinische Diagnose eines MCI bzw. einer leichten Alzheimer-Demenz entsprechend dem diagnostischen Vorgehen gemäß Leitlinien im deutschen Versorgungsalltag voraus. Dies wurde auch von der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen des Zulassungsverfahrens diskutiert [26]. Insgesamt ergeben sich hieraus Unsicherheiten bezüglich des Ausmaßes der Übereinstimmung der Studienpopulation mit den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet.

I 3.2.2.3 Unsicherheiten hinsichtlich Intervention und Begleittherapie

Fehlende Angaben zur Anwendung der AChEI-Therapie

Gemäß Einschlusskriterien musste eine bestehende antidementive Behandlung der Alzheimer-Krankheit, sofern bei einer Patientin oder einem Patienten durchgeführt, seit mindestens 30 Tagen vor Studienbeginn stabil bestehen. Patientinnen und Patienten ohne

antidementive Behandlung konnten ebenfalls an der Studie teilnehmen. Weiterhin sollte die antidementive Behandlung während der Studie stabil gehalten werden. In beiden Studienarmen war, sofern medizinisch notwendig, die Dosissteigerung oder Beendigung einer bestehenden antidementiven Begleittherapie sowie die Initiierung einer antidementiven Therapie bei bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten erlaubt.

Der pU legt im Dossier Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Behandlung mit AChEI zu Studienbeginn vor, sowie Angaben zu Patientinnen und Patienten mit permanentem Abbruch der AChEI-Therapie, mit Therapie- oder Dosismodifikationen der AChEI sowie mit Initiierung einer AChEI-Therapie jeweils im Studienverlauf. Angaben zu Dosierungen und zu Zeitpunkten der Anpassungen der AChEI-Therapie 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 [12-14]. 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. eine erfahrene Ärztin begonnen und überwacht werden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die AChEI in der Studie AACI nicht gemäß Fachinformation eingesetzt wurden, zur Überprüfung fehlen jedoch die entsprechenden Angaben.

Fehlende Vorgaben zum Umgang mit fehlender Wirksamkeit oder bei 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 [12-14,27,30]. 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. Ein Absetzen von Donanemab war – abgesehen von dem zulassungskonformen Absetzen, wenn die Amyloid-Plaques entfernt sind (bzw. Umstellung auf Placebo in der Studie) – 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. Informationen zu Therapieanpassungen bei AChEI legt der pU mit Einschränkungen vor. Gründe für die erfolgten Therapieanpassungen legt der pU hingegen 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 [12-14]. 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. 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

Abweichungen von der Fachinformation in der Studie AACI hinsichtlich des Dosisschemas der ersten 3 Gaben sind bereits im Abschnitt I 3.2.1 dargelegt. Von einer Initialdosis von 1400 mg waren nur 5 % der Patientinnen und Patienten, die Donanemab erhielten, betroffen. Auch das mit dem Protokollamendment angepasste Titrationsschema entsprach nicht der Fachinformation. Die Initialdosis war mit 700 mg weiterhin deutlich höher als die Initialdosis von 350 mg gemäß Fachinformation. Durch die zu hohe Dosierung zu Studienbeginn ist potenziell die Aussagesicherheit der Ergebnisse von Morbiditäts- und Nebenwirkungsendpunkten insbesondere bei Ereigniszeitanalysen reduziert.

Weitere Abweichungen der Gabe von Donanemab in der Studie AACI gegenüber der Fachinformation betreffen Therapieunterbrechungen bzw. den Therapieabbruch jeweils in Folge von ARIA, hierunter fallen ARIA-E und die amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung (ARIA-H). In der Studie AACI konnte die Prüfärztin oder der Prüfarzt gemäß Studienprotokoll mit den Amendments a und b (Amendment a vom 14.12.2020 und Amendment b vom 17.02.2021) im Fall des Auftretens von ARIA im Rahmen der ersten 3

Gaben von Donanemab die Therapie zeitweise unterbrechen, mit der aktuellen Dosierung fortfahren ohne die Dosis zu erhöhen oder den Dosierungsplan unverändert fortsetzen. Ein Therapieabbruch aufgrund von ARIA erfolgte nach Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes basierend auf der Schwere der klinischen und der radiologischen Befunde, wobei ein Manual als Entscheidungshilfe zur Verfügung stand, welches im Dossier des pU jedoch nicht vorliegt. In Modul 4 A gibt der pU in Abbildung 4-5 Vorgaben zum Umgang mit ARIA-Ereignissen an. Ob diese Abbildung aus dem oben genannten Manual stammt, ab wann diese Vorgaben galten und wie verbindlich sie waren, bleibt dabei unklar. Im Abgleich zwischen der Fachinformation und den Angaben bezüglich des Umgangs mit ARIAs gemäß Studienprotokoll ist festzustellen, dass in der Studie Therapieunterbrechungen und Therapieabbrüche weitgehend im Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes lagen, während die Fachinformation weitgehende Vorgaben basierend auf radiologischen Kriterien zum Schweregrad macht. 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. Aus Angaben im Studienbericht geht hervor, dass es Patientinnen und Patienten gab, die auch nach der Titrationsphase weiterhin Donanemab in einer Dosierung von 700 mg erhielten. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer nicht fachinformationskonformen Dosierung von 700 mg nach der Titrationsphase liegt jedoch nicht vor.

MRT vor der 3. Infusion nicht vorgesehen

In der Studie erfolgten planmäßige MRT-Kontrollen zu Woche 4 (mit Befundung vor der 2. Infusion), zu Woche 12 (mit Befundung vor der 4. Infusion) und zu Woche 24, Woche 52, Woche 76 sowie zusätzlich bei Therapieabbruch vor Woche 76. Dies unterscheidet sich von der Fachinformation, die zusätzlich vor der 3. Infusion (im 2. Monat der Therapie) eine MRT-Untersuchung vorsieht. Da in der Studie vor der 3. Infusion keine MRT-Untersuchung vorgesehen war, wurden ARIA gegebenenfalls nicht oder erst später im Therapieverlauf erkannt. Auch die Notwendigkeit einer Therapie-Unterbrechung oder eines Abbruchs wurde ggf. nicht oder erst später bemerkt. Darüber hinaus wurden Symptome wie Kopfschmerzen oder Schwindel, die zwischen der 2. und der 4. Infusion auftraten, gegebenenfalls nicht als symptomatische ARIA aufgenommen.

Fehlende Angaben zu nicht medikamentösen Therapien

In der Studie durfte eine bestehende nicht medikamentöse antidementive Behandlung der Alzheimer-Krankheit erfolgen, sofern diese seit mindestens 30 Tagen vor Studienbeginn gleichbleibend durchgeführt wurde. In beiden Studienarmen war, sofern medizinisch notwendig, eine Anpassung oder Beendigung einer bestehenden nicht medikamentösen antidementiven Therapie sowie die Initiierung einer nicht medikamentösen antidementiven Therapie bei bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten erlaubt.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie werden für beide benannte Patientenpopulationen 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 antide mentive 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. Hieraus resultieren Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

I 3.2.3 Vom pU vorgelegte Teilpopulationen der Studie AACI nicht geeignet

Wie bereits in Kapitel I 2 beschrieben legt der pU in Modul 4 A Auswertungen zu 3 Teilpopulationen vor, 2 Teilpopulationen für die Fragestellungen des G-BA, sowie die Kombination beider Population, die Modul 4 A Gesamtpopulation. Nach Ansicht des pU existieren keine international etablierten, spezifischen Kriterien für eine diagnostische Abgrenzung von MCI und leichter Demenz. Der pU bezeichnet die Übergänge zwischen den Krankheitsstadien als fließend und die Erkrankung als ein Kontinuum. Die Differenzierung der Stadien hängt außerdem von vielen patientenindividuellen Faktoren ab, wie den persönlichen Fähigkeiten, Gewohnheiten, Lebensumständen und Kompensationsmechanismen, sowie den Angaben der Angehörigen und letztlich der Einschätzung der Ärztin oder des Arztes. In seiner Argumentation zur unzureichenden Differenzierbarkeit der Stadien der Alzheimer-Krankheit hebt der pU mit Verweis auf die S3-Leitlinie zudem hervor, dass die alleinige Verwendung eines Messinstruments (z. B. des MMST) nicht zur Abgrenzung von MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit empfohlen werde. Nach Ansicht des pU sind auch die im Rahmen einer klinischen Studie erhobenen Werte einzelner Instrumente, sei es aus dem Screening oder zu Studienbeginn, nicht zur Differenzierung der Krankheitsstadien geeignet, da sie ohne Kenntnis des longitudinalen Verlaufs nur schwer interpretierbar und zusätzlich durch ggf. erfolgte Vortherapie mit Antide mentiva beeinflusst seien. Daher sei die Therapiesituation der bestmögliche Indikator des Krankheitsstadiums. Der pU bildet daher 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 leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit). Wie bereits in Kapitel I 2 dargelegt, ist in der S3-Leitlinie das Vorgehen zur Diagnostik von MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und leichter Alzheimer-Demenz 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 vom beurteilenden Arzt bzw. Ärztin 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. Wobei es, wie bereits oben genannt, Anhaltspunkte gibt, dass insbesondere bei einer mittels Biomarker gesicherten Alzheimer-Diagnose AChEI teils bereits bei MCI verschrieben werden [17-20]. Das Eingehen dieser Patientinnen und Patienten ist auch deswegen besonders problematisch, da in der Studie CLARITY AD diese Patientengruppe die positiven, signifikanten Effekte in der Gesamtpopulation maßgeblich begründete [21]. 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. In der Studie CLARITY AD lag der Anteil unbehandelter Patientinnen und Patienten bei ca. 1/3 der Patientinnen und Patienten mit der Diagnose leichte Alzheimer-Demenz [21]. 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 Teilstudien auch Patientinnen und Patienten mit moderater Alzheimer-Demenz ohne Memantin-Einnahme enthalten (siehe dazu auch Abschnitt I 3.2.2.2 bezüglich Unsicherheiten bei der Diagnose in der Studie AACI). Es liegen somit keine geeigneten Daten für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertungen vor. Die vom pU vorgelegten Teilstudien zu den Fragestellungen des G-BA werden in den folgenden Abschnitten in Hinblick auf ihre Patientencharakteristika diskutiert.

I 3.2.3.1 Charakteristika der vom pU vorgelegten Teilstudien

Fragestellung 1 betrachtet die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die ApoE-ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE-ε4-Träger sind. Der pU legt hierfür die Modul 4 A Teilstudie ohne AChEI vor. Fragestellung 2 betrachtet die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Alzheimer-Demenz, die ApoE-ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE-ε4-Träger sind. Der pU legt hierfür die Modul 4 A Teilstudie mit AChEI vor.

Nachfolgend werden die Patientencharakteristika dieser Populationen dargestellt.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der eingeschlossenen Studie für die vom pU vorgelegte Modul 4 A Teilstudie ohne AChEI.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Donanemab vs. Placebo (Modul 4 A Teilpopulation ohne AChEI) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Donanemab N^a = 284	Placebo N^a = 270
Charakteristikum		
Kategorie		
AACI		
Alter [Jahre], MW (SD)	74 (6)	73 (6)
Geschlecht [w / m], %	63 / 37	60 / 40
Abstammung, n (%)		
weiß	260 (92)	245 (91)
schwarz oder afroamerikanisch	8 (3)	7 (3)
asiatisch	15 (5)	18 (7)
andere	1 (< 1)	0 (0)
Zeit seit Symptombeginn [Jahre], MW (SD)	3,6 (2,7)	3,4 (2,2)
Zeit seit Diagnose der Alzheimer-Krankheit [Jahre], MW (SD)	0,9 (1,4)	1,0 (1,7)
MMST Score, MW (SD)	23,7 (3,8)	22,9 (3,9)
MMST Score, n (%)		
27-30	77 (27 ^b)	53 (20 ^b)
20-26	206 (73 ^b)	216 (80 ^b)
ADAS-Cog13, MW (SD)	25,5 (8,9)	26,7 (8,9)
ADCS-iADL, MW (SD)	49,6 (7,5)	49,6 (7,5)
iADRS, MW (SD)	109,1 (14,0)	107,9 (13,8)
CDR-SB, MW (SD)	3,4 (2,1)	3,4 (1,9)
CDR-GS, n (%)		
0	1 (< 1)	2 (< 1)
0,5	205 (72)	187 (69)
1	67 (24)	72 (27)
2	7 (2)	4 (1)
ApoE-ε4-Trägerstatus, n (%)		
heterozygote Träger	186 (65)	182 (67)
Nichträger	98 (35)	88 (33)
Amyloid PET-Bildgebung zu Studienbeginn [Centiloide], MW (SD)	104,4 (35,8)	100,3 (34,7)
Anzahl Mikroblutungen zu Studienbeginn, n (%)		
0	243 (86)	233 (86)
1	33 (12)	26 (10)
2	5 (2)	3 (1)
3	1 (< 1)	6 (2)
4	2 (< 1)	2 (< 1)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Donanemab vs. Placebo (Modul 4 A Teilpopulation ohne AChEI) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Donanemab N ^a = 284	Placebo N ^a = 270
jegliche Kontraindikation zu Studienbeginn, n (%) ^c	19 (7)	21 (8)
superfizielle Siderose oder vasogenes Ödem zu Studienbeginn, n (%)	3 (1)	7 (3)
Verwendung von Antikoagulantien zu Studienbeginn, n (%)	16 (6)	13 (5)
unkontrollierter Blutdruck zu Studienbeginn, n (%)	0 (0)	1 (< 1)
Initiierung jeglicher AChEI, n (%)	27 (10)	36 (13)
Therapieabbruch, n (%) ^d	74 (26)	49 (18)
Studienabbruch, n (%) ^e	68 (24)	49 (18)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. > 4 Mikroblutungen zu Studienbeginn, Superfizielle Siderose oder vasogenes Ödem zu Studienbeginn, unkontrollierter Blutdruck zu Studienbeginn, oder Verwendung von Antikoagulantien zu Studienbeginn</p> <p>d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (10 % vs. 3 %), Patientenwunsch (9 % vs. 11 %). Darüber hinaus haben 3 (1 %) vs. 1 (< 1 %) der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Darüber hinaus haben 71 % vs. 81 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet.</p> <p>e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (4 % vs. 2 %), Patientenwunsch (13 % vs. 11 %).</p>		
<p>AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; AD: Alzheimer Demenz; ADAS-Cog13: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 13-item Version; ADCS-iADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living subscale; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; iADRS: Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; m: männlich; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PET: Positronenemissionstomografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Modul 4 A Teilpopulation ohne AChEI sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 74 bzw. 73 Jahre alt, mehrheitlich weiblich und weißer Abstammung. Der Symptombeginn lag im Mittel 3,6 bzw. 3,4 Jahre und der Zeitpunkt der Diagnose 0,9 bzw. 1 Jahr zurück. Bezuglich ihrer Befunde aus erkrankungsbezogenen Messinstrumenten wie dem MMST, der ADAS-Cog13, der Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living subscale (ADCS-iADL), der iADRS, der Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB) und dem Clinical Dementia Rating – Global Score (CDR-GS), waren die Behandlungsarme weitgehend ausgeglichen. Bezuglich des ApoE-ε4-Trägerstatus waren 65 % bzw. 67 % heterozygote Trägerinnen bzw. Träger. In beiden Armen

hatten jeweils 86 % der Patientinnen und Patienten keine Mikroblutungen zu Studienbeginn. Zu Studienbeginn hatten 7 % bzw. 8 % der Patientinnen und Patienten Kontraindikationen gemäß Fachinformation gegen die Gabe von Donanemab. Bei 10 % bzw. 13 % der Patientinnen und Patienten wurde im Verlauf der Studie eine AChEI-Therapie begonnen.

Die Therapie wurde häufiger im Interventionsarm abgebrochen als im Vergleichsarm (26 % vs. 18 %). Der häufigste Grund für den Therapieabbruch im Interventionsarm waren unerwünschte Ereignisse (UEs), der häufigste Grund für den Therapieabbruch im Vergleichsarm war der Wunsch der Patientin oder des Patienten. 24 % bzw. 18 % der Patientinnen und Patienten brachen die Studie ab.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der eingeschlossenen Studie für die vom pU vorgelegte Teilpopulation zu Fragestellung 2 (Modul 4 A Teilpopulation mit AChEI).

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Modul 4 A Teilpopulation mit AChEI) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Donanemab + AChEI N ^a = 277	Placebo + AChEI N ^a = 291
AACI		
Alter [Jahre], MW (SD)	73 (6)	73 (6)
Geschlecht [w / m], %	56 / 44	57 / 43
Abstammung, n (%)		
weiß	242 (87)	262 (90)
schwarz oder afroamerikanisch	3 (1)	5 (2)
asiatisch	30 (11)	23 (8)
andere	2 (< 1)	1 (< 1)
Zeit seit Symptombeginn [Jahre], MW (SD)	4,1 (2,4)	3,7 (2,0)
Zeit seit Diagnose der Alzheimer-Krankheit [Jahre], MW (SD)	1,6 (1,6)	1,4 (1,5)
MMST, MW (SD)	21,9 (3,6)	22,0 (3,7)
MMST Score, n (%)		
27-30	28 (10 ^b)	45 (15 ^b)
20-26	249 (90 ^b)	246 (85 ^b)
ADAS-Cog13, MW (SD)	30,2 (8,4)	29,6 (8,8)
ADCS-iADL, MW (SD)	47,4 (7,7)	47,8 (7,5)
iADRS, MW (SD)	102,2 (13,5)	103,2 (13,4)
CDR-SB, MW (SD)	4,2 (2,0)	4,0 (1,8)
CDR-GS, n (%)		
0	1 (< 1)	0 (0)
0,5	150 (54)	181 (62)
1	112 (40)	106 (36)
2	10 (4)	4 (1)
ApoE-ε4-Trägerstatus, n (%)		
ApoE-ε4 heterozygot	173 (62)	182 (63)
ApoE-ε4-Nichtträger	104 (38)	109 (37)
Amyloid PET-Bildgebung zu Studienbeginn [Centiloide], MW (SD)	102,6 (33,5)	102,5 (34,4)
Anzahl Mikroblutungen zu Studienbeginn, n (%)		
0	250 (90)	252 (87)
1	21 (8)	25 (9)
2	3 (1)	11 (4)
3	2 (< 1)	2 (< 1)
4	1 (< 1)	1 (< 1)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Modul 4 A Teilpopulation mit AChEI) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Donanemab + AChEI N ^a = 277	Placebo + AChEI N ^a = 291
jegliche Kontraindikation zu Studienbeginn, n (%) ^c	21 (8)	26 (9)
superfizielle Siderose oder vasogenes Ödem zu Studienbeginn, n (%)	4 (1)	7 (2)
Verwendung von Antikoagulantien zu Studienbeginn, n (%)	14 (5)	19 (7)
unkontrollierter Blutdruck zu Studienbeginn, n (%)	3 (1)	0 (0)
jegliche AChEI Anwendung zu Studienbeginn, n (%)	274 (100)	291 (100)
Donepezil	225 (82)	233 (80)
Galantamin	24 (9)	24 (8)
Rivastigmin	25 (9)	36 (12)
permanenter Abbruch jeglicher AChEI-Therapie während Doppelblindphase, n (%)	6 (2)	12 (4)
Therapie- oder Dosismodifikation der AChEI während Doppelblindphase, n (%)	23 (8)	33 (11)
Therapieabbruch, n (%) ^d	80 (29)	57 (20)
Studienabbruch, n (%) ^e	76 (27)	56 (19)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.		
b. eigene Berechnung		
c. > 4 Mikroblutungen zu Studienbeginn, Superfizielle Siderose oder vasogenes Ödem zu Studienbeginn, unkontrollierter Blutdruck zu Studienbeginn, oder Verwendung von Antikoagulantien zu Studienbeginn		
d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (10 % vs. 2 %), Patientenwunsch (11 % vs. 11 %). Darüber hinaus haben 3 (1 %) vs. 0 der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Darüber hinaus haben 70 % vs. 80 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet.		
e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (7 % vs. 2 %), Patientenwunsch (13 % vs. 11 %).		
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; AD: Alzheimer Demenz; ADAS-Cog13: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 13-item Version; ADCS-iADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living subscale; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; iADRS: Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; m: männlich; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PET: Positronenemissionstomografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Modul 4 A Teilpopulation mit AChEI sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im 73 Jahre alt, mehrheitlich weiblich und weißer Abstammung. Der Symptombeginn lag im Mittel 4,1 bzw. 3,7 Jahre und der Zeitpunkt der Diagnose 1,6 bzw. 1,4

Jahr zurück. Bezuglich ihrer Befunde aus erkrankungsbezogenen Messinstrumenten, wie dem MMST, der ADAS-Cog13, der ADCS-iADL, der iADRS, der CDR-SB und dem CDR-GS, waren die Behandlungsarme weitgehend ausgeglichen. Bezuglich des ApoE-ε4-Trägerstatus waren 62 % bzw. 63 % heterozygote Trägerinnen bzw. Träger. 90 % bzw. 87 % der Patientinnen und Patienten hatten keine Mikroblutungen zu Studienbeginn. Zu Studienbeginn hatten 8 % bzw. 9 % der Patientinnen und Patienten Kontraindikationen gemäß Fachinformation gegen die Gabe von Donanemab. Die Behandlung mit AChEI erfolgte in beiden Armen mehrheitlich mit Donepezil. Bei 2 % bzw 4 % der Patientinnen und Patienten erfolgte während der Studie ein permanenter Abbruch der AChEI-Therapie, Dosismodifikationen bei der AChEI-Therapie wurden bei 8 % bzw. 11 % der Patientinnen und Patienten vorgenommen.

Die Therapie wurde häufiger im Interventionsarm abgebrochen als im Vergleichsarm (29 % vs. 20 %). Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war der Wunsch der Patientin oder des Patienten. 27 % bzw. 19 % der Patientinnen und Patienten brachen die Studie ab.

Tabelle 10 zeigt erkrankungsbezogene Patientencharakteristika vergleichend für die Populationen aus Modul 4 A.

Tabelle 10: Vergleich erkrankungsbezogener Patientencharakteristika für die Populationen aus Modul 4 A

Studie Charakteristikum Kategorie	Modul 4 A Gesamtpopulation		Modul 4 A Teilpopulation ohne AChEI		Modul 4 A Teilpopulation mit AChEI	
	Donanemab ± AChEI N ^a = 561	Placebo ± AChEI N ^a = 561	Donanemab N ^a = 284	Placebo N ^a = 270	Donanemab + AChEI N ^a = 277	Placebo + AChEI N ^a = 291
AACI						
Zeit seit Symptombeginn [Jahre], MW (SD)	3,9 (2,6)	3,6 (2,1)	3,6 (2,7)	3,4 (2,2)	4,1 (2,4)	3,7 (2,0)
Zeit seit Diagnose der Alzheimer-Krankheit [Jahre], MW (SD)	1,3 (1,6)	1,2 (1,6)	0,9 (1,4)	1,0 (1,7)	1,6 (1,6)	1,4 (1,5)
MMST, MW (SD)	22,8 (3,8)	22,4 (3,8)	23,7 (3,8)	22,9 (3,9)	21,9 (3,6)	22,0 (3,7)
MMST Score, n (%)						
27-30	k. A.	k. A.	77 (27 ^b)	53 (20 ^b)	28 (10 ^b)	45 (15 ^b)
20-26	k. A.	k. A.	206 (73 ^b)	216 (80 ^b)	249 (90 ^b)	246 (85 ^b)
CDR-SB, MW (SD)	3,8 (2,1)	3,7 (1,9)	3,4 (2,1)	3,4 (1,9)	4,2 (2,0)	4,0 (1,8)
CDR-GS, n (%)						
0	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	0 (0)
0,5	355 (63)	368 (66)	205 (72)	187 (69)	150 (54)	181 (62)
1	179 (32)	178 (32)	67 (24)	72 (27)	112 (40)	106 (36)
2	17 (3)	8 (1)	7 (2)	4 (1)	10 (4)	4 (1)
ADAS-Cog13, MW (SD)	27,8 (8,9)	28,2 (9,0)	25,5 (8,9)	26,7 (8,9)	30,2 (8,4)	29,6 (8,8)

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b. eigene Berechnung

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; ADAS-Cog13: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 13-item Version; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; k. A.: keine Angabe; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung

Der Vergleich der erkrankungsbezogener Patientencharakteristika für die Populationen aus Modul 4 A zeigt, dass die Teilpopulationen des pU sich in verschiedenen Skalen sowie in der Dauer der Erkrankung nicht deutlich unterscheiden. Wie bereits in Kapitel 12 ausgeführt, beträgt die durchschnittliche Dauer des Stadiums des MCI 3 bis 7 Jahre [6], über die Problematik fehlender relevanter Gruppenunterschiede zwischen den vom pU vorgelegten Teilpopulationen hinsichtlich der durchschnittlichen Zeit seit Diagnosestellung hinaus, erscheint die durchschnittliche Zeit seit Diagnosestellung insbesondere in der für die Modul 4 A Teilpopulation mit AChEI (vom pU als Patientinnen und Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit vorgelegt) ausgesprochen kurz. Zwar ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung vom Versorgungskontext und individuellen Patientencharakteristika wie dem Alter, dem ApoE Genotyp, dem Geschlecht und dem Ausmaß der Tau-Pathologie abhängig [6], das Ausmaß der Diskrepanz zu den genannten Daten der Krankheitsprogression ist jedoch auffällig. Die fehlende Unterscheidbarkeit der Teilpopulationen des pU hinsichtlich der Krankheitsschwere zeigt sich auch anhand der Ausgangswerte in erkrankungsbezogenen Messinstrumenten. In der Modul 4 A Teilpopulation ohne AChEI liegen die Mittelwerte im CDR-SB zu Studienbeginn bei 3,4 Punkten in Interventionsarm und Vergleichsarm. In der Modul 4 A Teilpopulation mit AChEI liegen die Mittelwerte im CDR-SB zu Studienbeginn bei 4,2 Punkten im Interventionsarm und 4,0 Punkten im Vergleichsarm. Diese Werte liegen alle in dem Bereich, der in der Literatur für MCI angegeben wird [31,32]. Zwar wird die Diagnose einer MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit bzw. einer leichter Alzheimer-Demenz wie bereits diskutiert nicht basierend auf einzelnen Messinstrumenten gestellt und aus den vorliegenden Daten sind ausschließlich Aussagen zu Gruppenmittelwerten möglich, jedoch unterscheiden sich die vom pU vorgelegten Teilpopulation nur geringfügig im mittleren CDR-SB. Dies zeigt sich auch im CDR-GS und den weiteren Messinstrumenten, so dass festzuhalten ist, dass die Trennung der Populationen unter Annahme einer zulassungskonformen und leitliniengerechten Vortherapie durch den pU nicht zur Bildung von Teilpopulation mit deutlich unterscheidbarer Krankheitsschwere geführt hat.

Es liegen keine Daten von Studienpopulationen vor, die die Populationen der Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertungen abbilden.

I 3.2.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass zur Beurteilung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nur eingeschränkte Informationen vorlägen. Aus diesem Grund seien zur Beurteilung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse Subgruppenanalysen für das Merkmal Region betrachtet worden, aus denen sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen ergeben hätten. Zusätzlich sei die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten in der Studie AACI in den USA, Kanada, Australien, den Niederlanden, Polen, Großbritannien, der Tschechischen Republik und Japan erfolgt, die allesamt Länder der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung seien, die neben einem im

globalen Vergleich hohen Pro-Kopf-Einkommen über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem verfügten und seit 2003 eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung anstreben. Laut IQWiG, so der pU, ergäbe sich hieraus die Übertragbarkeit von Leitlinien aus diesen Ländern auf das deutsche Gesundheitssystem, weshalb auch eine Übertragbarkeit von Studienergebnissen angenommen werde. In der Gesamtsicht werde daher grundsätzlich von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der AACI-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Gegenteilige Hinweise lägen nicht vor.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe auch Abschnitt I 3.2.2.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Donanemab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid Pathologie, die ApoE-ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE-ε4-Träger sind, liegen im Dossier des pU keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donanemab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.1 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 11 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Donanemab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 11: 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 leichter 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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für beide Patientengruppen einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5 Literatur

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; Living Guideline - Langfassung [online]. 2025 [Zugriff: 27.10.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013I_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. 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>.
8. 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>.
9. 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>.
10. 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>.

11. 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>.
12. AbZ-Pharma. Rivastigmin AbZ transdermales Pflaster [online]. 01.2025 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Neuraxpharm. Galantamin-neuraxpharm [online]. 02.2021 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Ratiopharm. Donepezil-HCl-ratiopharm Filmtabletten [online]. 01.2023 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Merz. Axura 10 mg Filmtabletten, Startpackung, 20 mg Filmtabletten [online]. 06.2025 [Zugriff: 24.11.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers [online]. 2025 [Zugriff: 28.11.2025]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>.
17. 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>.
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. 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>.
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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-111>.
22. Eli Lilly. Assessment of Safety, Tolerability, and Efficacy of Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer's Disease; study I5T-MC-AACI; Full Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.

23. Eli Lilly. A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2) [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437511>.
24. Eli Lilly. Assessment of Safety, Tolerability, and Efficacy of Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer's Disease [online]. [Zugriff: 17.12.2025]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra ct number:2020-000077-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra%20ct%20number:2020-000077-25).
25. Eli Lilly. A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease [online]. 2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507303-55-00>.
26. European Medicines Agency. Kisunla; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 29.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kisunla-epr-public-assessment-report_en.pdf.
27. Lilly. Kisunla 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2025 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. 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.
29. Food and Drug Administration. Early Alzheimer's Disease; Developing Drugs for Treatment; Guidance for Industry [online]. 2024 [Zugriff: 05.01.2026]. URL: https://downloads.regulations.gov/FDA-2013-D-0077-0076/attachment_1.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage III zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse [online]. 2025 [Zugriff: 05.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/16/>.
31. 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>.
32. 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>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
donanemab OR LY-3002813[Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
donanemab* OR LY-3002813 OR LY3002813 OR (LY 3002813)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
donanemab, LY-3002813, LY3002813 [Contain any of these terms]

I Anhang B 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.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Fachinformation, Gebrauchsinformation und im Europäische Union (EU) Risk-Management-Plan dargestellt.

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Krankheit hat und der zeitnahen Zugang zur MRT hat. Donanemab ist unter Aufsicht eines interdisziplinären Teams zu verabreichen, das in der Erkennung, Überwachung und Behandlung von ARIA geschult ist und Erfahrung in der Erkennung und Behandlung infusionsbedingter Reaktionen (IRR - infusion related reactions) hat.

Patienten, die mit Donanemab behandelt werden, müssen einen Patientenpass erhalten und über die Risiken von Donanemab informiert werden.

Die Testung auf den ApoE-ε4-Trägerstatus muss vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Der Nachweis von Beta-Amyloid, übereinstimmend mit der Alzheimer-Krankheit, muss mit einem validierten Test (z. B. PET-Scan, Untersuchung der CSF oder einem anderen angemessenen Test) erbracht werden.

Donanemab ist alle 4 Wochen zu verabreichen. Die empfohlene Dosis von Donanemab beträgt 350 mg für die erste Dosis, 700 mg für die zweite Dosis und 1.050 mg für die dritte Dosis, gefolgt von 1.400 mg alle 4 Wochen. Donanemab ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Patienten sind nach der Infusion mindestens 30 Minuten zu beobachten.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6 oder 12 Monate). Die Entfernung der Amyloid-Plaques sollte durch einen validierten Test bestätigt werden. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen individuell und unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Krankheitsprogression neu bewertet werden. Es ist in Erwägung zu ziehen, die Behandlung vor Ablauf der maximalen Behandlungsdauer von 18 Monaten abzubrechen, wenn Patienten zu einer mittelschweren Alzheimer-Demenz fortschreiten.

Ein Ausgangs-MRT des Gehirns und regelmäßige Überwachung mittels MRTs sind durchzuführen. Während der ersten 24 Wochen der Behandlung mit Donanemab wird eine erhöhte klinische Wachsamkeit hinsichtlich ARIA empfohlen.

Donanemab muss nach schweren ARIA-E, schweren ARIA-H, intrazerebraler Hämorrhagie größer als 1 cm oder wiederkehrenden symptomatischen oder radiographisch moderaten oder schweren ARIA-Ereignissen dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Erwägung der Verabreichung von Antithrombotika oder einem Thrombolytikum (z. B. Gewebeplasminogenaktivator) bei einem Patienten, der bereits mit Donanemab behandelt wird, ist Vorsicht geboten. Eine Behandlung mit Donanemab darf bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzien erhalten, nicht begonnen werden.

Die Verabreichung von Donanemab ist sofort abzubrechen und eine geeignete Behandlung einzuleiten, falls schwerwiegende IRR auftreten oder es klinisch indiziert ist.

Um die sichere und wirksame Anwendung von Donanemab zu fördern, hat der Beginn der Behandlung bei allen Patienten über ein zentrales Registrierungssystem zu erfolgen, das Teil eines kontrollierten Zugangsprogramms ist.“

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.17
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.22
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.22
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.23
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.24	II.24
II 2.1 Behandlungsdauer	II.24
II 2.2 Verbrauch.....	II.25
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.26
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.26
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.27
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.28
II 2.7 Versorgungsanteile	II.31
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....II.32	II.32
II 4 Literatur.....	II.33

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.23
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.28

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitoren
ApoE ε4	Apolipoprotein E ε4
ARIA	Amyloid-related Imaging Abnormalities (Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien)
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AUC	Appropriate Use Criteria
AUR	Appropriate Use Recommendations
AB	Beta-Amyloid
BMI	Body-Mass-Index
CAP	Controlled Access Programme
CDR	Clinical Dementia Rating
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
MCI	Mild cognitive Impairment (leichte kognitive Störung)
MCSA	Mayo Clinic Study of Aging
MMSE	Mini-Mental State Examination
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke und der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PET	Positronenemissionstomografie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

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 symptomatische Alzheimer-Krankheit) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Donanemab [1]. Demnach ist Donanemab angezeigt für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit einer klinisch diagnostizierten leichten kognitiven Störung (mild cognitive Impairment [MCI]) und leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die heterozygote Apolipoprotein-E-ε4(ApoE-ε4)-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger 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 heterozygote ApoE-ε4-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind (Fragestellung 1) und
- Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die heterozygote ApoE-ε4-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind (Fragestellung 2).

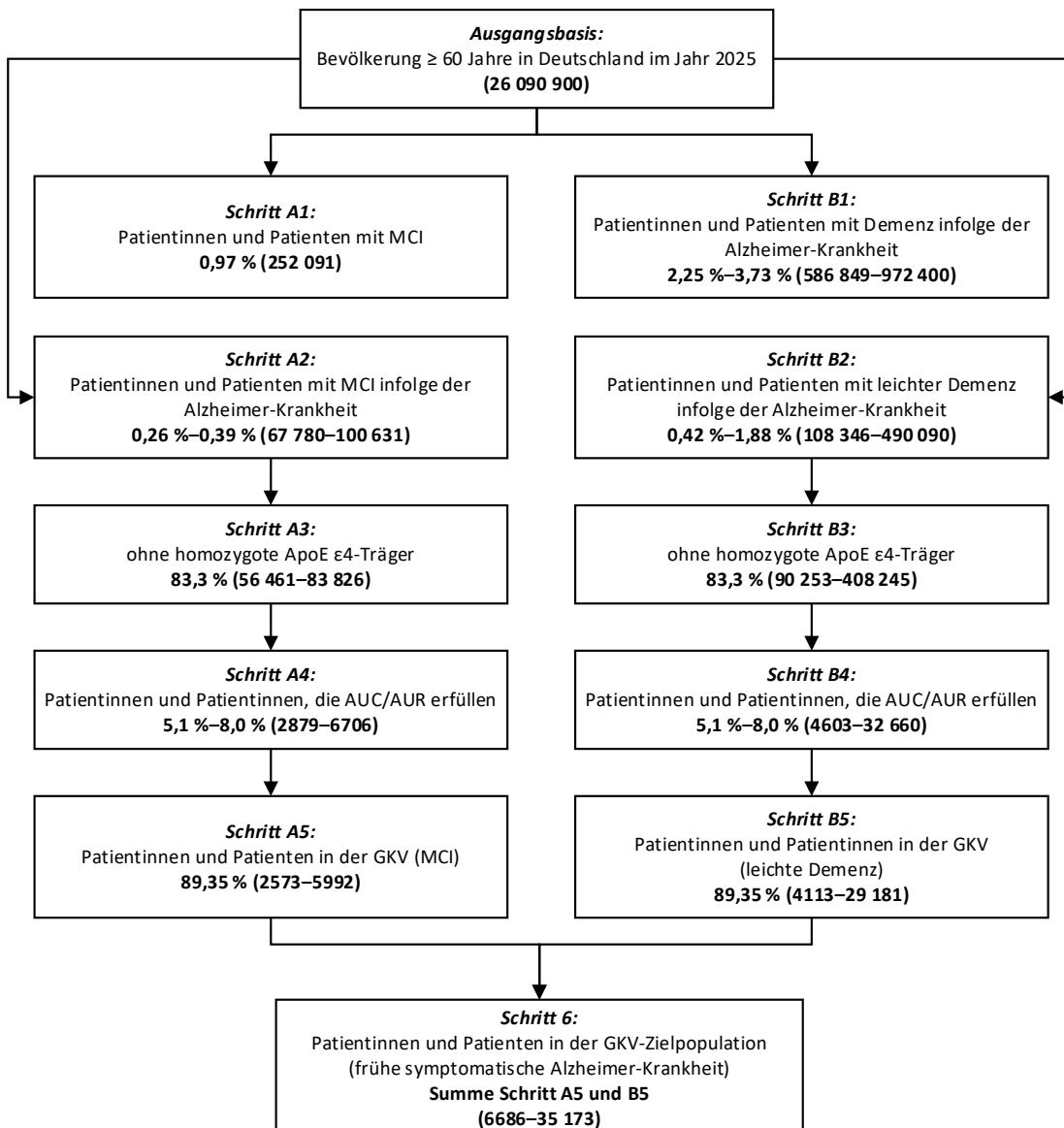
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein dringender Bedarf an neuartigen Arzneimitteln zur kausalen Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit, die das Fortschreiten der Erkrankung im Frühstadium verlangsamen können. Die Behandlung der leichten Demenz mit den bereits zur Verfügung stehenden Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) sowie Memantin führen dem pU zufolge bei den Patientinnen und Patienten lediglich zu einer vorübergehenden und moderaten Verbesserung der Symptomatik, greifen jedoch nicht in den Krankheitsverlauf 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 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; AUC: Appropriate Use Criteria; AUR: Appropriate Use Recommendations; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCI: leichte kognitive Störung

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

Allgemeine einleitende Aspekte und Datenbasis

Grundlage für die Prävalenzschätzung für MCI (siehe Schritte A1 und A2) bzw. die leichte Demenz (siehe Schritte B1 und B2) infolge der Alzheimer-Krankheit bildet eine vom pU beauftragte Analyse von GKV-Routinedaten auf Basis der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig GmbH [2]. Diese umfasst Daten von 16 gesetzlichen bundesweit tätigen Krankenkassen für 3,5 Millionen Versicherte in Deutschland.

In der Routinedatenanalyse wurden als Analysejahre die Kalenderjahre 2018 bis 2021 gewählt. Aufgegriffen wurden dabei erwachsene Versicherte mit einer Erstdiagnose von MCI, Alzheimer-Krankheit oder sonstiger Demenz in den jeweiligen Kalenderjahren (Indexdatum). Analysiert wurden diejenigen, die im jeweiligen Berichtsjahr und dem Jahr vor dem Indexdatum durchgehend vollversichert waren (ca. 2 400 000 bis ca. 2 450 000 Versicherte je Analysejahr). Versicherte, die im Berichtsjahr verstarben, wurden nicht ausgeschlossen, sofern diese zuvor durchgehend versichert waren [2]. Es sollten prävalente Patientinnen und Patienten (MCI, Alzheimer-Krankheit oder sonstige Demenz) in der Analyse identifiziert werden, die während des Mindestzeitraums vor und nach der Erstdiagnose (Indexdatum) mindestens 365 Tage beobachtet werden konnten.

Aus den Daten der GKV-Routinedatenanalyse erfolgte die Ableitung der Patientengruppen nach Kodierung gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) für MCI, Alzheimer-Krankheit und sonstige Demenz.

Damit laut pU eine eindeutige Zuordnung sichergestellt werden konnte, wurde vom pU, sofern mehrere Diagnosen gleichzeitig vorlagen, folgende Hierarchie zur Bildung der einzelnen Patientengruppen berücksichtigt: Alzheimer-Krankheit > MCI > sonstige Demenz.

Die in der DADB ermittelten Patientenzahlen wurden auf die deutsche GKV-Population hochgerechnet. Die Hochrechnung erfolgte auf Jahresbasis und hinsichtlich Alter und Geschlecht adjustiert.

Ausgangsbasis: Bevölkerung ab einem Alter von 60 Jahren in Deutschland

Als Ausgangsbasis seiner Berechnungen ermittelt der pU die Anzahl der Personen ab 60 Jahren in Deutschland im Jahr 2025. Dazu zieht er den vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 31.12.2025 angegebenen Bevölkerungsstand für Frauen ab einem Alter von 60 Jahren (14 201 600 Personen) und für Männer ab einem Alter von 60 Jahren (11 889 300 Personen) heran. Dieser basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W1 (Auswirkungen einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo) [3].

Insgesamt ermittelt der pU somit eine Anzahl von 26 090 900 Personen ab 60 Jahren in Deutschland im Jahr 2025.

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

Schritt A1: Patientinnen und Patienten mit MCI

Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MCI wurden Personen mit dem Diagnosecode F06.7 (Leichte kognitive Störung) gemäß ICD-10-GM identifiziert. Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurden zur Bestimmung der MCI-Prävalenz dem pU zufolge Versicherte berücksichtigt, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2021

- mindestens 2 ambulante Diagnosen mit dem ICD-10-GM-Code F06.7 erhielten oder
- mindestens 2 stationäre Nebendiagnosen oder 1 stationäre Hauptentlassungsdiagnose mit dem ICD-10-GM-Code F06.7 erhielten oder
- mindestens 1 ambulante Diagnose mit dem ICD-10-GM-Code F06.7, die von einer Fachärztin bzw. einem Facharzt (Neurologie oder Psychiatrie) kodiert wurde, erhielten.

Aus den hochgerechneten GKV-Patientenzahlen ermittelt der pU die MCI-Prävalenzraten pro Jahr, Geschlecht und Altersstratum, aus denen er dann den Mittelwert der Jahre 2018 bis 2021 separat für Frauen und Männer und jeweils für die Altersgruppen 60 bis 64 Jahre bzw. ab 65 Jahren bildet.

Er ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MCI in der Gesamtbevölkerung separat für Männer und Frauen und jeweils für die Altersgruppen der 60- bis 64-Jährigen bzw. ab 65-Jährigen, indem er die zuvor berechneten Mittelwerte der MCI-Prävalenzraten mit dem jeweiligen vorausberechneten Bevölkerungsstand [3] multipliziert.

Anschließend bildet der pU anhand der ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MCI in der Gesamtbevölkerung – über beide Geschlechter und über beide Altersgruppen (60 bis 64 Jahre bzw. ab 65 Jahren) – sowie des jeweiligen vorausberechneten Bevölkerungsstands für diese Patientengruppen, einen gewichteten Mittelwert der MCI-Prävalenzraten von 0,97 %.

Bezogen auf die zuvor als Ausgangsbasis ermittelte Anzahl an Personen ab 60 Jahren ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 252 091 Patientinnen und Patienten mit MCI.

Schritt A2: Patientinnen und Patienten mit MCI infolge der Alzheimer-Krankheit

Für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MCI infolge der Alzheimer-Krankheit zieht der pU 2 Quellen heran [2,4] und bildet eine Spanne der Anteilswerte.

Untere Grenze

Für die untere Grenze greift der pU erneut auf die bereits in Schritt A1 herangezogene Routinedatenanalyse auf Basis der DADB [2] zurück und verwendet für das Vorliegen einer MCI (siehe Schritt A1) infolge der Alzheimer-Krankheit folgende Ableitungsregel:

- Patientinnen und Patienten mit MCI im Analysejahr 2018 bei denen in einem der folgenden Jahre eine Diagnose der Alzheimer-Krankheit mit den ICD-10-GM-Codes F00.-* (Demenz bei Alzheimer-Krankheit) oder G30.-† (Alzheimer-Krankheit) gestellt wurde, oder
- Patientinnen und Patienten mit MCI im Analysejahr 2018, die gleichzeitig (d. h. innerhalb desselben Quartals oder in einem der folgenden Quartale desselben Berichtsjahres) eine Diagnose der Alzheimer-Krankheit mit den ICD-10-GM-Codes F00.-* (Demenz bei Alzheimer-Krankheit) oder G30.-† (Alzheimer-Krankheit) hatten.

Im Rahmen der vom pU herangezogenen Routinedatenanalyse wurden zur Bestimmung der Alzheimer-Krankheit dem pU zufolge Versicherte berücksichtigt, die im Nachbeobachtungszeitraum

- mindestens 2 ambulante Diagnosen mit dem ICD-10-GM-Code F00.-* oder G30.-† erhielten oder
- mindestens 2 stationäre Nebendiagnosen in mindestens 2 verschiedenen Quartalen des jeweiligen Berichtsjahres mit dem ICD-10-GM-Code F00.-* oder G30.-† erhielten oder
- mindestens 1 stationäre Hauptdiagnoseentlassungsdiagnose mit dem ICD-10-GM-Code F00.-* oder G30.-† erhielten.

Der Auswertung des pU liegt die Annahme zugrunde, dass bei Patientinnen und Patienten mit MCI zeitgleich oder im zeitlichen Verlauf eine Alzheimer-Krankheit diagnostiziert werden kann.

Analog zu seinem Vorgehen in Schritt A1 ermittelt der pU somit insgesamt über beide Geschlechter und Altersstrata hinweg einen gewichteten Mittelwert der Prävalenzraten von MCI infolge der Alzheimer-Krankheit von 0,26 %.

Obere Grenze

Für die obere Grenze zieht der pU eine Publikation von Yuan et al. [4] heran. Diese basiert auf der Framingham-Heart-Studie, einer bevölkerungsbasierten multigenerationalen prospektiven Kohortenstudie, die seit dem Jahr 1948 in Framingham, Massachusetts, USA, durchgeführt wird. Ursprünglich wurde die Studie initiiert, um die Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu untersuchen. Seit 1976 werden darüber hinaus auch Daten zur Hirnalterung erhoben. Bei Yuan et al. [4] handelt es sich um eine Auswertung, in der Daten

von Patientinnen und Patienten im Alter von 50 bis 94 Jahren mit prävalentem MCI oder Alzheimer-Demenz in 3 verschiedenen Intervallen erfasst wurden (2004 bis 2005 [n = 381], 2006 bis 2007 [n = 422] und 2008 bis 2009 [n = 389]). Für die MCI-Diagnose war in der Studie ein Nachweis bezüglich des Rückgangs der kognitiven Leistungsfähigkeit in einer oder mehreren kognitiven Domänen erforderlich, ohne Hinweise auf einen Funktionsverlust und ohne, dass die Kriterien für eine Demenz erfüllt waren. Für die Diagnose einer Alzheimer-Demenz mussten die Kriterien der Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV) für Demenz sowie die Kriterien des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke und der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) erfüllt sein. Der pU ermittelt auf Basis der Studie einen Anteil von 49,10 % aller Patientinnen und Patienten in der Kohorte, die ein MCI aufweisen. Ebenfalls bezogen auf alle Patientinnen und Patienten in der Kohorte entnimmt der pU der Studie einen Anteil von 19,60 %, bei denen im medianen Nachbeobachtungszeitraum von 5,0 bis 5,3 Jahren eine Progression des MCI zur Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit auftrat. Anschließend setzt er die beiden Anteile (19,60 % und 49,10 %) ins Verhältnis zueinander und ermittelt so einen Anteil von 39,92 %. Anschließend bezieht der pU diesen Anteil auf die von ihm in Schritt A1 ermittelte MCI-Prävalenzrate von 0,97 % und erhält somit einen Anteil von 0,39 % an Patientinnen und Patienten mit MCI infolge der Alzheimer-Krankheit.

Der pU multipliziert die Prävalenzraten der unteren (0,26 %) und oberen Grenze (0,39 %) jeweils mit der zuvor als Ausgangsbasis ermittelten Anzahl an Personen ab 60 Jahren. Daraus ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 67 780 bis 100 631 Patientinnen und Patienten mit MCI infolge der Alzheimer-Krankheit.

Schritt A3: Patientinnen und Patienten ohne homozygote ApoE-ε4-Träger

Zur Eingrenzung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MCI infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote ApoE-ε4-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind, zieht der pU die Zulassungsstudie TRAILBLAZER-ALZ 2 (AACI) [5] heran. Die Studie AACI ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Donanemab mit Placebo. In die Studie wurden insgesamt 1736 Patientinnen und Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit im Alter von 60 bis 85 Jahren unabhängig von ihrem ApoE-ε4-Status an insgesamt 277 medizinischen Zentren im Zeitraum von Juni 2020 bis November 2021 eingeschlossen. Der pU entnimmt der Studie einen Anteil von 16,7 % der Patientinnen und Patienten, die homozygote ApoE-ε4-Träger sind. Anschließend ermittelt der pU über den Umkehrschluss (Differenz aus 100 % und dem genannten Anteilswert von 16,7 %) einen Anteilswert von 83,3 % für Patientinnen und Patienten, die heterozygote ApoE-ε4-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind.

Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt A2 ergibt sich somit eine Anzahl von 56 461 bis 83 826 Patientinnen und Patienten mit MCI infolge der Alzheimer-Krankheit, die keine homozygoten ApoE-ε4-Träger sind.

Schritt A4: Patientinnen und Patienten, die die AUC / AUR erfüllen

Der pU geht davon aus, dass nur für einen kleinen Teil der Patientinnen und Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit eine Behandlung mit Donanemab in Betracht kommt. Er führt aus, dass für den Einsatz von Donanemab sogenannte Appropriate Use Criteria (AUC) bzw. Appropriate Use Recommendations (AUR) zur Verfügung stünden, die laut pU das Kollektiv der tatsächlich infrage kommenden Patientinnen und Patienten genauer definieren. AUC bzw. AUR orientieren sich in der Regel an den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien wodurch sie laut pU einerseits viele Komorbiditäten und andererseits detaillierte Überwachungsrichtlinien für unerwünschte Ereignisse (UE) wie z. B. amyloidbedingte Anomalien bei der Bildgebung (Amyloid-related Imaging Abnormalities [ARIA]) enthalten.

Der pU greift zur Bestimmung des Anteils an Patientinnen und Patienten, die die AUC bzw. AUR erfüllen auf eine Publikation von Pittock et al. [6] zurück. Hierbei handelt es sich um eine Querschnittsstudie, in welcher die Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Studien für Lecanemab (BAN2401-G000-301) und Aducanumab (EMERGE und ENGAGE) auf Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit in der bevölkerungsbasierten Mayo Clinic Study of Aging (MCSA) angewendet wurden und die Generalisierbarkeit der Anti-Amyloid-Behandlung bewertet wurde. Der pU gibt an, dass für Deutschland keine Versorgungsdaten vorliegen würden. Er geht aber davon aus, dass die Versorgung mit Donanemab in Deutschland unter Berücksichtigung ähnlicher Kriterien hinsichtlich der für eine Behandlung infrage kommenden Patientinnen und Patienten stattfindet.

Die MCSA ist eine Kohortenstudie, welche im Jahr 2004 im Olmsted County, Minnesota, USA initiiert wurde, um Risikofaktoren für MCI und Demenz zu untersuchen. Von den 5255 Teilnehmerinnen und Teilnehmern der MCSA im Alter von 50 bis 90 Jahren, die eine Untersuchung ab dem 01.01.2009 hatten, wurden in Pittock et al. [6] Patientinnen und Patienten mit MCI oder leichter Demenz (mögliche oder wahrscheinliche Alzheimer-Krankheit) eingeschlossen, bei denen eine erhöhte Amyloidlast im Gehirn gemäß Positronenemissionstomografie (PET) festgestellt wurde und Daten zum globalen Clinical Dementia Rating (CDR) verfügbar waren. Auf diese Weise wurden letztlich 237 Patientinnen und Patienten in die Untersuchung einbezogen.

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Studie für Lecanemab (BAN2401-G000-301) verbleiben noch 19 Patientinnen und Patienten, die für einen Studieneinschluss in Betracht kämen. Bezogen auf die 237 Patienten und Patienten entspricht dies einem Anteil von 8,0 %.

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Studien für Aducanumab (EMERGE und ENGAGE) verbleiben noch 12 Patientinnen und Patienten, die für einen Studieneinschluss in Betracht kämen. Bezogen auf die 237 Patientinnen und Patienten entspricht dies einem Anteil von 5,1 %.

Der pU multipliziert die Anteilswerte der unteren (5,1 %) und oberen Grenze (8,0 %) jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt A3. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 2879 bis 6706 Patientinnen und Patienten mit MCI infolge der Alzheimer-Krankheit, die keine homozygoten ApoE-ε4-Träger sind und für die laut pU eine Therapie mit amyloidgerichteten monoklonalen Antikörpern in Betracht kommt, da sie die AUC bzw. AUR erfüllen.

Schritt A5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (MCI)

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,35 % ermittelt der pU eine Anzahl von 2573 bis 5992 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit MCI infolge der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE-ε4-Träger, die die AUC / AUR erfüllen.

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

Schritt B1: Patientinnen und Patienten mit Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit

Für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit zieht der pU 2 Quellen heran [2,7] und bildet eine Spanne der Anteilswerte.

Untere Grenze

Für die untere Grenze greift der pU erneut auf die bereits in Schritt A1 und A2 herangezogene Routinedatenanalyse auf Basis der DADB [2] zurück. Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit wurden Diagnosen mit dem Diagnosecode F00.-* (Demenz bei Alzheimer-Krankheit) oder G30.-† (Alzheimer-Krankheit) gemäß der ICD-10-GM betrachtet. Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurden vom pU unterschiedliche Aufgreifkriterien zur Bestimmung der Alzheimer-Krankheit berücksichtigt, welche bereits bei der unteren Grenze in Schritt A2 beschrieben wurden.

Analog zu seinem Vorgehen in Schritt A1 ermittelt der pU somit insgesamt über die Analysejahre 2018 bis 2021, beide Geschlechter und Altersstrata hinweg einen gewichteten Mittelwert der Prävalenzraten für die Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit von 2,25 %.

Obere Grenze

Für die obere Grenze zieht der pU den „2024 Alzheimer's disease facts and figures“-Report [7] heran. Dabei handelt es sich um einen Report der Alzheimer's Association aus dem Jahr 2024,

welcher eine Informationsquelle für Statistiken zur Alzheimer-Krankheit basierend auf US-Daten darstellt. Der pU entnimmt dem Report einen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz an allen Patientinnen und Patienten mit Demenz (jeglicher Ätiologie) in Höhe von schätzungsweise 60 % bis 80 % und bildet daraus einen Mittelwert von 70 %.

Um die Prävalenzrate der Demenz jeglicher Ätiologie zu bestimmen ermittelt der pU zunächst auf Basis der bereits in den vorherigen Schritten herangezogenen Routinedatenanalyse auf Basis der DADB [2] den Anteil der Patientinnen und Patienten mit sonstiger Demenz.

Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten sonstiger Demenz wurden Diagnosen mit den Diagnosecodes F01.- (Vaskuläre Demenz), F02.-* (Demenz bei andernorts klassifizierten Krankheiten) und F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) gemäß ICD-10-GM betrachtet. Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurden zur Bestimmung der Prävalenz sonstiger Demenz dem pU zufolge Versicherte berücksichtigt, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2021

- mindestens 2 ambulante Diagnosen mit dem ICD-10-GM-Code F01.-, F02.-* oder F03 erhielten oder
- mindestens 2 stationäre Nebendiagnosen in mindestens 2 verschiedenen Quartalen des jeweiligen Berichtsjahres mit dem ICD-10-GM-Code F01.-, F02.-* oder F03 erhielten oder
- mindestens 1 stationäre Hauptdiagnoseentlassungsdiagnose mit dem ICD-10-GM-Code F01.-, F02.-* oder F03 erhielten.

Analog zu seinem Vorgehen in Schritt A1 ermittelt der pU somit insgesamt über die Analysejahre 2018 bis 2021, beide Geschlechter und Altersstrata hinweg einen gewichteten Mittelwert der Prävalenzraten für die sonstige Demenz von 3,07 %.

Der pU addiert die Prävalenzrate der Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (2,25 %, siehe untere Grenze Schritt B1) mit der Prävalenzrate für sonstige Demenz (3,07 %) und ermittelt so eine Prävalenzrate der Demenz jeglicher Ätiologie von 5,32 %.

Anschließend multipliziert er die so ermittelte Prävalenzrate der Demenz jeglicher Ätiologie (5,32 %) mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz an allen Patientinnen und Patienten mit Demenz aus dem Report der Alzheimer's Association (70 %) und erhält so eine Prävalenzrate für die Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit von 3,73 %.

Der pU multipliziert die Prävalenzraten der unteren (2,25 %) und oberen Grenze (3,73 %) jeweils mit der zuvor als Ausgangsbasis ermittelten Anzahl an Personen ab 60 Jahren. Daraus ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 586 849 bis 972 400 Patientinnen und Patienten mit Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit.

Schritt B2: Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz zieht der pU 2 Quellen heran [2,4] und weist eine Spanne der Anteilswerte aus.

Untere Grenze

Der Anteilswert für die untere Grenze basiert auf Ergebnissen der bereits in den Schritten A1, A2 und B1 herangezogenen Routinedatenanalyse auf Basis der DADB [2].

Der pU ermittelt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit an allen Patientinnen und Patienten mit Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit anhand von Daten zur Verabreichung bestimmter Medikamente bzw. anderer Interventionen. Zunächst schließt der pU von allen Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit (siehe Schritt A2 untere Grenze und Schritt B1) jene mit MCI infolge der Alzheimer-Krankheit (siehe Schritt A2) aus. Anschließend verwendet er für das Vorliegen einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit folgende Aufgreifkriterien: Patientinnen und Patienten erhielten im Nachbeobachtungszeitraum

- keine Arzneimittelverordnung oder
- mindestens 1 der folgenden Verordnungen bzw. Maßnahmen:
 - AChEI,
 - Ginkgo oder
 - ergotherapeutisches Hirnleistungstraining.

Der Auswertung des pU liegt die Annahme zugrunde, dass Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit laut pU gemäß der S3-Leitlinie [8] mit AChEI, Ginkgo oder ergotherapeutischem Hirnleistungstraining behandelt werden.

Aus den hochgerechneten GKV-Patientenzahlen ermittelt der pU die Prävalenzraten für die leichte Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit pro Jahr, Geschlecht und Altersstratum, aus denen er dann den Mittelwert der Jahre 2018 bis 2021 separat für Frauen und Männer und jeweils für die Altersgruppen 60 bis 64 Jahre bzw. ab 65 Jahren bildet.

Er ermittelt dann die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit in der Gesamtbevölkerung separat für Männer und Frauen und jeweils für die Altersgruppen der 60- bis 64-Jährigen bzw. ab 65-Jährigen, indem er die zuvor berechneten Mittelwerte der Prävalenzraten für die leichte Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit mit dem jeweiligen vorausberechneten Bevölkerungsstand [3] multipliziert.

Anschließend summiert er die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz über die Geschlechter (Frauen und Männer) und Altersgruppen (60 bis 64 Jahre bzw. ab 65 Jahre) und ermittelt so eine Anzahl von insgesamt 108 346 Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit. Bezogen auf das Ergebnis aus der unteren Grenze aus Schritt B1 (586 849 Patientinnen und Patienten mit Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit) entspricht diese einem Anteil von 18,46 %. Der pU multipliziert diesen Anteil mit der Prävalenzrate der unteren Grenze aus Schritt B1 (2,25 %) und erhält so eine Prävalenzrate für die leichte Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit in Höhe von 0,42 %.

Obere Grenze

Für die obere Grenze zieht der pU die bereits in Schritt A2 beschriebene Publikation von Yuan et al. [4] heran. Dieser entnimmt der pU einen Anteil von 50,4 % an Patientinnen und Patienten mit Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, deren Demenz als leicht („mild“) eingestuft wurde. Der Schweregrad der Demenz dabei wurde auf der Grundlage einer klinischen Beurteilung festgelegt. Dabei wurden u. a. Parameter der CDR-Skala von einem Panel aus mindestens 1 Neurologin bzw. Neurologen und 1 Neuropsychologen bzw. Neuropsychologin als Teil des Prozesses zur Beurteilung des Schweregrads verwendet. So gelangt eine Person in das Stadium der leichten Demenz, wenn sie bestimmte Aktivitäten des täglichen Lebens nicht mehr mit Unterstützung ausführen kann und ihre kognitiven Beeinträchtigungen für andere zunehmend offensichtlich werden (z. B. sich wiederholt; vergisst, was gerade gesagt wurde; Fehler bei der Arbeit macht) [4].

Anschließend multipliziert der pU den der Publikation [4] entnommenen Anteil von 50,4 % mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit an der Gesamtbevölkerung (3,73 %, siehe obere Grenze Schritt B1) und ermittelt somit eine Prävalenzrate für die leichte Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit von 1,88 %.

Der pU multipliziert die Prävalenzraten der unteren (0,42 %) und oberen Grenze (1,88 %) jeweils mit der zuvor als Ausgangsbasis ermittelten Anzahl an Personen ab 60 Jahren. Daraus ergibt sich eine Anzahl von insgesamt 108 346 bis 490 090 Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit.

Schritt B3: Patientinnen und Patienten ohne homozygote ApoE-ε4-Träger

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE-ε4-Träger zieht der pU erneut den bereits in Schritt A3 ermittelten und beschriebenen Anteil von 83,3 % heran, welcher auf der AACI-Studie [5] basiert.

Bezogen auf das Ergebnis aus Schritt B2 ergibt sich somit eine Anzahl von 90 253 bis 408 245 Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die keine homozygoten ApoE-ε4-Träger sind.

Schritt B4: Patientinnen und Patienten, die die AUC / AUR erfüllen

Zur Bestimmung des Anteils an Patientinnen und Patienten, die die AUC bzw. AUR erfüllen, zieht der pU erneut die bereits in Schritt A4 beschriebene und der Publikation von Pittock et al. [6] entnommene Anteilsspanne von 5,1 % bis 8,0 % heran.

Der pU multipliziert die Anteilswerte der unteren (5,1 %) und oberen Grenze (8,0 %) jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt B3. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 4603 bis 32 660 Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die keine homozygoten ApoE-ε4-Träger sind und für die laut pU eine Therapie mit amyloidgerichteten monoklonalen Antikörpern in Betracht kommt, da sie die AUC bzw. AUR erfüllen.

Schritt B5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (leichte Demenz)

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,35 % ermittelt der pU eine Anzahl von 4113 bis 29 181 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE-ε4-Träger, die die AUC / AUR erfüllen.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten A5 und B5 ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 6686 bis 35 173 Patientinnen und Patienten mit MCI oder leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote ApoE-ε4-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind und die die AUC / AUR erfüllen.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch überwiegend 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 Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert, wobei der maßgebliche Grund hierfür die zu restriktive Eingrenzung der Zielpopulation durch Anwendung der AUC / AUR ist, die weitergehender ist als jene, die sich aus dem Anwendungsgebiet ergibt (siehe Zu Schritt A4 und Schritt B4).

Zur GKV-Routinedatenanalyse allgemein:

Es ist – worauf der pU selbst hinweist – zu berücksichtigen, dass sich aufgrund der in den Beobachtungsjahren 2020 und 2021 vorherrschenden Corona-Virus-Disease-2019(COVID-19)-Pandemie, die Behandlungs- und Kodierungsmuster geändert haben könnten.

Für eine transparente Darstellung von Routinedatenanalysen wird zudem eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen.

Zur Ausgangsbasis: Bevölkerung ab einem Alter von 60 Jahren in Deutschland:

Der pU berücksichtigt in seinen Berechnungen lediglich Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 60 Jahren. Die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten unter 60 Jahren kann somit zu einer geringfügigen Unterschätzung führen. Aufgrund der geringen Prävalenz von MCI bzw. leichter Demenz in diesen jüngeren Altersgruppen ist dieses Vorgehen jedoch nachvollziehbar.

Zu Schritt A2: Patientinnen und Patienten mit MCI infolge der Alzheimer-Krankheit

Der vom pU für die obere Grenze aus der Publikation von Yuan et al. [4] entnommene Anteilswert für MCI infolge der Alzheimer-Demenz ist mit Unsicherheit behaftet. Dies resultiert zum einen daraus, dass dieser auf vergleichsweise alten Daten basiert (Framingham-Heart-Studie, Intervalle: 2004 bis 2005, 2006 bis 2007 und 2008 bis 2009) und zum anderen aus der örtlichen Einschränkung von rekrutierten Patientinnen und Patienten aus lediglich 1 Stadt in den USA. Daher besteht insgesamt Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit des Anteilswerts auf den aktuellen Versorgungskontext in Deutschland.

Zu Schritt A2 und Schritt B1: Patientinnen und Patienten mit MCI bzw. Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit

Der pU weist selbst darauf hin, dass in den von ihm herangezogenen Abrechnungsdaten keine Angaben über Biomarker wie z. B. der Konzentration von A β vorliegen. Demzufolge greift er zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen eine MCI bzw. eine leichte Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit vorliegt auf Proxys zurück (siehe Schritt A2: Ableitungsregel MCI infolge der Alzheimer-Krankheit und Schritt B1: Aufgreifkriterien zur Bestimmung der Alzheimer-Krankheit). Dies führt zu Unsicherheit, da der Nachweis einer Amyloid-Pathologie somit nicht eindeutig bestätigt wurde. Dieser Aspekt ist ebenfalls für den Anteilswert aus der Publikation von Yuan et al. [4] für die obere Grenze aus Schritt A2 zu berücksichtigen.

Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass unklar ist, inwiefern Fälle mit gleichzeitiger Diagnose von MCI als auch der Alzheimer-Krankheit im Analysejahr 2018 – aufgrund der vom pU angewendeten Hierarchie – ausschließlich der Alzheimer-Krankheit und damit der Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (siehe Schritt B1: Diagnosekriterien Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit) zugeordnet werden und damit nicht mehr der Patientengruppe mit MCI.

Für die Berechnung der Prävalenzrate der MCI infolge der Alzheimer-Krankheit wurden vom pU in der Untergrenze ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer MCI-Diagnose im Jahr 2018 betrachtet, da laut pU nur für dieses Jahr ein Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 4 Jahren vorliege. Der pU geht davon aus, dass bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten mit MCI ein Progress innerhalb von 3 bis 5 Jahren hin zur Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit auftritt. Es ist darauf hinzuweisen, dass dadurch Patientinnen und

Patienten mit einer MCI-Diagnose im Betrachtungsjahr 2018 unberücksichtigt bleiben können, die die Diagnose Alzheimer-Krankheit erst nach dem Analysejahr 2021 erhalten.

Zu Schritt B1: Patientinnen und Patienten mit Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit

Der pU zieht zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit für die obere Grenze einen Anteil von 70 % mit Alzheimer-Krankheit von allen Patientinnen und Patienten mit Demenz (jeglicher Ätiologie) heran, welcher er auf Basis der Angaben im „2024 Alzheimer's disease facts and figures“-Report [7] (schätzungsweise 60 % bis 80 %) ermittelt hat. Es ist anzumerken, dass diese Angabe auf keine zugrunde liegende Primärquelle in dem Report [7] zurückzuführen ist und Quellen für den deutschen Versorgungskontext zum Teil deutlich davon abweichende Anteile angeben. So ist z. B. einer Publikation von Bohlken et al. [9], bei welcher es sich um eine Auswertung von bundesweiten ambulanten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten für die Jahre 2009 bis 2016 zur Bestimmung der Prävalenz von MCI und Demenzen handelt, ein Anteil von 32,53 % zu entnehmen. Dies führt zu Unsicherheit in diesem Schritt.

Zu Schritt B2: Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit

Der pU gibt an, den Anteil der Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit anhand von Daten zur Arzneimittelverordnung bzw. anderer Interventionen zu ermitteln. Als Aufgreifkriterien gibt er an, dass Patientinnen und Patienten im Nachbeobachtungszeitraum entweder keine Arzneimittelverordnung erhalten durften oder mindestens 1 der folgenden Verordnungen bzw. Maßnahmen: AChEI, Ginkgo oder ergotherapeutisches Hirnleistungstraining. Dieses Vorgehen ist aus folgenden Gründen nicht nachvollziehbar: Zum einen ist anzumerken, dass der pU keine konkreten Angaben zu Codierungen gemäß der anatomisch-therapeutischen-chemischen (ATC) Klassifikation und sofern verfügbar, über den Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) macht. Zum anderen sind die vom pU angegebenen Verordnungen bzw. Maßnahmen (AChEI, Ginkgo oder ergotherapeutisches Hirnleistungstraining) nicht spezifisch für das Stadium der leichten Demenz. Ebenso ist unklar, ob sich das Aufgreifkriterium „keine Arzneimittelverordnungen“ auf spezifische Wirkstoffgruppen (und falls ja, auf welche) oder auf Arzneimittel allgemein bezieht. Dies führt insgesamt zu Unsicherheit in diesem Schritt.

Zu Schritt A3 und Schritt B3: Patientinnen und Patienten ohne homozygote ApoE-ε4-Träger

Das Patientenkollektiv in der Studie [5], auf den sich der Anteil der homozygoten ApoE-ε4-Träger (16,7 %) bezieht, umfasst die frühe Alzheimer-Krankheit insgesamt (MCI oder leichte Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit). Der pU wendet den Anteilswert, der sich aus der Studie [5] ergibt, jedoch jeweils auf Patientinnen und Patienten mit MCI (Schritt A2) und Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz (Schritt B2), jeweils infolge der Alzheimer-Krankheit, an. Es ist unklar, ob sich die Anteilswerte zwischen diesen beiden Patientengruppen

unterscheiden. Dies führt zu Unsicherheit bei den vom pU getrennt nach Fragestellung ausgegebenen Zielpopulationen (Schritt A5 bzw. Schritt B5).

Zu Schritt A4 und Schritt B4: Patientinnen und Patienten, die die AUC / AUR erfüllen

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Zielpopulation grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten umfasst, für die gemäß Zulassung eine Behandlung mit Donanemab infrage kommt [1]. Der pU nimmt jedoch auf Basis der Studie von Pittock et al. [6] mittels der Ein- und Ausschlusskriterien wie z. B. dem Body-Mass-Index (BMI), dem Alter, sowie diversen Komorbiditäten (u. a. frühere Krebsleiden) aus den Zulassungsstudien von Lecanemab und Aducanumab eine zu starke Einschränkung der Zielpopulation vor, die weitergehender ist als jene, die sich aus dem Anwendungsgebiet ergibt. Dies führt zu einer Unterschätzung.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass sich die Anteilswerte (5,1 % bis 8,0 %) aus den zugrunde liegenden klinischen Studien zu Lecanemab und Aducanumab auf das gesamte Patientenkollektiv (frühe Alzheimer-Krankheit) beziehen. Der pU wendet die Anteilswerte, die sich aus den AUC / AUR ergeben jedoch jeweils auf Patientinnen und Patienten mit MCI (Schritt A3) und Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz (Schritt B3) jeweils infolge der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE-ε4-Träger an. Es ist unklar, ob sich die Anteilswerte zwischen diesen beiden Patientengruppen unterscheiden. Dies führt zu Unsicherheit bei den vom pU getrennt nach Fragestellung ausgegebenen Zielpopulationen (Schritt A5 bzw. Schritt B5).

Allgemeine Aspekte:

Der vom pU ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation liegt eine GKV-Routinedatenanalyse zugrunde. Bei den so ermittelten Prävalenzangaben handelt es sich um eine sogenannte Behandlungsprävalenz. Damit versucht der pU, 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 epidemiologischen Studien 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 [10]. Es ist zudem 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 Prävalenz auf Basis von Routinedaten aus genannten Gründen – insbesondere mittel- und langfristig – der Bevölkerungsprävalenz annähern kann.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Für die vorliegende zu betrachtende Patientenpopulation mit früher Alzheimer-Krankheit gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet steht ein früheres Verfahren zu Lecanemab [11] zur Verfügung. Dort wurde im eingereichten Dossier für die GKV-Zielpopulation eine Spanne von 7785 bis 12 579 Patientinnen und Patienten geschätzt.

Im Vergleich zu dem Verfahren zu Lecanemab [11] liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem vorliegenden Dossier (6686 bis 35 173 Patientinnen und Patienten) in der unteren Grenze niedriger und in der oberen Grenze deutlich höher. Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass beiden Verfahren ein Behandlungsprävalenzansatz zugrunde liegt. Im Verfahren zu Lecanemab [11] basieren die Prävalenzschätzungen dabei auf einem literaturbasierten Herleitungsansatz wohingegen jene im vorliegenden Dossier im Wesentlichen auf einer vom pU in Auftrag gegebenen GKV-Routinedatenanalyse basieren. Darüber hinaus sind Abweichungen in der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation u. a. darauf zurückzuführen, dass auf der einen Seite in dem Verfahren zu Lecanemab [11] eine Eingrenzung auf bestehende Behandlungskapazitäten vorgenommen wurde, welche sich nicht aus dem Anwendungsgebiet ergibt und damit zur Unterschätzung führt. Auf der anderen Seite grenzt der pU im vorliegenden Dossier zu Donanemab die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten ein, die bestimmte Kriterien (AUC / AUR) erfüllen. Dies führt auch im vorliegenden Dossier zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Unter Nichtberücksichtigung der Eingrenzung auf die AUC bzw. AUR (Schritt A4 bzw. Schritt B4) im vorliegenden Verfahren ergibt sich eine Anzahl von 131 098 bis 439 663 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Hierbei ist trotz der adressierten Unsicherheiten und methodischen Limitationen insbesondere aufgrund der im Vergleich zum Verfahren von Lecanemab [11] geeigneteren Schätzung der Demenz-Prävalenz von der bis dato besten Annäherung an die GKV-Zielpopulation auszugehen. Hierbei handelt es sich um die GKV-Zielpopulation entsprechend dem Anwendungsgebiet der Fachinformation [1]. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei Berücksichtigung von Kontraindikationen wie u. a. einer laufenden Therapie mit Antikoagulanzien während der Behandlung mit Donanemab sowie unter Beachtung der notwendigen Voraussetzung einer vorhergehenden Registrierung im Controlled Access Programme (CAP) von einer geringeren Patientenzahl auszugehen ist.

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 gibt an, dass aufgrund einer mangelnden Datenlage derzeit eine belastbare Prognose zur Entwicklung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten Jahren nicht möglich sei. Aus diesem Grund geht er in den in den nächsten 5 Jahren von einer konstanten Prävalenz für beide Fragestellungen (MCI bzw. leichte Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit) aus. Ausgehend von der in Abschnitt II 1.3.1 ermittelten Zielpopulation im Jahr 2025 (Fragestellung 1: 2573 bis 5992 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2: 4113 bis 29 181 Patientinnen und Patienten) ermittelt der pU zunächst bezogen auf den vorausberechneten Bevölkerungsstand von 2025 (84 000 900 Personen [3]) eine Prävalenzrate von 0,003 % bis 0,007 % (Fragestellung 1) bzw. 0,005 % bis 0,035 % (Fragestellung 2). Anhand des vorausberechneten Bevölkerungsstand der nächsten 5 Jahre [3], prognostiziert der pU bis zum Jahr 2030 einen geringfügigen Rückgang der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation auf 2562 bis 5966 Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) bzw. 4095 bis 29 057 Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2).

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
Donanemab	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE-ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE-ε4-Träger sind, davon	6686–35 173	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Der maßgebliche Grund hierfür ist die zu restriktive Einschränkung der Zielpopulation durch Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien aus verschiedenen Zulassungsstudien. Unter Nichtberücksichtigung der Eingrenzung auf die AUC bzw. AUR (Schritt A4 bzw. Schritt B4) im vorliegenden Verfahren ergibt sich eine Anzahl von 131 098 bis 439 663 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Hierbei ist trotz der adressierten Unsicherheiten und methodischen Limitationen von der bis dato besten Schätzung der GKV-Zielpopulation auszugehen. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei Berücksichtigung von Kontraindikationen wie u. a. einer laufenden Therapie mit Antikoagulanzen während der Behandlung mit Donanemab sowie unter Beachtung der notwendigen Voraussetzung einer vorhergehenden Registrierung im CAP von einer geringeren Patientenzahl auszugehen ist.
	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit (Fragstellung 1)	2573–5992	
	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (Fragstellung 2)	4113–29 181	

a. Angaben des pU

ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; AUC: Appropriate Use Criteria; AUR: Appropriate Use Recommendations; CAP: Controlled Access Programme; 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 heterozygote ApoE-ε4-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind (Fragstellung 1):
 - beobachtendes Abwarten
- Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die heterozygote ApoE-ε4-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind (Fragstellung 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.

Neben den Kosten zu den AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) stellt der pU zusätzlich auch Kosten für die Durchführung einer Ergotherapie als Vergleichstherapie in Fragestellung 2 dar. Da nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (Ergotherapie, z. B. Hirnleistungstraining) nach Hinweis des G-BA, sofern angezeigt, in beiden Fragestellungen sowie beiden Studienarmen angeboten werden sollten, werden die Angaben des pU für die Durchführung einer Ergotherapie nachfolgend nicht dargestellt und nicht kommentiert.

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

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,12-15].

Für Donanemab macht der pU Angaben sowohl für eine Behandlungsdauer von 6 Monaten, 12 Monate als auch von 18 Monaten. Gemäß der Fachinformation [1] sollte die Behandlung von Donanemab so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6 oder 12 Monate). Da somit die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist, kann sich im 1. Behandlungsjahr bei einer frühzeitigeren nachgewiesenen Entfernung der Amyloid-Plaques auch eine niedrigere Behandlungsdauer als die vom pU als minimale angesetzte Behandlungsdauer von 6 Monaten ergeben. Die maximale Behandlungsdauer beträgt gemäß Fachinformation 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird [1]. Der pU ermittelt basierend auf 28 Tage Behandlung mit Donanemab alle 4 Wochen 6 Behandlungstage für die 6-monatige Behandlung im 1. Jahr (untere Grenze), 13 Behandlungstage für die 12-monatige Behandlung (obere Grenze im 1. Jahr) bzw. 6 Behandlungstage für die 6-monatige Behandlung im 2. Jahr (obere Grenze).

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Donanemab entsprechen den Angaben in der Fachinformation von Donanemab [1] sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch das 2. Behandlungsjahr. Demnach wird Donanemab alle 4 Wochen verabreicht. Die 1. Dosis beträgt 350 mg, die 2. Dosis 700 mg, die 3. Dosis 1050 mg, gefolgt von 1400 mg alle 4 Wochen.

Der pU berücksichtigt für die AChEI [12-15] ausschließlich die Dosierungen in der Erhaltungsphase. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, da es sich um die kontinuierliche Behandlung einer chronischen Erkrankung handelt. Allerdings berücksichtigt der pU nicht ausschließlich die höchstmögliche Dosis für die AChEI. Für Donepezil setzt der pU einen Verbrauch von 5 mg bis 10 mg pro Tag an 365 Tagen im Jahr an [12]. Für die Ermittlung des Verbrauchs von Galantamin und Rivastigmin bildet der pU jeweils eine Spanne aus der niedrigsten und höchsten Erhaltungsdosis pro Tag [13-15]. Dies entspricht einem Verbrauch bei Galantamin von 16 mg bis 24 mg pro Tag an 365 Tagen im Jahr. Bei Rivastigmin in der peroralen Darreichungsform (Hartkapsel) setzt der pU einen Verbrauch von 3 mg bis 6 mg 2-mal täglich und in der transdermalen Darreichungsform (Pflaster) von 9,5 mg/24 Stunden bis 13,3 mg/24 Stunden jeweils an 365 Tagen im Jahr an.

Es ist zudem für Rivastigmin darauf hinzuweisen, dass bei der Darreichungsform Pflaster eine Dosierung von 13,3 mg/24 Stunden nur für Patientinnen und Patienten in Betracht gezogen werden kann, bei denen während der Behandlung mit 9,5 mg/24 Stunden eine deutliche kognitive Verschlechterung z. B. Verringerung des Mini-Mental-State-Examination(MMSE)-Werts und / oder ein funktioneller Rückgang (basierend auf der Beurteilung durch einen Arzt), festgestellt wird [15].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Donanemab entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2025, der erstmaligen Listung. Die Angaben des pU zu den Kosten von Donepezil, Galantamin und Rivastigmin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2025 wieder.

Die vom pU dargestellten Kosten von Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind überschätzt, weil der pU keinen Herstellerrabatt veranschlagt.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie korrekt an, dass den Fachinformationen [12-15] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformation von Donanemab [1] folgende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen sind:

- Der Nachweis von Beta-Amyloid (A β), welcher vor Einleitung der Behandlung mittels eines validierten Tests erbracht werden muss (z. B. Positronenemissionstomografie[PET]-Scan, Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit oder einem anderen angemessenen Test)
- Die Entfernung der Amyloid-Plaques sollte durch einen validierten Test bestätigt werden
- Die Testung des ApoE- ϵ 4-Status, welche vor Beginn der Behandlung mit Donanemab durchgeführt werden muss
- Die Überwachung auf ARIA mittels MRT-Untersuchung des Gehirns welche 1-mal vor Therapiebeginn (maximal 6 Monate vorher), sowie jeweils vor der 2., 3., 4. und 7. Infusion durchgeführt werden muss

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 Leistung für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfällt.

Der pU gibt an, dass die Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen derzeit nicht bezifferbar sind, da sämtliche der genannten erforderlichen Leistungen zum aktuellen Zeitpunkt nicht oder nicht ausreichend im EBM [16] abgebildet seien.

Insbesondere für Lumbalpunktion und MRT-Untersuchungen ist jedoch eine Quantifizierung der Kosten auf Grundlage des aktuellen EBM [16] möglich.

Für Donanemab können gemäß der Fachinformation [1] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Für Donanemab fallen zudem 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 Donanemab für das 1. Behandlungsjahr Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 16 832,34 € bis 43 015,98 € und für das 2. Behandlungsjahr Jahrestherapiekosten in Höhe von 0 € bis 22 443,12 €. Die untere Grenze im 1. Behandlungsjahr bezieht sich auf eine 6-monatige Behandlungsdauer, die obere Grenze auf eine 12-monatige Behandlungsdauer. Bei der unteren Grenze im 2. Behandlungsjahr wird davon ausgegangen, dass die Behandlung nach maximal 12 Monaten endet und die obere Grenze im 2. Behandlungsjahr bezieht sich auf eine 18-monatige Behandlung (davon 6 Monate im 2. Jahr). Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU angegebene Behandlungsdauer plausibel. Sofern die Entfernung der Amyloid-Plaques vor der 6. Gabe nachgewiesen wird, fallen geringere Arzneimittelkosten an.

Der pU gibt an, dass die Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen derzeit nicht bezifferbar sind. Er weist darauf hin, dass sämtliche erforderliche Leistungen zum aktuellen Zeitpunkt nicht oder nicht ausreichend im EBM [16] abgebildet seien und macht Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM (siehe Abschnitt II 2.4). Dies ist nur teilweise nachvollziehbar.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1) gibt der pU korrekt an, dass die Kosten nicht bezifferbar sind.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Fragestellung 2) beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind auf Grundlage der vom pU angesetzten Dosierungsspannen überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt veranschlagt. Zudem wird in den Untergrenzen nicht die höchstmögliche Dosis berücksichtigt. Der pU gibt für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie korrekt an, dass den Fachinformationen [12-15] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

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	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Donanemab	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	1. Jahr: 16 832,34 ^b – 43 015,98 ^c 2. Jahr: 0 ^d –22 443,12 ^e	noch nicht abschließend bezifferbar	0	1. Jahr: 16 832,34 ^b – 43 015,98 ^c 2. Jahr: 0 ^d –22 443,12 ^e	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind auf Grundlage der vom pU angesetzten Anzahl an Behandlungen plausibel. Sofern die Entfernung der Amyloid-Plaques vor der 6. Gabe nachgewiesen wird, fallen geringere Arzneimittelkosten an. Der pU weist darauf hin, dass sämtliche zusätzlich notwendige Leistungen zum aktuellen Zeitpunkt nicht oder nicht ausreichend im EBM [16] abgebildet seien. Dies ist nur teilweise nachvollziehbar. Es fallen Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
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)	nicht bezifferbar				Für beobachtendes Abwarten gibt der pU korrekt an, dass die Kosten nicht bezifferbar sind.

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	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Donepezil	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)	228,68–240,19	0	0	228,68–240,19	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind auf Grundlage der vom pU angesetzten Dosisspanne überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt veranschlagt. Zudem wird in der Untergrenze nicht die höchstmögliche Dosis berücksichtigt.
Galantamin		243,12–248,76	0	0	243,12–248,76	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind auf Grundlage der vom pU angegebenen Dosisspannen überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt veranschlagt. Zudem wird in der Untergrenze nicht die höchstmögliche Dosis berücksichtigt.
Rivastigmin		–				Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind auf Grundlage der vom pU angegebenen Dosisspannen überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt veranschlagt. Zudem wird in den Untergrenzen nicht die höchstmögliche Dosis berücksichtigt.
peroral ^f		444,06–464,40	0	0	444,06–464,40	
transdermal		725,82–812,53	0	0	725,82–812,53	

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	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
						<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. basierend auf 6-monatiger Behandlungsdauer</p> <p>c. basierend auf 12-monatiger Behandlungsdauer</p> <p>d. basierend auf maximal 12-monatiger Behandlungsdauer</p> <p>e. basierend auf 18-monatiger Behandlungsdauer (davon 6 Monate im 2. Behandlungsjahr)</p> <p>f. Der pU setzt Kosten für die Hartkapsel als perorale Darreichungsform an. Bei Gabe der Lösung zum Einnehmen ergeben sich höhere Kosten als vom pU veranschlagt.</p> <p>ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCI: leichte kognitive Störung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>

II 2.7 Versorgungsanteile

Laut pU stellt die von ihm ermittelte Patientenzahl in der Zielpopulation (siehe Abschnitt II 1.3.5) als die maximal theoretische Anzahl an Patientinnen und Patienten dar, für die eine Therapie mit Donanemab in Betracht kommt. Er geht davon aus, dass die Anzahl der tatsächlich mit Donanemab behandelten Patientinnen und Patienten deutlich geringer ist, da davon auszugehen sei, dass in der Versorgungspraxis mit einer neuen Therapie eher restriktiv umgegangen wird.

Der pU führt aus, dass aufgrund der dynamischen Entwicklung des medizinischen Fortschritts im vorliegenden Anwendungsgebiet und der in Zukunft zu erwartenden Markteintritte auch die zukünftigen Versorgungsanteile von Donanemab nicht valide schätzbar seien.

Dem pU zufolge erfolgt die Behandlung mit Donanemab hauptsächlich im ambulanten Sektor.

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 7 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 % an.

Der pU legt für keine der Studien AACC, AACD, AACG, AACI, AACN, AACQ, AACO [17-23] SAS-Auszüge vor. Basierend auf den vom pU mitgelieferten Studienregistereinträgen lassen sich die Angaben für diese Studien nur zum Teil nachvollziehen.

Bei der Studie AACO [23] ist die Rekrutierung der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer – wie vom pU ebenfalls angegeben – noch nicht abgeschlossen, weshalb diese nicht zur Berechnung des Anteils der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V an allen Prüfstellen heranzuziehen ist.

Es finden sich zudem Abweichungen zwischen den Angaben in Registereinträgen und den Angaben des pU in Modul 3 A bei den Studien AACC (63 statt 166 Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer) und AACQ (1175 statt 843 Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer) über alle Prüfstellen hinweg [17,22].

Im Abgleich mit dem CTD und Modul 4 A des Dossiers wurde 1 weitere Studie (AACI-A9) identifiziert, bei der unklar ist, ob diese zusätzlich zu berücksichtigen ist.

Trotz der oben beschriebenen Diskrepanzen und fehlenden Informationen ist davon auszugehen, dass der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin bei 0 % liegt.

II 4 Literatur

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

1. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: September 2025) [online]. 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025438/kisunla-r-350-mg-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung?query=kisunlaY3>.
2. Lilly Deutschland GmbH. Epidemiologische Berechnungen für das Dossier zur Nutzenbewertung von Donanemab [unveröffentlicht]. 2025.
3. Statistisches Bundesamt, Genesis-Online Datenbank. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12421-0002/table-toolbar>.
4. Yuan J, Maserejian N, Liu Y et al. Severity Distribution of Alzheimer's Disease Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis* 2021; 79(2): 807-817. <https://doi.org/10.3233/JAD-200786>.
5. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330(6): 512-527. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>.
6. Pittock RR, Aakre JA, Castillo AM et al. Eligibility for Anti-Amyloid Treatment in a Population-Based Study of Cognitive Aging. *Neurology* 2023; 101(19): e1837-e1849. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207770>.
7. Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2024; 20(5): 3708-3821. <https://doi.org/10.1002/alz.13809>.
8. D. G. N. e. V, Dgppn e. V. S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.2, 17.07.2025 [online]. 2025. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013I_S3_Demenzen_2025-07.pdf.
9. 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>.
10. Bleß HH, Stein DB. Weißbuch Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit. München: Springer; 2021.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-111>.

12. Eisai GmbH. Fachinformation Aricept® 5 mg/10 mg (Stand: Dezember 2022) [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/001940/aricept-r-5-mg-10-mgY3>.
13. ratiopharm GmbH. Fachinformation Galantamin-ratiopharm® 8 mg/16 mg/24 mg Hartkapseln, retardiert (Stand: März 2024, Version 4) [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/020131/galantamin-ratiopharm-r-8-mg-16-mg-24-mg-hartkapseln-retardiert?query=galantaminY3>.
14. Novartis Pharma. Fachinformation Exelon® Hartkapseln (Stand: Dezember 2024) [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/003171/exelon-r-hartkapselnY3>.
15. Novartis Pharma. Fachinformation Exelon® transdermales Pflaster (Stand: Dezember 2024) [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/010476/exelon-r-transdermales-pflasterY3>.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2025 [online]. 2025. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-3-ebm.pdf>.
17. Clinicaltrials.gov. A Study of LY3002813 in Participants With Alzheimer's Disease [online]. 2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01837641>.
18. Clinicaltrials.gov. A Study of LY3002813 in Participants With Memory Damage Due to Alzheimer's Disease (AD) or AD [online]. 2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02624778>.
19. Clinicaltrials.gov. A Study of LY3002813 in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ) [online]. 2022. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03367403>.
20. Clinicaltrials.gov. A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2) [online]. 2025. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437511>.
21. Clinicaltrials.gov. A Study of Donanemab (LY3002813) Compared With Aducanumab in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 4) [online]. 2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05108922>.
22. Clinicaltrials.gov. A Study of Different Donanemab (LY3002813) Dosing Regimens in Adults With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 6) [online]. 2025. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05738486>.
23. Clinicaltrials.gov. A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 5) [online]. 2025. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05508789>.