

Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit)

Addendum zum Projekt A25-111
(Dossierbewertung)

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

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-01

Version: 1.0

Stand: 30.01.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2183

DOI: 10.60584/A26-01

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) – Addendum zum Projekt A25-111

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.01.2026

Interne Projektnummer

A26-01

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-01>

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. Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Addendum zum Projekt A25-111 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-01>.

Schlagwörter

Lecanemab, Alzheimer-Krankheit, Nutzenbewertung, NCT03887455

Keywords

Lecanemab, Alzheimer Disease, Benefit Assessment, NCT03887455

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anja Reinartz
- Philip Böhler
- Ulrich Grouven
- Michaela Florina Kerekes
- Daniela Preukschat
- Leonie Schürmeyer
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	x
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung 1	10
2.1.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1)	10
2.1.1.1 Patientencharakteristika.....	10
2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	16
2.1.2.2 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit	17
2.1.2.3 Ergebnisse	18
2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	24
2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	24
2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	26
2.2 Fragestellung 2	29
2.2.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 2)	29
2.2.1.1 Patientencharakteristika.....	29
2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	35
2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	35
2.2.2.2 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit	36
2.2.2.3 Ergebnisse	38
2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	44
2.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	45
2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	47
2.3 Zusammenfassung.....	50

3	Literatur	51
Anhang A	Flowchart zur Bildung der Teilpopulationen	52
Anhang B	Ergänzende Analysen und informative Grafiken zum CDR-SB und seinen Domänen für die relevanten Teilpopulationen	53
B.1	Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum CDR-SB für die relevanten Teilpopulationen	53
B.2	Informative Grafiken zum CDR-SB und seinen Domänen für die relevanten Teilpopulationen	59
Anhang C	Forest Plots zu ergänzenden Analysen zu verschiedenen Endpunkten für verschiedene Populationen.....	66
Anhang D	Ergänzende detaillierte Darstellung von Ergebnissen zu ARIA für Fragestellung 1 und 2.....	77
Anhang E	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	78
E.1	Fragestellung 1	78
E.2	Fragestellung 2	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lecanemab	2
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	11
Tabelle 3: Begleitmedikation im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	13
Tabelle 4: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	15
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	16
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	17
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	19
Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, stetig – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1).....	21
Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lecanemab vs. beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1)	25
Tabelle 10: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lecanemab im Vergleich zu beobachtetem Abwarten (Fragestellung 1).....	26
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2).....	30
Tabelle 12: Begleitmedikation zu Studienbeginn und im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2).....	33
Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2).....	34
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2)	36
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo+ AChEI (Fragestellung 2).....	37
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, (Fragestellung 2)	39
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, stetig – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI (Fragestellung 2).....	41

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lecanemab + AChEI vs. AChEI (Fragestellung 2).....	46
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lecanemab +AChEI im Vergleich zu AChEI (Fragestellung 2)	48
Tabelle 20: Lecanemab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	50
Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, dichotom, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	54
Tabelle 22: Angaben zu Rückläufen zum CDR-SB im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1).....	55
Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität, dichotom, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo, (Fragestellung 2).....	57
Tabelle 24: Angaben zu Rückläufen zum CDR-SB im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2).....	58
Tabelle 25: Ergebnisse (symptomatische ARIA-Ereignisse, dichotom, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI (Fragestellung 1 und Fragestellung 2)	77
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	78
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	80
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)	81
Tabelle 29: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2).....	82
Tabelle 30: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2).....	83
Tabelle 31: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2)	84

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anteile der Lecanemab-zulassungskonformen Teilpopulationen der Studie CLARITY AD	9
Abbildung 2: Flowchart zur Bildung der Teilpopulationen aus der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD	52
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie CLARITY AD – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bis Monat 18 (Fragestellung 1)	55
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie CLARITY AD – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bis Monat 18 (Fragestellung 1)	56
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie CLARITY AD – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bis Monat 18 (Fragestellung 2)	58
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie CLARITY AD – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bis Monat 18 (Fragestellung 2)	59
Abbildung 7: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen MCI-Population ohne Antidementiva (Fragestellung 1)	60
Abbildung 8: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (Fragestellung 2)	60
Abbildung 9: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der Lecanemab-Zulassungspopulation der Studie CLARITY AD (ohne Berücksichtigung der Begleitmedikation)	61
Abbildung 10: Veränderung in den Domänen des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen MCI-Population ohne Antidementiva (Fragestellung 1)	62
Abbildung 11: Veränderung in den Domänen des CDR-SB im zeitlichen Verlauf von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen MCI-Population ohne Antidementiva (Fragestellung 1)	63
Abbildung 12: Veränderung der Domänen des CDR-SB von Baseline zu Monat in der zulassungskonformen Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (Fragestellung 2)	64
Abbildung 13: Veränderung in den Domänen des CDR-SB im zeitlichen Verlauf von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (Fragestellung 2)	65

Abbildung 14: Forest Plots zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) – Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD (stratifizierte Auswertungen)	67
Abbildung 15: Forest Plots zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) – Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD (unstratifizierte Auswertungen)	68
Abbildung 16: Forest Plots zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) zu den stetigen Analysen in der Studie CLARITY AD	69
Abbildung 17: Forest Plots zum Endpunkt Kognition (ADAS-Cog14) – Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD	70
Abbildung 18: Forest Plots zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Verschlechterung um ≥ 15 Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD.....	71
Abbildung 19: Forest Plots zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD) – Verschlechterung um ≥ 5,85 Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD.....	72
Abbildung 20: Forest Plots zum Endpunkt SUEs in der Studie CLARITY AD.....	73
Abbildung 21: Forest Plots zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie CLARITY AD	74
Abbildung 22: Forest Plots zum Endpunkt symptomatische ARIA-Ereignisse in der Studie CLARITY AD	75
Abbildung 23: Forest Plots zum Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UE) in der Studie CLARITY AD	76

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitoren
ADAS-Cog14	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale 14-Item Version
ApoE ε4	Apolipoprotein E ε4
ARIA	amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung
ARIA-E	amyloidbedingte Anomalie – Ödem / Effusion bei der Bildgebung
ARIA-H	amyloidbedingte Anomalie – Mikroblutung und Hämosiderinablagerung
CDR	Clinical Dementia Rating
CDR-GS	Clinical Dementia Rating – Global Score
CDR-SB	Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT-FAS+	Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag
MCI	Mild cognitive Impairment (leichte kognitive Störung)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MMST	Mini-Mental-Status-Test
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QOL-AD	Quality of life in Alzheimer's disease scale
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

UE	unerwünschtes Ereignis
----	------------------------

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.01.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-111 (Lecanemab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Stellungnahmeverfahren sowie im Nachgang zur mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Daten [2,3] vor, die über die Angaben im Dossier [4] hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren sowie im Nachgang zur mündlichen Anhörung durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier:

Auswertungen zu den Teilpopulationen der Studie CLARITY AD, deren Behandlung sowohl der Zulassung von Lecanemab als auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht (Teilpopulationen gemäß Fragestellung 1 und Fragestellung 2) einschließlich

- Patientencharakteristika
- Angaben zum Studienverlauf (Therapie-/Studienabbrüchen, fehlende Werte)
- Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht
- stratifizierte Auswertungen
- Analysen zur Sicherheit, inklusive symptomatischer und kombinierter ARIA
- Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Weiterhin werden folgende Fragenstellungen für die Nutzenbewertung betrachtet:

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lecanemab

Frage- stellung	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)		

Für die Nutzenbewertung von Lecanemab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive Impairment [MCI]) oder 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, wurde die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) CLARITY AD herangezogen. In dieser RCT wurde Lecanemab mit Placebo verglichen. Eine ausführliche Beschreibung der Studie CLARITY AD findet sich in der Dossierbewertung A25-111 [1].

Durch den pU nachgereichte Informationen und Auswertungen (Fragestellung 1 und Fragestellung 2)

Der pU stellt in Modul 4 A primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD dar. Angaben zu den jeweiligen relevanten Teilpopulationen gemäß den Fragestellungen des G-BA wurden für die Nutzenbewertung aus den in Anhang 4 G vorgelegten Subgruppenanalysen zum Merkmal „ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline“ (Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline vs. homozygote Träger oder Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline) entnommen (siehe dazu auch A25-111 [1]). Die vorgelegten Informationen zu den relevanten Teilpopulationen waren jedoch unvollständig. Im Dossier

lagen keine Angaben zu Patientencharakteristika, Studienverlauf (Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten), Rückläufen der Fragebogen zu patientenberichteten Endpunkten, symptomatischen amyloidbedingten Anomalien bei der Bildgebung (ARIAs), weiteren spezifischen unerwünschten Ereignissen (UEs) sowie zu Subgruppenanalysen für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen vor. Angaben zu Begleittherapien zu Studienbeginn und im Studienverlauf lagen für die relevanten Teilpopulationen ebenfalls nicht vor.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU folgende Angaben für die relevanten Teilpopulationen nachgereicht [2]:

- Patientencharakteristika, Angaben zu Studienverlaufsdaten und Beobachtungs- und Behandlungsdauern, Rückläufe der Fragebogen sowie Angaben zum Anteil und Anpassung der Begleitmedikation im Studienverlauf
- Stratifizierte Auswertungen zu allen in der Dossierbewertung A25-111 herangezogenen Endpunkten der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung für den Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB)
- Angaben zu symptomatischen ARIA-Ereignissen
- Angaben zu häufigen UEs, schwerwiegenden UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs
- Subgruppenanalysen für alle genannten Endpunkte

Die genannten Auswertungen und Angaben werden nachfolgend zunächst übergreifend für beide Teilpopulationen bewertet (unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier). Sofern geeignet, werden die Daten in den entsprechenden Abschnitten 2.1 zu Fragestellung 1 und 2.2 zu Fragestellung 2 des vorliegenden Addendums für die Nutzenbewertung herangezogen bzw. ergänzend dargestellt.

Angaben zu Anteil und Anpassung der Therapie im Studienverlauf

Angaben zur Dosierung und zu Zeitpunkten der Anpassungen der Begleitmedikation mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) sowie zur Dauer der Begleittherapie vor Studienbeginn legt der pU auch im Rahmen seiner Stellungnahme nicht vor. Zudem fehlen weiterhin Daten dazu, ob Therapien im Sinne einer Therapieoptimierung oder aufgrund von fehlender Wirksamkeit oder Progress ins nächste Stadium angepasst wurden. Angaben zum Anteil und zur Art der während der Studie angewendeten nicht medikamentösen Therapien legt der pU ebenfalls nicht vor.

Ereigniszeitanalysen für den Endpunkt Symptomatik (CDR-SB)

In der Dossierbewertung wurde beschrieben, dass aufgrund der progressiven Natur der Erkrankung für Endpunkte zu Morbidität und Lebensqualität Ereigniszeitanalysen gegenüber Auswertungen zu einem festen Zeitpunkt inhaltlich zu bevorzugen wären. Mit seiner Stellungnahme hat der pU Ereigniszeitanalysen für den primären und bewertungsrelevanten Endpunkt CDR-SB vorgelegt [2]. Eine ausführliche Beschreibung des Instruments CDR-SB erfolgte in der Dossierbewertung A25-111. Für die weiteren in der Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität (Gesundheitszustand mittels EQ-5D visueller Analogskala [VAS], Kognition mittels Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale 14-Item Version [ADAS-Cog14] und gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Quality of life in Alzheimer's disease scale [QOL-AD]) legt der pU keine entsprechenden Analysen vor.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der pU weitere Informationen zu den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung sowie Auswertungen zu Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen Verschlechterung für den CDR-SB nachgereicht [3].

Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung nicht für die Nutzenbewertung geeignet

Der pU legt in seiner Stellungnahme für den CDR-SB Ereigniszeitanalysen zur bestätigten Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte vor. Grundsätzlich ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bestätigte (ggf. auch dauerhafte) Verschlechterung gegenüber einer erstmaligen Verschlechterung zu bevorzugen. Dies ist darin begründet, dass eine Verschlechterung, die über einen längeren Zeitraum anhält, eine höhere Relevanz hat und eher den progressiven Krankheitsverlauf abbildet als singuläre Verschlechterungen zu einzelnen Zeitpunkten.

Die bestätigte Verschlechterung war festgelegt als Verschlechterung um das Responsekriterium an 2 aufeinanderfolgenden Visiten. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt und eine einmalige Verschlechterung ohne Folgeerhebung wurde nicht als bestätigte Verschlechterung gewertet. Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Verschlechterung zu Monat 18, das heißt am Ende der Beobachtungsdauer, gehen nicht als Patientinnen bzw. Patienten mit Ereignis in die Analyse ein. Auch Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf eine Verschlechterung erlebten und für die anschließend keine weitere Erhebung vorlag (z. B. aufgrund eines Studienabbruchs), werden nicht als Patientinnen bzw. Patienten mit Ereignis gewertet. Diese Analyse entspricht der präspezifizierten Auswertung für den Clinical Dementia Rating – Global Score (CDR-GS), ist jedoch in der vorliegenden Datenkonstellation aus folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung geeignet:

- Der vorliegende Beobachtungszeitraum für den CDR-SB ist mit 18 Monaten zunächst ausreichend für eine Betrachtung in der Nutzenbewertung. Insbesondere im frühen Verlauf der Erkrankung wären längere Beobachtungsdauern wünschenswert. Im Gegensatz dazu berücksichtigt die Analyse zur bestätigten Verschlechterung jedoch eine Verschlechterung maximal bis Monat 15 (mit Bestätigung zu Monat 18). Eine Verschlechterung zu Monat 18 geht somit in die Analyse nicht als Verschlechterung ein, da keine Folgeerhebung stattfindet, in der eine Bestätigung erfolgen könnte. Aus den Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen Verschlechterung (siehe unten) wird deutlich, dass sich tatsächlich ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten erstmalig zu Monat 18 verschlechtert und damit nicht in die Analysen zur bestätigten Verschlechterung eingeht (siehe Kaplan-Meier-Kurve zur erstmaligen Verschlechterung zum Zeitpunkt Monat 18 in Abbildung 3 und Abbildung 5 in Anhang B.1). Es wird dadurch deutlich, dass es in der vorliegenden Datensituation sachgerecht ist Analysen heranzuziehen, bei denen Ereignisse zu Monat 18 berücksichtigt werden. Für Fragestellung 2 ist zudem in der Kaplan-Meier-Kurve der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung zu Monat 18 im Lecanemab-Arm auffällig. Diese werden in der Ereigniszeitanalyse der bestätigten Verschlechterung nicht als Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung gewertet. Dies führt dazu, dass der Effektschätzer dieser Analyse den Effekt von Lecanemab hinsichtlich Verschlechterung der Symptomatik im Beobachtungszeitraum von 18 Monaten nicht sinnvoll abbildet, sondern zugunsten von Lecanemab verzerrt. Die in der mündlichen Anhörung vom IQWiG beschriebenen [5] und im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgeforderten Sensitivitätsanalysen, in denen Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung zu Monat 18 als Ereignis gewertet werden, legt der pU nicht vor.
- Eine Verschlechterung im Studienverlauf nach der keine Folgeerhebung stattfand, z. B. wegen Studienabbruch, wurde in der Analyse nicht als Verschlechterung gewertet. Es ist im vorliegenden Anwendungsgebiet fraglich, ob dieses Vorgehen sachgerecht ist, da von einem progredienten Verlauf ausgegangen wird und daher ggf. auch eine einmalig erfasste Verschlechterung im CDR-SB relevant ist. Für Fragestellung 2 liegen zudem für den CDR-SB im Verlauf stark sinkende Rückläufe vor, welche sich deutlich zwischen den Studienarmen unterscheiden (siehe Tabelle 24 in Anhang B.1). Die Rückläufe im Lecanemab-Arm waren dabei geringer als im Kontrollarm. Hierdurch wurden Verschlechterungen insbesondere im Lecanemab-Arm potenziell in der Analyse der bestätigten Verschlechterung nicht berücksichtigt, da aufgrund fehlender Folgeerhebung eine Bestätigung nicht erfolgen konnte. Es liegt eine potenzielle Verzerrung der Analysen zur bestätigten Verschlechterung zugunsten von Lecanemab vor. Die in der mündlichen Anhörung vom IQWiG beschriebenen [5] und im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgeforderten Sensitivitätsanalysen, in denen Patientinnen und Patienten auch dann

mit Verschlechterung eingehen, wenn anschließende Erhebungen fehlen, legt der pU nicht vor. Auch die Gründe für Zensierungen legt der pU nicht vor.

Unsicherheiten hinsichtlich der Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen Verschlechterung

Der pU legt in seiner Nachreichung Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen Verschlechterung vor, die nicht den oben beschriebenen nachgeforderten Sensitivitätsanalysen zur bestätigten Verschlechterung entsprechen [3]. Die Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen Verschlechterung bestätigen wie oben beschrieben zwar die Nichteignung der Analysen zur bestätigten Verschlechterung, sind aber als eigenständige Analyse anhand der vorhandenen Angaben nicht hinreichend sicher interpretierbar. In seiner Nachreichung beruft sich der pU auf den statistischen Analyseplan der Studie CLARITY AD und gibt an, dass Patientinnen und Patienten zensiert wurden, die bis Monat 18 kein Ereignis, also keine Verschlechterung hatten. Gemäß statistischem Analyseplan gehen dabei Follow-up-Visiten nach Studienabbruch sowie Visiten aus der 1-armigen, offenen Verlängerungsphase nicht in die Analysen ein. Daher ist nicht ersichtlich, warum in den in der Nachreichung vorgelegten Auswertungen Zensierungen zu Monat 21 angegeben sind. Es ist unklar, inwiefern Patientinnen und Patienten mit Ereignis kurz nach Monat 18 (aber im Rahmen des Visitenfensters) in die Analyse eingingen. Mit Blick auf den Kurvenverlauf könnten insbesondere in Fragestellung 2 Ereignisse im Lecanemab-Arm nicht berücksichtigt worden sein (siehe Abbildung 5 in Anhang B.1 für Fragestellung 2). Daher ist der nur knapp statistisch signifikante Effekt mit einem oberen KI von 0,998 nicht hinreichend sicher interpretierbar.

Zusammenfassende Einschätzung der Ereigniszeitanalysen

Die prädefinierte Operationalisierung der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ist in der vorliegenden Datenkonstellation nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird anhand der nachgereichten Sensitivitätsanalysen zur erstmaligen Verschlechterung deutlich. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur erstmaligen Verschlechterung sind aufgrund von fehlenden bzw. nicht näher erläuterten Angaben nicht hinreichend sicher interpretierbar und daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Unabhängig davon liegen Ereigniszeitanalysen nur für den primären Endpunkt CDR-SB vor. Für die weiteren Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU diese nicht vor.

Die nachgereichten Daten zu den Ereigniszeitanalysen sind ergänzend in Anhang B.1 dargestellt, jedoch nicht hinreichend sicher interpretierbar und nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Responderanalysen zu Monat 18 werden zur Nutzenbewertung herangezogen

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden, wie bereits in der Dossierbewertung A25-111, die Responderanalysen zu Monat 18 herangezogen. Die in der Dossierbewertung A25-111 dargestellten Responderanalysen zu Monat 18 basierten dabei auf den unstratifizierten Subgruppenanalysen. Im Rahmen der Stellungnahmen liegen nun für alle Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität stratifizierte Auswertungen vor, die für die Nutzenbewertung präferiert werden. Durch die Betrachtung der stratifizierten vs. der unstratifizierten Auswertungen ergibt sich jedoch kein fazitrelevanter Unterschied.

Ergänzend werden für alle Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität die stetigen Auswertungen dargestellt. Diese waren im Dossier für die relevanten Teilpopulationen lediglich aus den Subgruppenanalysen verfügbar und wurden für den CDR-SB bereits in der Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Im Rahmen der Stellungnahme legt der pU für alle bewertungsrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität präspezifizierte Auswertungen zu Veränderungen zu Monat 18 basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) vor.

Angaben zu symptomatischen ARIA-Ereignissen

In den vom pU vorgelegten Analysen zu symptomatischen ARIA-Ereignissen sind unter dem Begriff asymptomatische schwerwiegende ARIA erfasste Ereignisse nicht enthalten. SUEs sind jedoch in jedem Fall als patientenrelevant zu werten und daher in die Analyse miteinzubeziehen. In der vorliegenden Datensituation kann abgeschätzt werden, dass der Anteil von Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen schwerwiegenden ARIA vernachlässigbar ist (siehe dazu Tabelle 25 in Anhang D). Daher werden die vorgelegten Analysen zu symptomatischen ARIA-Ereignissen herangezogen. Hierbei handelt es sich um die kombinierte Analyse folgender Ereignisse: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende symptomatische ARIA-E und schwerwiegende symptomatische ARIA-H. Nähere Angaben zu symptomatischen ARIA-Ereignissen sowie häufigen UEs sind ergänzend in Anhang D bzw. Anhang E dargestellt.

Angaben zu Patientenzahlen der Zulassungspopulation

In der Dossierbewertung A25-111 wurde die Bildung der Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD ausführlich erläutert und durch Darstellung informativer Grafiken unterstützt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben aus Modul 4 A Anhang 4 G hinsichtlich der ITT-FAS+ Population durch den pU richtiggestellt.

Für die Dossierbewertung mussten relevante Angaben aus Anhang 4 G extrahiert werden. In den dort vorgelegten Tabellen wird die Anzahl Patientinnen und Patienten durchweg als ITT-FAS+ angegeben. Die ITT-FAS+ besteht aus denjenigen Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert

sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag. Die in der Dossierbewertung A25-111 in Abbildung 1 dargestellten Prozent-Angaben beziehen sich auf die Angaben für die zentralen Ergebnisse der CDR-SB Responderanalyse zu Monat 18. Abbildung 1 der Dossierbewertung A25-111 zu den Anteilen der Patientenpopulationen ist somit in Bezug auf die zentralen Ergebnisse der CDR-SB Responderanalyse zu Monat 18 weiterhin korrekt. Aufgrund des hohen und differentiellen Anteils fehlender Werte zu Monat 18 ergeben sich dort andere Patientenzahlen und Prozentverteilungen als für die ITT-FAS+ der Zulassungspopulation. Aufgrund der Angaben in der Stellungnahme kann von 1394 (statt 1184) Patientinnen und Patienten in der ITT FAS+-Population der Zulassungspopulation ausgegangen werden (siehe dazu auch Abbildung 2 in Anhang A des vorliegenden Addendums). Dadurch liegt der Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht der Lecanemab-Zulassung entsprechen, bei 20 % der ITT-FAS+ Gesamtpopulation (reduziert von 32 %) (siehe nachfolgende Abbildung 1). Der Anteil an Patientinnen und Patienten innerhalb der ITT-FAS+ Zulassungspopulation, die nicht gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie behandelt wurden, liegt bei ca. 46 % (erhöht von ca. 36 %).

ITT (N = 1795)	
ITT FAS+ (N = 1734)	
ITT FAS+ der Lecanemab-Zulassungspopulation (N = 1394; 80,4 % der ITT FAS+)	
Lecanemab-Zulassungspopulation ohne zVT-konforme Begleittherapie (n = 639; 45,8 % der Zulassungspopulation) Patientinnen und Patienten mit <u>MCI oder leichter Alzheimer-Demenz</u> • ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger und keine Antikoagulanzen zu Studienbeginn • Begleitbehandlung mit AChEI und / oder Memantin^a entspricht jeweils <u>nicht</u> der Fragestellung 1 bzw. Fragestellung 2, keine Begleitbehandlung mit AChEI entspricht <u>nicht</u> Fragestellung 2	
Fragestellung 1: (n = 482; 34,6 % der Zulassungspopulation) zulassungskonforme MCI-Population ohne Antidementiva • ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger und • keine Antikoagulanzen zu Studienbeginn und • keine AChEI und kein Memantin zu Studienbeginn	Fragestellung 2: (n = 273; 19,6 % der Zulassungspopulation) zulassungskonforme leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie • ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger und • keine Antikoagulanzen zu Studienbeginn und • AChEI zu Studienbeginn und • kein Memantin zu Studienbeginn

a. In der Lecanemab-Zulassungspopulation ohne zVT-konforme Begleittherapie erhielten schätzungsweise ca. 21 % der Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit bzw. ca. 33 % der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz off-label Memantin.

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

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

Durch die undifferenzierte Angabe ITT-FAS+ in den Tabellen in Modul 4 A Anhang 4 G wurde auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in den stetigen Auswertungen berücksichtigt wurden, im Anhang zur Dossierbewertung A25-111 zu niedrig angegeben. Auch diese Angaben wurden den Subgruppenanalysen des pU entnommen. Dieser hat angegeben, dass Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag (entsprechend der Definition der ITT-FAS+), in der Analyse berücksichtigt wurden. Für die ITT-FAS+ wurde jedoch in den Tabellen die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Erhebung zu Monat 18 angegeben. Die Ergebnisse der stetigen Analyse des CDR-SB für die relevanten Teilpopulationen mit den korrigierten Patientenzahlen werden zusammen mit den stetigen Auswertungen zu den weiteren Endpunkten der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergänzend in

Abschnitt 2.1.2.3 bzw. Abschnitt 2.2.2.3 dargestellt. Die Effektschätzer sind von dieser Korrektur nicht betroffen.

2.1 Fragestellung 1

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

2.1.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 1)

2.1.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 1 relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab N ^a = 242	Placebo N ^a = 240
CLARITY AD		
Alter [Jahre], MW (SD)	71 (8)	71 (8)
Geschlecht [w / m], %	54/ 46	53/ 48
Region (IxRS), n (%)		
Nordamerika	152 (63)	160 (67)
Europa (mit Australien)	58 (24)	51 (21)
Asien-Pazifik	32 (13)	29 (12)
ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Labor), n (%)		
heterozygote Träger	145 (60)	146 (61)
Nichtträger	97 (40)	94 (39)
CDR-GS, n (%)		
0,5 (sehr leichte Demenz)	k. A. ^b	k. A. ^b
1 (leichte Demenz)	k. A. ^b	k. A. ^b
CDR-SB (Score)		
MW (SD)	2,60 (1,08)	2,68 (1,09)
Median [Min; Max]	2,50 [0,5; 5,5]	2,50 [0,5; 7]
MMST (Score)	k. A.	k. A.
ADAS-Cog14		
MW (SD)	22,12 (6,66)	21,42 (6,94)
Median [Min; Max]	22,33 [6,7; 45,3]	21,00 [5,7; 44,7]
EQ-5D VAS		
MW (SD)	82,2 (13,09)	81,2 (13,08)
Median [Min; Max]	85,0 [39; 100]	81,0 [21; 100]
QOL-AD		
MW (SD)	39,3 (6,13)	39,4 (6,07)
Median [Min; Max]	39,0 [19; 52]	39,0 [23; 51]
Alter beim Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)		
MW (SD)	67,6 (8,3)	67,8 (8,0)
Median [Min; Max]	68,3 [38; 84,4]	68,6 [29,9; 84,3]
Altersgruppe beim Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)		
< 30	0	1 (< 1)
30 bis < 50	5 (2)	3 (1)
50 bis < 65	79 (33)	74 (31)
65 bis < 75	109 (45)	116 (48)
≥ 75	49 (20)	46 (19)
Zeit seit dem Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)		

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab N ^a = 242	Placebo N ^a = 240
MW (SD)	3,9 (2,5)	3,8 (2,8)
Median [Min; Max]	3,4 [0,5, 21,2]	3,2 [0,5, 25,6]
Alter bei Diagnosestellung [Jahre], n (%)		
MW (SD)	70,4 (7,9)	70,7 (7,6)
Median [Min; Max]	70,8 [50; 85,3]	71,5 [50,4; 89,4]
Altersgruppe bei Diagnosestellung [Jahre], n (%)		
30 bis < 50	0	0
50 bis < 65	61 (25)	52 (22)
65 bis < 75	101 (42)	116 (48)
≥ 75	80 (33)	70 (29)
Fehlend	0	2 (1)
Zeit seit Diagnosestellung [Jahre], n (%)		
MW (SD)	1,1 (1,3)	0,9 (1,1)
Median [Min; Max]	0,5 [0; 7,7]	0,4 [0; 7,6]
Therapieabbruch, n (%) ^c	35 (15)	29 (12)
Studienabbruch, n (%) ^d	22 (9)	25 (10)
a. ITT-FAS+: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag b. Gemäß Einschlusskriterien dürfen Patientinnen und Patienten mit MCI nur einen CDR-GS von 0,5 haben c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Rücknahme der Einwilligung (5 % vs. 5 %), unerwünschtes Ereignis (3 % vs. 3 %), Entscheidung der Patientin / des Patienten (3 % vs. 1 %). Darüber hinaus haben 207 (86 %) vs. 211 (88 %) der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Rücknahme der Einwilligung (4 % vs. 5 %), unerwünschtes Ereignis (2 % vs. 3 %), Entscheidung der Patientin / des Patienten (2 % vs. 1 %). Darüber hinaus ist kein Todesfall im Interventionsarm aufgetreten. Im Kontrollarm sind 3 Patientinnen oder Patienten während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben.		
ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; IxRS: Interactive Voice/Web Response System; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (ITT-FAS+); QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 71 Jahre alt und hatten ihre Herkunft überwiegend in Europa und Nordamerika. Der Anteil von Männern und Frauen war weitgehend ausgeglichen. Die 1. Symptome sind bei den Patientinnen und Patienten im Mittel knapp 4 Jahre vor Studieneinschluss aufgetreten.

Die Patientinnen und Patienten wiesen zu Studienbeginn einen CDR-SB (Skala von 0 bis 18) von 2,6 bzw. 2,7 auf. Die Werte der Bewertungsskala für die Alzheimer-Krankheit ADAS-Cog14 lagen zu Studienbeginn bei einem Wert von 22 bzw. 21 bei einer Skala von 0 bis 90, wobei höhere Werte eine stärkere kognitive Beeinträchtigung anzeigen. Die Werte des QOL-AD zur Erfassung der Lebensqualität bei Personen mit Alzheimer-Krankheit (Skala von 13 bis 52) lagen im Mittel für beide Studienarme bei 39, dabei bedeuten höhere Werte eine bessere Lebensqualität. Angaben zum CDR-GS sowie zum Mini-Mental-Status-Test (MMST) zu Studienbeginn liegen für die beschriebenen Populationen nicht vor, obwohl diese als Einschlusskriterien für die Studie definiert waren.

Im Studienverlauf brachen mehr Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Therapie vorzeitig ab als im Kontrollarm (15 % vs. 12 %). Häufige Gründe für den Therapieabbruch waren dabei Rücknahme der Einwilligung, UEs sowie die Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen, brach auch die Studie ab (9 % vs. 10 %).

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

Begleitbehandlungen

Die vorgelegten Angaben zu Begleittherapien zu Studienbeginn und im Studienverlauf sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Begleitmedikation im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Antidementiva Behandlung n (%)	
	Lecanemab	Placebo
CLARITY AD	N ^a = 242	N ^a = 240
Beginn einer Behandlung mit Antidementiva während der Studie^b	32 (13)	24 (10)
Donepezil	22 (9)	20 (8)
Galantamin	5 (2)	0 (0)
Memantin	3 (1)	2 (1)
Rivastigmin	8 (3)	4 (2)
a. ITT-FAS+: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag b. Patientinnen und Patienten konnten mehrere Wirkstoffe nehmen. CDR: Clinical Dementia Rating; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Im Studienverlauf wurden bei ca. 13 % bzw. 10 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Kontrollarm Begleittherapien mit Antidementiva initiiert, zumeist mit Donepezil. Ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten begann eine Therapie mit Memantin, welches erst ab dem Stadium der moderaten Demenz zugelassen ist. Der Anteil wird als vernachlässigbar angesehen.

Insgesamt wird die Begleitmedikation in beiden Studienarmen als vergleichbar eingeschätzt. Es fehlen jedoch weiterhin Angaben zur Dosierung und den Gründen der Therapieanpassung. Auch Angaben zu nicht medikamentösen Therapien fehlen weiterhin.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 4 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 4: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	CLARITY AD	
	Lecanemab	Placebo
Behandlungsdauer [Monate]	N = 252	N = 245
Median [Min; Max]	18,0 [0,5; 18,7]	18,0 [0,5; 18,5]
Mittelwert (SD)	16,4 (4,4)	16,9 (3,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamt mortalität ^{a, b}	N = 252	N = 245
Median [Q1; Q3]	17,0 [16,9; 17,2]	17,0 [16,9; 17,2]
Mittelwert (SD)	15,7 (4,1)	16,2 (3,3)
Morbidität	N = 242	N = 240
Symptomatik (CDR-SB) ^c		
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,9; 18,2]	18,0 [17,9; 18,2]
Mittelwert (SD)	17,2 (3,0)	17,2 (3,1)
Kognition (ADAS-Cog14) ^c		
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,9; 18,2]	18,0 [17,9; 18,2]
Mittelwert (SD)	17,2 (3,0)	17,1 (3,1)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c		
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,9; 18,2]	18,0 [17,9; 18,2]
Mittelwert (SD)	17,0 (3,5)	17,0 (3,6)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD) ^c	N = 242	N = 240
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,9; 18,2]	18,0 [17,9; 18,2]
Mittelwert (SD)	17,0 (3,5)	17,0 (3,6)
Nebenwirkungen ^b	N = 252	N = 245
Median [Q1; Q3]	17,0 [16,9; 17,2]	17,0 [16,9; 17,2]
Mittelwert (SD)	15,7 (4,1)	16,2 (3,3)
a. Die Gesamt mortalität wurde als tödlich verlaufende UEs erhoben. b. Als UE wurde jedes Ereignis erfasst, das während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftrat c. Die Beobachtungszeit ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung des jeweiligen Instruments (ohne Follow-up-Visite). ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms wurden in der RCT-Phase der Studie CLARITY AD im Mittel 16 bzw. 17 Monate behandelt. Die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität betrug

in beiden Studienarmen im Mittel 17 Monate. Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen und die Gesamtmortalität wurden im Mittel für 16 Monate in der RCT-Phase beobachtet.

Insgesamt werden die Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.

2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind in der Dossierbewertung A25-111 [1] beschrieben.

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (CDR-SB)	Kognition (ADAS-Cog14)	Selbstständigkeit im täglichen Leben	Verhaltensveränderungen	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Symptomatische ARIA-Ereignisse ^b	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^c (UEs)	Weitere spezifische UEs
CLARITY AD	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenden UEs. b. betrachtet werden folgende Ereignisse: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H c. operationalisiert über eine vom pU zusammengestellte PT-Liste; Erläuterungen siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1] d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1] e. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie – Ödem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie – Mikroblutung und Hämosiderinablagerung bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala												

2.1.2.2 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

In der Dossierbewertung A25-111 [1] wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial für die Studie CLARITY AD auf Endpunktebene.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)

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

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenden UEs.
b. betrachtet werden folgende Ereignisse: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H.
c. operationalisiert über eine vom pU zusammengestellte PT-Liste; Erläuterungen siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1]
d. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)
e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1]
ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version;
ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie – Ödem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie – Mikroblutung und Hämosiderinablagerung bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU neue Informationen zu Studienverlaufsdaten und Therapie- sowie Studienabbrüchen vorgelegt. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen wird als niedrig bewertet. Für alle Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU mit seiner Stellungnahme Informationen zu Rückläufen vor. Die vorgelegten Daten zeigen einen hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte). Die in der Dossierbewertung A25-111

beschriebenen Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ändert sich daher nicht. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Endpunkte weiterhin als hoch bewertet.

In der Dossierbewertung A25-111 wurden weitere Aspekte beschrieben, die zu einer Verringerung der Aussagesicherheit geführt haben: Fehlende Vorgaben zum Umgang mit fehlender Wirksamkeit oder Progression ins nächste Stadium sowie fehlende Angaben zu nicht medikamentösen Therapien. Die erforderlichen Daten zur Beurteilung dieser weiteren Aspekte reicht der pU in seiner Stellungnahme nicht nach. Die Aussagesicherheit ist daher weiterhin eingeschränkt. Es können weiterhin maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.1.2.3 Ergebnisse

Tabelle 7 und Tabelle 8 fassen die nachgereichten Ergebnisse zum Vergleich von Lecanemab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Antidementiva zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline verwendet haben, zusammen. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen anders als in der Dossierbewertung nun stratifizierte Auswertungen vor. Die Daten aus der Stellungnahme des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

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

Weitere Details zu symptomatischen ARIA-Ereignissen sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab		Placebo		Lecanemab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
CLARITY AD					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	252	0 (0)	245	3 (1,2)	0,14 [0,01; 2,68]; 0,080 ^b
Morbidität					
Symptomatik (CDR-SB – Verschlechterung zu Monat 18 ^c)	216	22 (10,2)	217	25 (11,5)	0,85 [0,51; 1,44]; 0,547 ^d
Kognition (ADAS-Cog14 – Verschlechterung zu Monat 18 ^e)	213	11 (5,2)	215	12 (5,6)	0,86 [0,39; 1,89]; 0,705 ^d
Selbstständigkeit im täglichen Leben			keine geeigneten Daten ^f		
Verhaltensveränderungen			keine geeigneten Daten ^f		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS– Verschlechterung zu Monat 18 ^g)	216	37 (17,1)	218	36 (16,5)	1,02 [0,67; 1,55]; 0,923 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
QOL-AD –Verschlechterung zu Monat 18 ^h)	216	21 (9,7)	217	21 (9,7)	1,00 [0,57; 1,78]; 0,992 ^d
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ⁱ	252	226 (89,7)	245	207 (84,5)	–
SUEs ⁱ	252	37 (14,7)	245	28 (11,4)	1,28 [0,81; 2,03]; 0,293 ^b
Abbruch wegen UEs	252	11 (4,4)	245	7 (2,9)	1,53 [0,60; 3,88]; 0,530 ^b
symptomatische ARIA-Ereignisse ^j	252	6 (2,4)	245	0 (0)	12,64 [0,72; 223,18]; 0,016 ^b
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UE) ^k	252	67 (26,6)	245	19 (7,8)	3,43 [2,13; 5,53]; < 0,001 ^b

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab		Placebo		Lecanemab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Effekt und KI: unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell, p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]) c. Eine Zunahme des CDR-SB um $\geq 2,7$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). d. Effekt, KI und p-Wert: Logistisches Regressionsmodell stratifiziert nach Teilpopulation, AChEI-Einnahme zu Baseline, ApoE-ϵ4-Status und Region e. Eine Zunahme um $\geq 13,5$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 und 90). f. zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1] g. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). h. Eine Abnahme um $\geq 5,85$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 13 bis 52). i. unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1]) j. betrachtet werden folgende Ereignisse: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H (siehe dazu auch Tabelle 25 in Anhang D) k. operationalisiert über eine vom pU zusammengestellte PT-Liste (siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1]) AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie – Ödem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie – Mikroblutung und Hämosiderinablagerung bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugte Benennung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, stetig – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab			Placebo			Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI MWD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 MW ^b (SE)	
CLARITY AD							
Morbidität							
Symptomatik (CDR-SB) ^c	242	2,6 (1,07)	0,92 (0,12)	240	2,7 (1,09)	1,05 (0,12)	-0,13 [-0,47; 0,20]; 0,434
Kognition (ADAS-Cog14) ^d	240	22,1 (6,7)	3,13 (0,51)	240	21,4 (6,9)	3,13 (0,51)	-0,01 [-1,36, 1,35]; 0,994
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e	238	82,2 (13,1)	-2,66 (0,92)	236	81,2 (13,1)	-3,98 (0,93)	1,32 [-1,08, 3,72]; 0,281
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
QOL-AD ^f	238	39,3 (6,1)	-0,72 (0,28)	236	39,4 (6,1)	-1,00 (0,29)	0,28 [-0,45, 1,01]; 0,453
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden b. MMRM-Auswertung mit Behandlungsgruppe, Region, Visite, Teilpopulation, ApoE-ε4-Status, AChEI-Einnahme zu Baseline, Baselinewert, Interaktionen Behandlungsgruppe*Visite und Baselinewert*Visite c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 90). e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand, positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität, positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 13 bis 52). ADAS-Cog14: Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer’s disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle mit der Stellungnahme nachgereichten Daten maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.2 des vorliegenden Addendums).

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

Symptomatik (CDR-SB)

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

In den ergänzend dargestellten stetigen Analysen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Kognition (ADAS-Cog14)

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

In den ergänzend dargestellten stetigen Analysen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Selbstständigkeit im täglichen Leben

Für den Endpunkt Selbstständigkeit im täglichen Leben liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Verhaltensveränderungen

Für den Endpunkt Verhaltensveränderungen liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

In den ergänzend dargestellten stetigen Analysen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)

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

In den ergänzend dargestellten stetigen Analysen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

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

Symptomatische ARIA-Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische ARIA-Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lecanemab gegenüber beobachtendem Abwarten. Dabei liegt eine Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert vor. Der Unterschied ist daher für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen in der betrachteten Teilpopulation nicht mehr als geringfügig (siehe dazu auch Abschnitt 2.1.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lecanemab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UEs)

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

2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

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

Subgruppenanalysen zu den 2 genannten Merkmalen waren a priori geplant.

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

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

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

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

2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.1.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 9).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt symptomatische ARIA-Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische ARIA-Ereignisse werden folgende Ereignisse betrachtet: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H. Aus den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichteten Daten geht hervor, dass in den Endpunkt überwiegend nicht schwerwiegende ARIA eingehen.

Daher wird der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lecanemab vs. beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0 % vs. 1,2 % RR: 0,14 [0,01; 2,68]; p = 0,080	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (CDR-SB – Verschlechterung zu Monat 18)	10,2 % vs. 11,5 % RR: 0,85 [0,51; 1,44]; p = 0,547	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kognition (ADAS-Cog14 – Verschlechterung zu Monat 18)	5,2 % vs. 5,6 % RR: 0,86 [0,39; 1,89]; p = 0,705	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Selbstständigkeit im täglichen Leben	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verhaltensveränderungen	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verschlechterung zu Monat 18)	17,1 % vs. 16,5 % RR: 1,02 [0,67; 1,55]; p = 0,923	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
QOL-AD (Verschlechterung zu Monat 18)	9,7 % vs. 9,7 % RR: 1,00 [0,57; 1,78]; p = 0,992	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	14,7 % vs. 11,4 % RR: 1,28 [0,81; 2,03]; p = 0,293	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	4,4 % vs. 2,9 % RR: 1,53 [0,60; 3,88]; p = 0,530	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lecanemab vs. beobachtendes Abwarten (Fragestellung 1) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
symptomatische ARIA-Ereignisse	2,4 % vs. 0 % RR: 12,64 [0,72; 223,18] RR: 0,08 [0,004; 1,39] ^c ; p = 0,016	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 1 < KI _o ; p < 0,05 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE)	26,6 % vs. 7,8 % RR: 3,43 [2,13; 5,53] RR: 0,29 [0,18; 0,47] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests (p-Wert) maßgeblich. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 10 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 10: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lecanemab im Vergleich zu beobachtetem Abwarten (Fragestellung 1)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte Selbstständigkeit im täglichen Leben und Verhaltensveränderungen liegen keine Daten vor.	
UE: unerwünschtes Ereignis	

Unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen zeigt sich für Fragestellung 1 ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen basierend auf einem spezifischen UE (Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion) mit beträchtlichem Ausmaß.

Für symptomatische ARIA-Ereignisse liegt ein den Nulleffekt überdeckendes Konfidenzintervall vor, sodass sich kein relevanter Effekt in der relevanten Teilpopulation zeigt (siehe hierzu auch Abbildung 22). Es wurden keine weiteren spezifischen UE identifiziert. Es zeigt sich keine relevante Effektmodifikation in den Subgruppenmerkmalen Alter und Geschlecht.

Einordnung der Gesamtaussage vor dem Hintergrund des Stellungnahmeverfahrens

In Bezug auf die im Stellungnahmeverfahren geäußerte Kritik an der Verwendung des 15%-Kriteriums im vorliegenden Anwendungsgebiet ist hervorzuheben, dass sich auch in den ergänzend dargestellten stetigen Analysen in der relevanten Teilpopulation in keinem Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt.

In Bezug auf die im Stellungnahmeverfahren geäußerte Kritik an der Betrachtung der Teilpopulationen entsprechend der Fragestellungen des G-BA ist hervorzuheben, dass sich in der Gesamtbetrachtung der Forest Plots der verschiedenen Populationen bei den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe Abbildung 14 bis Abbildung 19 in Anhang C) nun noch anschaulicher das bereits in der Dossierbewertung A25-111 beschriebene Muster zeigt. Bei der Betrachtung der mit MCI klassifizierten Patientinnen und Patienten zeigt sich, dass Subpopulationen innerhalb der Zulassungspopulation, welche nicht gemäß den Fragestellungen des G-BA behandelt wurden (d. h. AChEI oder Memantin erhielten, im Forest Plot jeweils mit „nicht zVT-konform“ gekennzeichnet), maßgeblich für die signifikanten, positiven Effekte von Lecanemab in der Zulassungspopulation sind. Dieses Muster zeigt sich nicht nur in den Responderanalysen, sondern auch in der stetigen Analyse zum CDR-SB (siehe Abbildung 16) und wurde auch bereits im Health-Technology-Assessment(HTA)-Verfahren des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) beschrieben [8,9]. Die jeweiligen Effektschätzer liegen nicht untereinander, sondern verschieben sich im Vergleich zur zulassungskonformen Population für die Population mit umgesetzter zweckmäßiger Vergleichstherapie in Richtung Nulleffekt und für die mit AChEI oder Memantin behandelten MCI-Patienten in Richtung eines Effekts zugunsten von Lecanemab. Wie in der Dossierbewertung A25-111 beschrieben, scheint dafür ein höherer Anteil von Ereignissen im Kontrollarm maßgeblich zu sein. Der pU hat im Stellungnahmeverfahren keine Angaben zu Charakteristika für die Subpopulation der mit AChEI oder Memantin behandelten MCI-Patienten nachgereicht, welche ggf. eine Einordnung ermöglicht hätten, inwieweit sich diese Patientengruppe von der Gruppe ohne AChEI- oder Memantin-Gabe unterscheidet.

Unabhängig davon ist in Bezug auf die signifikanten, positiven Effekte von Lecanemab in der Zulassungspopulation anzumerken, dass sich auf Basis der stratifizierten Auswertungen in den Responderanalysen nur im CDR-SB und ADAS-Cog14 signifikante Effekte zugunsten von Lecanemab ergeben, die (abhängig von einer Bestimmung der Endpunktkategorie) maximal als geringfügig bzw. gering einzustufen wären und gegenüber mehreren relevanten negativen Effekten bei den Nebenwirkungen abzuwägen wären (siehe unten). Hervorzuheben ist ebenfalls, dass sich auch in der Zulassungspopulation auf Basis der stetigen Analysen für den CDR-SB zwar ein signifikanter, aber bei Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD), nicht relevanter Unterschied ergibt, da das 95 %-KI des Effekts nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von $[-0,2; 0,2]$ liegt (siehe dazu auch Abbildung 9 und Abbildung 16).

Im Gegensatz dazu zeigt sich in den Forest Plots zu Nebenwirkungen (siehe Abbildung 20 bis Abbildung 23 in Anhang C), dass die Effektschätzer der verschiedenen Populationen weitgehend untereinander liegen und sich lediglich die Breite des Konfidenzintervalls bei der Betrachtung von Teilpopulationen verändert. Es ist demnach von vergleichbaren Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen, insbesondere bei symptomatischen ARIAs, in den relevanten Teilpopulationen im Vergleich zur Zulassungspopulation auszugehen. In der Zulassungspopulation bzw. der gepoolten Population aus Fragestellung 1 und 2 liegen zusätzlich zu den infusionsbedingten Reaktionen Nachteile in relevantem Ausmaß für weitere Nebenwirkungsendpunkte (symptomatische ARIA und / oder Abbruch wegen UEs) vor.

In Bezug auf die in der mündlichen Anhörung diskutierten Daten der offenen Verlängerungsphase der Studie CLARITY AD ist hervorzuheben, dass der pU diese auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens weiterhin nicht in einer gemäß Dossievorlage aufbereiteten Form vorgelegt hat, so dass diese aufgrund von fehlenden Angaben nicht bewertet werden können.

Zusammenfassung

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

2.2 Fragestellung 2

Fragestellung 2 betrachtet die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Behandlung zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline verwendet haben.

2.2.1 Studiencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 2)

2.2.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 11 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab + AChEI N ^a = 136	Placebo + AChEI N ^a = 137
CLARITY AD		
Alter [Jahre], MW (SD)	72 (8)	69 (9)
Geschlecht [w / m], %	50 / 50	50/ 50
Region (IxRS), n (%)		
Nordamerika	63 (46)	56 (41)
Europa (mit Australien)	42 (31)	52 (38)
Asien-Pazifik	31 (23)	29 (21)
ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Labor), n (%)		
Heterozygote Träger	91 (67)	92 (67)
Nichtträger	45 (33)	45 (33)
CDR-GS, n (%)		
0,5 (sehr leichte Demenz)	k. A. ^b	k. A. ^b
1 (leichte Demenz)	k. A. ^b	k. A. ^b
CDR-SB (Score)		
MW (SD)	3,67 (1,29)	3,73 (1,38)
Median [Min; Max]	3,50 [1; 8]	3,50 [1; 8,5]
MMST (Score)	k. A.	k. A.
ADAS-Cog14		
MW (SD)	27,31 (6,86)	26,95 (7,90)
Median [Min; Max]	26,84 [7,3; 46,0]	26,00 [7,7; 60,7]
EQ-5D VAS		
MW (SD)	83,9 (11,87)	80,0 (14,97)
Median [Min; Max]	84,0 [50; 100]	80,0 [31; 100]
QOL-AD		
MW (SD)	39,3 (6,06)	38,3 (6,47)
Median [Min; Max]	39,0 [23; 51]	38,0 [19; 52]
Alter beim Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)		
MW (SD)	68,4 (8,6)	65,5 (9,3)
Median [Min; Max]	69,2 [45,7; 85,4]	66,6 [45,1; 86,9]
Altersgruppe beim Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)		
< 30	0	0
30 bis < 50	5 (4)	4 (3)
50 bis < 65	33 (24)	55 (40)
65 bis < 75	64 (47)	55 (40)
≥ 75	34 (25)	23 (17)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lecanemab + AChEI N ^a = 136	Placebo + AChEI N ^a = 137
Zeit seit dem Auftreten der ersten Symptome [Jahre], n (%)		
MW (SD)	4,1 (2,2)	4,4 (2,6)
Median [Min; Max]	3,7 [0,6; 11,3]	4,0 [1,2; 15,4]
Alter bei Diagnosestellung [Jahre], n (%)		
MW (SD)	70,9 (8,4)	68,4 (9,0)
Median [Min; Max]	72,0 [51,2; 87,6]	70,2 [49,1; 89,4]
Altersgruppe bei Diagnosestellung [Jahre], n (%)		
30 bis < 50	0	1 (1)
50 bis < 65	29 (21)	49 (36)
65 bis < 75	57 (42)	49 (36)
≥ 75	50 (37)	38 (28)
Fehlend	0	0
Zeit seit Diagnosestellung [Jahre], n (%)		
MW (SD)	1,6 (1,6)	1,5 (1,7)
Median [Min; Max]	1,0 [0; 9,1]	0,9 [0,1; 11,1]
Therapieabbruch, n (%) ^c	29 (21)	23 (17)
Studienabbruch, n (%) ^d	29 (21)	22 (16)
a. ITT-FAS+: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag b. In der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (ohne Berücksichtigung, der Behandlung zu Studienbeginn, des ApoE ε4-Träger Status und der Verwendung von Antikoagulanzen) lag bei 50 % vs. 50 % ein CDR-GS von 0,5 bzw. bei 49 % vs. 51 % ein CDR-GS von 1,0 im Interventions- vs. Kontrollarm vor; eigene Berechnung. c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Rücknahme der Einwilligung (6 % vs. 7 %), unerwünschtes Ereignis (6 % vs. 2 %), Entscheidung der Patientin / des Patienten (4 % vs. 6 %). Darüber hinaus haben 107 (79 %) vs. 114 (83 %) der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Rücknahme der Einwilligung (7 % vs. 7 %), Entscheidung der Patientin / des Patienten (5 % vs. 4 %), unerwünschtes Ereignis (4 % vs. 2 %). Darüber hinaus sind jeweils 1 Patientin oder 1 Patient im Interventions- und Kontrollarm während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben.		
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; IxRS: Interactive Voice/Web Response System; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 72 bzw. 69 Jahre alt, und hatten ihre Herkunft überwiegend in Europa und Nordamerika. Der Anteil von Männern und Frauen war ausgeglichen. Die 1. Symptome sind bei den Patientinnen und Patienten im Mittel 4 Jahre vor Studieneinschluss aufgetreten.

Die Patientinnen und Patienten wiesen zu Studienbeginn einen CDR-SB (Skala von 0 bis 18) von jeweils 3,7 auf. Die Werte der Bewertungsskala für die Alzheimer-Krankheit ADAS-Cog14 lagen zu Studienbeginn bei einem Wert von jeweils 27 bei einer Skala von 0 bis 90, wobei höhere Werte eine stärkere kognitive Beeinträchtigung zeigen. Die Werte des QOL-AD zur Erfassung der Lebensqualität bei Personen mit Alzheimer-Krankheit (Skala von 13 bis 52) lagen im Mittel bei 39 bzw. 38, dabei bedeuten höhere Werte eine bessere Lebensqualität. Angaben zum CDR-GS sowie zum MMST zu Studienbeginn liegen für die beschriebenen Populationen nicht vor, obwohl diese als Einschlusskriterien für die Studie definiert waren.

Im Studienverlauf brachen mehr Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Therapie vorzeitig ab als im Kontrollarm (21 % vs. 17 %). Häufige Gründe für den Therapieabbruch waren dabei Rücknahme der Einwilligung, UEs sowie die Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen, brach auch die Studie ab (21 % vs. 16 %).

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

Begleitbehandlungen

Die vorgelegten Angaben zu Begleittherapien zu Studienbeginn und im Studienverlauf sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Begleitmedikation zu Studienbeginn und im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Antidementiva Behandlung n (%)	
	Lecanemab	Placebo
CLARITY AD	N ^a = 136	N ^a = 137
Begleitmedikation mit Antidementiva während der Studie	136 (100)	137 (100)
stabile Medikation	124 (91)	115 (84)
Änderung der Medikation während der Studie	12 (9)	22 (16)
neue Medikation	5 (4)	6 (4)
Dosiserhöhung	6 (4)	13 (10)
Dosiserniedrigung	3 (2)	8 (6)
Medikationsabbruch	4 (3)	11 (8)
Antidementiva zu Studienbeginn und während der Studie^b	136 (100)	137 (100)
Donepezil	111 (82)	99 (72)
Galantamin	8 (6)	14 (10)
Memantin	4 (3)	1 (1)
Rivastigmin	18 (13)	31 (23)
a. ITT-FAS+: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag		
b. Patientinnen und Patienten konnten mehrere Wirkstoffe nehmen.		
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; CDR: Clinical Dementia Rating; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Im Studienverlauf wurden Begleittherapien bei 9 % bzw. 16 % der Patientinnen und Patienten angepasst, wobei die Mehrzahl dieser Patientinnen und Patienten beider Arme im Studienverlauf eine Behandlung mit Donepezil erhielt. Ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten begann eine Therapie mit Memantin, welches erst ab dem Stadium der moderaten Demenz zugelassen ist. Da keine Gründe angegeben sind, bleibt unklar, ob der Therapiewechsel mit einer Krankheitsprogression einherging. Der Anteil der betroffenen Patientinnen und Patienten wird jedoch als vernachlässigbar angesehen.

Insgesamt wird die Begleitmedikation in beiden Studienarmen als vergleichbar eingeschätzt. Es fehlen jedoch weiterhin Angaben zur Dosierung und den Gründen der Therapieanpassung. Auch Angaben zu nicht medikamentösen Therapien fehlen weiterhin.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 13 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	CLARITY AD	
	Lecanemab	Placebo
Behandlungsdauer [Monate]	N = 139	N = 138
Median [Min; Max]	18,0 [0,5; 18,8]	18,0 [4,0; 18,7]
Mittelwert (SD)	15,5 (5,0)	16,8 (3,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamt mortalität ^{a, b}	N = 139	N = 138
Median [Q1; Q3]	17,0 [16,2; 17,2]	17,0 [16,9; 17,1]
Mittelwert (SD)	14,8 (4,6)	16 (2,9)
Morbidität	N = 136	N = 137
Symptomatik (CDR-SB) ^c		
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,3; 18,2]	18,0 [17,8; 18,1]
Mittelwert (SD)	15,7 (4,9)	16,6 (3,6)
Kognition (ADAS-Cog14) ^c		
Median [Q1; Q3]	18,0 [15,1; 18,2]	18,0 [17,7; 18,1]
Mittelwert (SD)	15,4 (5,1)	16,5 (3,7)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c		
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,1; 18,2]	18,0 [17,8; 18,1]
Mittelwert (SD)	15,2 (5,7)	16,1 (4,6)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD) ^c	N = 136	N = 137
Median [Q1; Q3]	18,0 [17,3; 18,2]	18,0 [17,8; 18,1]
Mittelwert (SD)	15,2 (5,7)	16,1 (4,6)
Nebenwirkungen ^b	N = 139	N = 138
Median [Q1; Q3]	17,0 [16,2; 17,2]	17,0 [16,9; 17,1]
Mittelwert (SD)	14,8 (4,6)	16 (2,9)
a. Die Gesamt mortalität wurde als tödlich verlaufende UEs erhoben. b. Als UE wurde jedes Ereignis erfasst, das während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftrat c. Die Beobachtungszeit ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung des jeweiligen Instruments (ohne Follow-up-Visite). AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms wurden in der RCT-Phase der Studie CLARITY AD im Mittel 16 bzw. 17 Monate behandelt. Die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

unterschied sich zwischen den Studienarmen. Im Interventions- bzw. Kontrollarm betrug sie für den Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) 16 bzw. 17 Monate, den Endpunkt Kognition (ADAS-Cog14) 15 bzw. 17 Monate und die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD) 15 bzw. 16 Monate. Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkung und die Gesamtmortalität wurden im Mittel für 15 bzw. 16 Monate in der RCT-Phase beobachtet.

Insgesamt werden die Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.

2.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind in der Dossierbewertung A25-111 [1] beschrieben.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2)

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (CDR-SB)	Kognition (ADAS-Cog14)	Selbstständigkeit im täglichen Leben	Verhaltensveränderungen	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Symptomatische ARIA-Ereignisse ^b	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^c (UEs)	Harnwegsinfektionen (PT, UEs)
CLARITY AD	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenden UEs.
b. betrachtet werden folgende Ereignisse: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H
c. operationalisiert über eine vom pU zusammengestellte PT-Liste; Erläuterungen siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1]
d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1]

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie – Ödem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie – Mikroblutung und Hämosiderinablagerung bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

2.2.2.2 Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

In der Dossierbewertung A25-111 [1] wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 15 zeigt das Verzerrungspotenzial für die Studie CLARITY AD auf Endpunktebene.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo+ AChEI (Fragestellung 2)

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

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenden UEs.
b. betrachtet werden folgende Ereignisse: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H.
c. operationalisiert über eine vom pU zusammengestellte PT-Liste; Erläuterungen siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1]
d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
e. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)
f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1]
g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog14: Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie – Ödem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie – Mikroblutung und Hämosiderinablagerung bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer’s disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU neue Informationen zu Studienverlaufsdaten und Therapie- sowie Studienabbrüchen vorgelegt. Das Verzerrungspotenzial der nachgereichten Ergebnisse für die spezifischen UE-Endpunkte symptomatische ARIA-Ereignisse und Harnwegsinfektionen (UE) wird aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen ebenso wie für die weiteren Nebenwirkungen und die Gesamtmortalität als hoch eingestuft. Für alle Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU mit seiner Stellungnahme Informationen zu Rückläufen vor. Die vorgelegten Daten zeigen einen hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. einen großen Unterschied der Rückläufe zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte). Die in der Dossierbewertung A25-111 beschriebene Einschätzung des Verzerrungspotenzials

für die Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ändert sich daher nicht. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Endpunkte weiterhin als hoch bewertet.

In der Dossierbewertung A25-111 wurden weitere Aspekte beschrieben, die zu einer Verringerung der Aussagesicherheit geführt haben: Fehlende Angaben zur Anwendung der AChEI, fehlende Vorgaben zum Umgang mit fehlender Wirksamkeit oder Progression ins nächste Stadium sowie fehlende Angaben zu nicht medikamentösen Therapien. Die erforderlichen Daten zur Beurteilung dieser weiteren Aspekte reicht der pU in seiner Stellungnahme nicht nach. Die Aussagesicherheit ist daher weiterhin eingeschränkt. Es können weiterhin maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Lecanemab + AChEI mit Placebo + AChEI bei Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline verwendet haben, zusammen. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen anders als in der Dossierbewertung nun stratifizierte Auswertungen vor. Die Daten aus der Stellungnahme des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

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

Weitere Details zu symptomatischen ARIA-Ereignissen sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, (Fragestellung 2) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab + AChEI		Placebo+ AChEI		Lecanemab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
CLARITY AD					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	139	1 (0,7)	138	1 (0,7)	0,99 [0,06; 15,71]; > 0,999 ^b
Morbidität					
Symptomatik (CDR-SB – Verschlechterung zu Monat 18 ^c)	103	28 (27,2)	115	39 (33,9)	0,84 [0,56; 1,27]; 0,410 ^d
Kognition (ADAS-Cog14 – Verschlechterung zu Monat 18 ^e)	99	14 (14,1)	111	26 (23,4)	0,63 [0,35; 1,14]; 0,130 ^d
Selbstständigkeit im täglichen Leben			keine geeigneten Daten ^f		
Verhaltensveränderungen			keine geeigneten Daten ^f		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verschlechterung zu Monat 18 ^g)	103	16 (15,5)	113	25 (22,1)	0,66 [0,38; 1,17]; 0,155 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
QOL-AD – Verschlechterung zu Monat 18 ^h)	104	10 (9,6)	113	19 (16,8)	0,56 [0,28; 1,15]; 0,115 ^d
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ⁱ	139	127 (91,4)	138	111 (80,4)	–
SUEs ⁱ	139	20 (14,4)	138	14 (10,1)	1,42 [0,75; 2,70]; 0,293 ^b
Abbruch wegen UEs	139	10 (7,2)	138	4 (2,9)	2,48 [0,80; 7,73]; 0,126 ^b
symptomatische ARIA-Ereignisse ^j	139	7 (5,0)	138	1 (0,7)	6,95 [0,87; 55,74]; 0,034 ^b
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UE) ^k	139	32 (23,0)	138	10 (7,2)	3,18 [1,63; 6,21]; < 0,001 ^b
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	139	5 (3,6)	138	17 (12,3)	0,29 [0,11; 0,77]; 0,008 ^b

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, (Fragestellung 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab + AChEI		Placebo+ AChEI		Lecanemab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Effekt und KI: unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell, p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]) c. Eine Zunahme des CDR-SB um $\geq 2,7$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). d. Effekt, KI und p-Wert: Logistisches Regressionsmodell stratifiziert nach Behandlung, Teilpopulation, AChEI-Einnahme zu Baseline, ApoE-ϵ4-Status und Region e. Eine Zunahme um $\geq 13,5$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 90). f. zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1] g. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). h. Eine Abnahme um $\geq 5,85$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 13 und 52). i. unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (siehe Abschnitt Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1]) j. betrachtet werden folgende Ereignisse: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H (siehe dazu auch Tabelle 25 in Anhang D) k. operationalisiert über eine vom pU zusammengestellte PT-Liste (siehe Abschnitt Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1 [1]) AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie – Ödem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie – Mikroblutung und Hämosiderinablagerung bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, stetig – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI (Fragestellung 2)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab ± AChEI			Placebo ± AChEI			Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
CLARITY AD							
Morbidity							
Symptomatik (CDR-SB) ^c	136	3,7 (1,29)	1,87 (0,24)	137	3,7 (1,38)	2,61 (0,23)	-0,74 [-1,40; -0,09] 0,026 SMD: -0,30 [-0,57; -0,03] ^d
Kognition (ADAS Cog14) ^e	136	27,3 (6,9)	7,17 (1,04)	137	27,0 (7,9)	10,08 (0,99)	-2,91 [-5,71; -0,10]; 0,042 SMD: -0,28 [-0,55; -0,01] ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	126	83,9 (11,9)	-2,43 (1,5)	132	80,0 (15,0)	-5,03 (1,41)	2,61 [-1,37; 6,58]; 0,198
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
QOL-AD ^g	126	39,3 (6,1)	-0,21 (0,53)	132	38,3 (6,5)	-2,25 (0,51)	2,04 [0,61; 3,47]; 0,005 SMD: 0,38 [0,11; 0,64] ^d
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden b. MMRM-Auswertung mit Behandlungsgruppe, Region, Visite, Teilpopulation, ApoE-ε4-Status, AChEI-Einnahme zu Baseline, Baselinewert, Interaktionen Behandlungsgruppe*Visite und Baselinewert*Visite c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). d. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 90). f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand, positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität, positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 13 bis 52). AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle mit der Stellungnahme nachgereichten Daten maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.2 des vorliegenden Addendums).

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

Symptomatik (CDR-SB)

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

In den ergänzend dargestellten stetigen Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter, aber bei Betrachtung der SMD, nicht relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, da das 95 %-KI des Effekts nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von $[-0,2; 0,2]$ liegt.

Kognition (ADAS-Cog14)

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

In den ergänzend dargestellten stetigen Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter aber bei Betrachtung der SMD, nicht relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, da das 95 %-KI des Effekts nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von $[-0,2; 0,2]$ liegt.

Selbstständigkeit im täglichen Leben

Für den Endpunkt Selbstständigkeit im täglichen Leben liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt 14.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Verhaltensveränderungen

Für den Endpunkt Verhaltensveränderungen liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-111 Abschnitt I 4.2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

In den ergänzend dargestellten stetigen Analysen zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)

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

In den ergänzend dargestellten stetigen Analysen zeigt sich ein statistisch signifikanter, aber bei Betrachtung der SMD nicht relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, da das 95 %-KI des Effekts nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von $[-0,2; 0,2]$ liegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

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

Symptomatische ARIA-Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische ARIA-Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lecanemab + gegenüber AChEI. Dabei liegt eine Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert vor. Der Unterschied ist daher für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen in der betrachteten Teilpopulation nicht mehr als geringfügig (siehe dazu auch Abschnitt 2.2.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UEs)

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

Harnwegsinfektionen (UEs)

Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lecanemab + AChEI gegenüber AChEI. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Lecanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI.

2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

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

Subgruppenanalysen zu den 2 genannten Merkmalen waren a priori geplant.

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

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

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

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

2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt symptomatische ARIA-Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische ARIA-Ereignisse werden folgende Ereignisse betrachtet: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H. Aus den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten geht hervor, dass in den Endpunkt überwiegend nicht schwerwiegende ARIA eingehen. Daher wird der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab +AChEI vs. AChEI Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,7 % vs. 0,7 % RR: 0,99 [0,06; 15,71]; p > 0,999	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (CDR-SB – Verschlechterung zu Monat 18)	27,2 % vs. 33,9 % RR: 0,84 [0,56; 1,27]; p = 0,410	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Kognition (ADAS-Cog14 – Verschlechterung zu Monat 18)	14,1 % vs. 23,4 % RR: 0,63 [0,35; 1,14]; p = 0,130	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Selbstständigkeit im täglichen Leben	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verhaltensveränderungen	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verschlechterung zu Monat 18)	15,5 % vs. 22,1 % RR: 0,66 [0,38; 1,17]; p = 0,155	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
QOL-AD (Verschlechterung zu Monat 18)	9,6 % vs. 16,8 % RR: 0,56 [0,28; 1,15]; p = 0,115	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	14,4 % vs. 10,1 % RR: 1,42 [0,75; 2,69]; p = 0,293	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	7,2 % vs. 2,9 % RR: 2,48 [0,80; 7,73]; p = 0,126	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
symptomatische ARIA-Ereignisse	5,0 % vs. 0,7 % RR: 6,95 [0,87; 55,74] RR: 0,14 [0,02; 1,15] ^c ; p = 0,034	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 1 < KI ₀ ; p < 0,05 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab +AChEI vs. AChEI Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE)	23,0 % vs. 7,2 % RR: 3,18 [1,63; 6,21] RR: 0,31 [0,16; 0,61] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Harnwegsinfektionen (UE)	3,6 % vs. 12,3 % RR: 0,29 [0,11; 0,77]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests (p-Wert) maßgeblich. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

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

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

Unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen zeigen sich für Fragestellung 2 in der Gesamtschau jeweils ein positiver und ein negativer Effekt von Lecanemab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dem positiven Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen basierend auf einem spezifischen UE (Harnwegsinfektionen) mit beträchtlichem Ausmaß steht ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen basierend auf einem spezifischen UE (Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion) mit beträchtlichem Ausmaß gegenüber.

Für symptomatische ARIA-Ereignisse liegt ein den Nulleffekt überdeckendes Konfidenzintervall vor, sodass sich kein relevanter Effekt in der relevanten Teilpopulation zeigt (siehe hierzu auch Abbildung 22). Es zeigt sich keine relevante Effektmodifikation in den Subgruppenmerkmalen Alter und Geschlecht.

Einordnung der Gesamtaussage vor dem Hintergrund des Stellungnahmeverfahrens

In Bezug auf die im Stellungnahmeverfahren geäußerte Kritik an der Verwendung des 15%-Kriteriums im vorliegenden Anwendungsgebiet ist hervorzuheben, dass sich in den ergänzend dargestellten stetigen Analysen zwar in wenigen Endpunkten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen, diese jedoch bei Betrachtung der SMD alle als nicht relevant einzuschätzen sind, da das 95 %-KI des Effekts nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von $[-0,2; 0,2]$ liegt.

In Bezug auf die im Stellungnahmeverfahren geäußerte Kritik an der Betrachtung der Teilpopulationen entsprechend der Fragestellungen des G-BA ist hervorzuheben, dass sich anders als bei MCI (siehe Abschnitt 2.1.3.2) in der Gesamtbetrachtung der Forest Plots der verschiedenen leichte Alzheimer-Demenz-Populationen kein deutliches Muster über die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweg zeigt. Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz, die in der Studie CLARITY AD keine AChEI erhielten, ist weiterhin unklar, ob dies aus einem nachvollziehbaren

Grund oder nur aus Verfügbarkeitsgründen erfolgte. Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens keine Angaben vorgelegt, aus denen dies hervorgeht.

Unabhängig davon ist in Bezug auf die signifikanten, positiven Effekte von Lecanemab in der Zulassungspopulation anzumerken, dass sich auf Basis der stratifizierten Auswertungen in der Responderanalysen nur im CDR-SB und ADAS-Cog14 signifikante Effekte zugunsten von Lecanemab ergeben, die (abhängig von einer Bestimmung der Endpunktkategorie) maximal als geringfügig bzw. gering einzustufen wären und gegenüber mehreren relevanten negativen Effekten bei den Nebenwirkungen abzuwägen wären (siehe dazu unten). Hervorzuheben ist ebenfalls, dass sich auch in der Zulassungspopulation auf Basis der stetigen Analysen für den CDR—SB zwar ein signifikanter, aber bei Betrachtung der SMD, nicht relevanter Unterschied ergibt, da das 95 %-KI des Effekts nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von $[-0,2; 0,2]$ liegt (siehe dazu auch Abbildung 9 und Abbildung 16).

In den Forest Plots zu Nebenwirkungen (siehe Abbildung 20 bis Abbildung 23 in Anhang C) zeigt sich, dass die Effektschätzer der verschiedenen Populationen weitgehend untereinander liegen und sich lediglich die Breite des Konfidenzintervalls bei der Betrachtung von Teilpopulationen verändert. Es ist demnach von vergleichbaren Nachteilen hinsichtlich der Nebenwirkungen, insbesondere bei symptomatischen ARIAs, in den relevanten Teilpopulationen im Vergleich zur Zulassungspopulation auszugehen. In der Zulassungspopulation bzw. der gepoolten Population aus Fragestellung 1 und 2 liegen zusätzlich zu den infusionsbedingten Reaktionen Nachteile in relevantem Ausmaß bei weiteren Nebenwirkungsendpunkten (symptomatische ARIA und / oder Abbruch wegen UEs) vor.

In Bezug auf die in der mündlichen Anhörung diskutierten Daten der offenen Verlängerungsphase der Studie CLARITY AD ist hervorzuheben, dass der pU diese auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens weiterhin nicht in einer gemäß Dossiervorlage aufbereiteten Form vorgelegt hat, so dass diese aufgrund von fehlenden Angaben nicht bewertet werden können.

Zusammenfassung

Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Alzheimer-Demenz, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab (als Add-on Therapie zu bestehender AChEI-Therapie) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren sowie im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Lecanemab aus der Dossierbewertung A25-111 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 20 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Lecanemab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-111 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 20: Lecanemab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind:			
1	mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit	beobachtendes Abwarten ^b	Zusatznutzen nicht belegt (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie)
2	mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit	Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin ^{b, c}	▪ Lecanemab als Add-on Therapie zu bestehender AChEI-Therapie: Zusatznutzen nicht belegt (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie^d) ▪ Monotherapie Lecanemab: Zusatznutzen nicht belegt (keine relevante Studie^e)
a Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (Ergotherapie, z. B. Hirnleistungstraining) sollten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. c. Die AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden. Für die Nutzenbewertung ist eine zulassungskonforme Anwendung der eingesetzten Wirkstoffe im Rahmen einer Studie zu beachten. d. In die Studie CLARITY AD wurden (in Bezug auf die für Fragestellung 2 relevante, vorbehandelte Patientengruppe) nur Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 12 Wochen bestehender und stabiler AChEI-Therapie eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten ohne bestehende oder mit instabiler AChEI-Therapie übertragen werden können. e. Die Fragestellung der Monotherapie von Lecanemab im Vergleich zu einer Therapie mit Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin wurde in der Studie CLARITY AD nicht untersucht. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCI: leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment)			

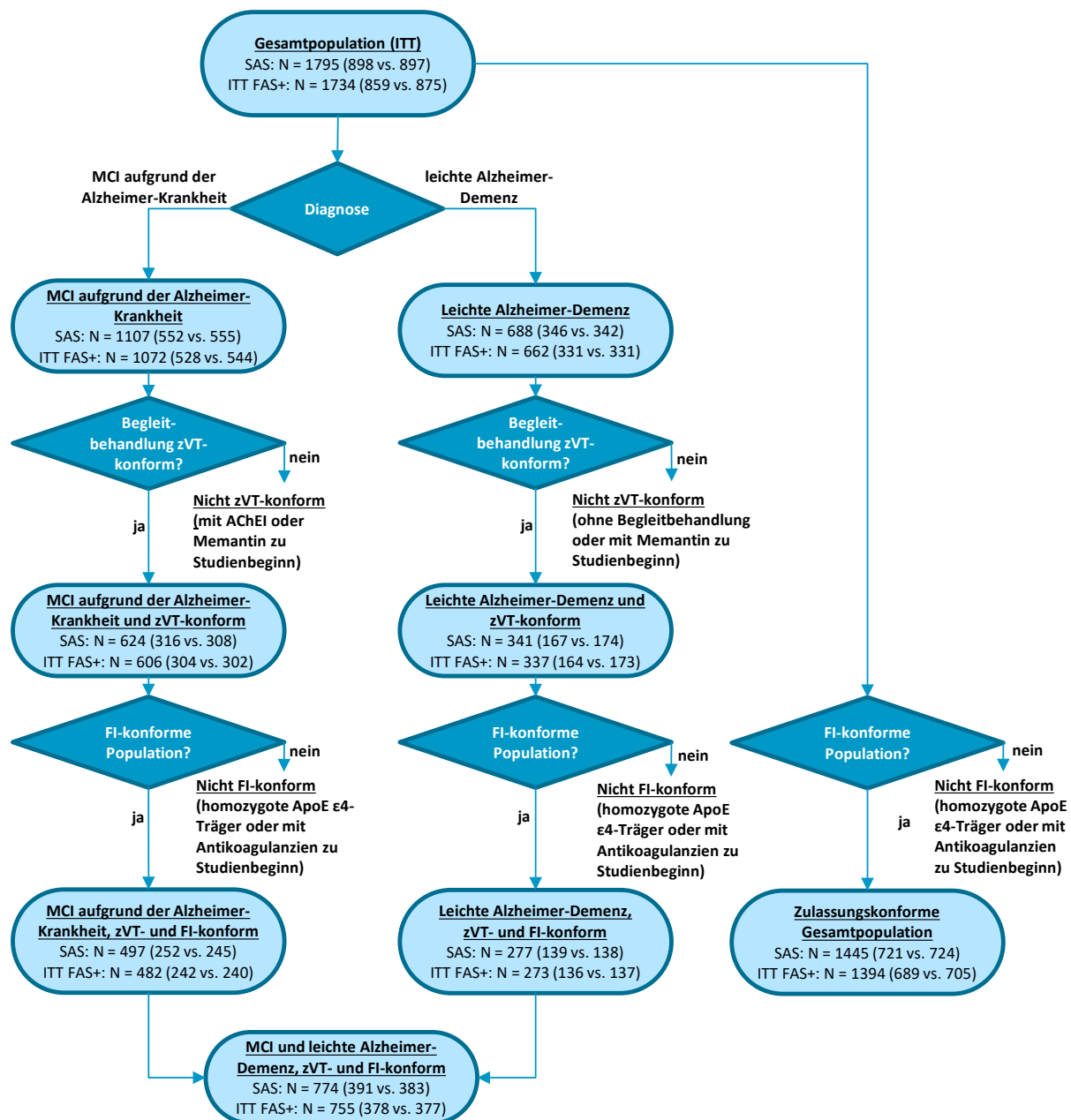
Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. 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>.
2. Eisai. Zusatzanalysen zur schriftlichen Stellungnahme von Lecanemab für die Gesamtpopulation, EU-Gesamtpopulation und EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT der Studie Clarity AD [unveröffentlicht].
3. Eisai. Anhang 2: Zusatzanalysen der Zeit bis zur Verschlechterung im CDR-SB-Gesamtscore und im globalen CDR-Score zum Nutzenbewertungsverfahren von Lecanemab für die EU-Gesamtpopulation, EU-Teilpopulation leichte Demenz ohne Memantin und EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT der Studie Clarity AD [unveröffentlicht].
4. Eisai. Lecanemab (LEQEMBI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 10.12.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1257/#dossier>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Lecanemab (D-1054); Stenografisches Wortprotokoll [online]. 2026 [Zugriff: 28.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1257/2025-01-12_Wortprotokoll_Lecanemab_D-1054.pdf.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Lecanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease; Final draft guidance [online]. 2025 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11220/documents/674>.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal; Lecanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease [ID4043]; Committee Papers [online]. 2024 [Zugriff: 26.01.2026]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11220/documents/committee-papers>.

Anhang A Flowchart zur Bildung der Teilpopulationen



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

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

Anhang B Ergänzende Analysen und informative Grafiken zum CDR-SB und seinen Domänen für die relevanten Teilpopulationen

B.1 Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum CDR-SB für die relevanten Teilpopulationen

Fragestellung 1

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, dichotom, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab		Placebo		Lecanemab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CLARITY AD					
Morbidität					
Symptomatik (CDR-SB – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bis Monat 18 ^b)	242	n. e. [18,9; n. b.] 28 (11,6)	240	n. e. 38 (15,8)	0,64 [0,39; 1,04]; 0,073
Symptomatik (CDR-SB – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bis Monat 18 ^c)	242	n. e. 18 (7,4)	240	n. e. 16 (6,7)	1,03 [0,52; 2,02]; 0,935
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik (CDR-SB – Verschlechterung zu Monat 18 ^d)	216	22 (10,2)	217	25 (11,5)	0,85 [0,51; 1,44]; 0,547 ^e
a. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Teilpopulation, AChEI-Einnahme zu Baseline, ApoE-ε4-Status und Region als Kovariable b. eine Zunahme des CDR-SB um ≥ 2,7 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn, wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18) c. Eine Zunahme des CDR-SB um ≥ 2,7 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn, die in einer konsekutiven Visite bestätigt wurde, wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Verschlechterung ohne Folgeerhebung (d. h. mit einer erstmaligen Verschlechterung zu Monat 18 oder mit nachfolgendem Therapieabbruch) wurden zensiert. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel 2 des vorliegenden Addendums. d. Eine Zunahme des CDR-SB um ≥ 2,7 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). e. Effekt, KI und p-Wert: Logistisches Regressionsmodell stratifiziert nach Teilpopulation, AChEI-Einnahme zu Baseline, ApoE-ε4-Status und Region AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE-ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 22: Angaben zu Rückläufen zum CDR-SB im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)

Studie Beobachtungszeitpunkt	Patientinnen und Patienten mit Erhebung n (%)	
	Lecanemab N ^a = 242	Placebo N ^a = 240
CLARITY AD		
Baseline	242 (100)	240 (100)
Woche 13	234 (96,7)	235 (97,9)
Woche 27	233 (96,3)	231 (96,3)
Woche 39	229 (94,6)	228 (95,0)
Woche 53	228 (94,2)	219 (91,3)
Woche 65	221 (91,3)	218 (90,8)
Woche 79	216 (89,3)	217 (90,4)

a. ITT-FAS+: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag.
CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Erhebung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (ITT-FAS+); RCT: randomisierte kontrollierte Studie

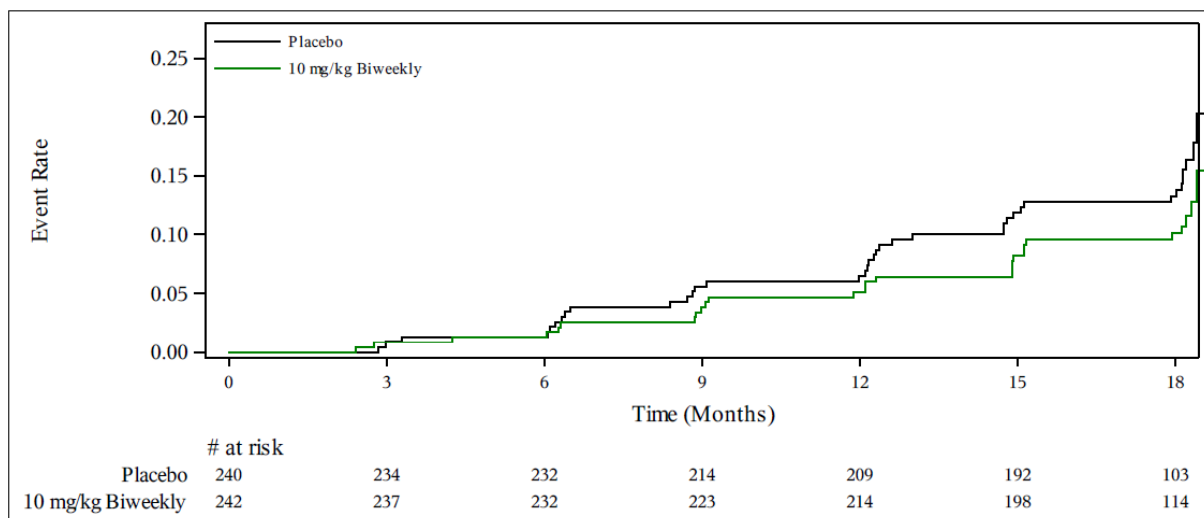


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie CLARITY AD – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bis Monat 18 (Fragestellung 1)

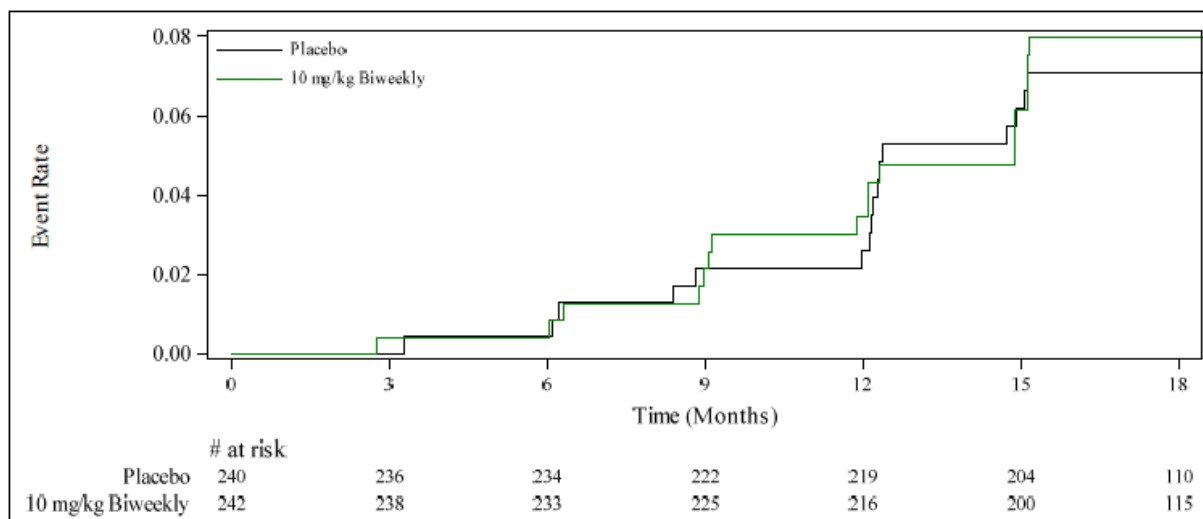


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie CLARITY AD – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bis Monat 18 (Fragestellung 1)

Fragestellung 2

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität, dichotom, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo, (Fragestellung 2)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab		Placebo		Lecanemab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CLARITY AD					
Morbidität					
Symptomatik (CDR-SB – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bis Monat 18 ^b)	136	n. e. [18,3; n. b.] 37 (27,2)	137	n. e. [17,9; n. b.] 55 (40,1)	0,66 [0,43; 0,998]; 0,049
Symptomatik (CDR-SB – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bis Monat 18 ^c)	136	n. e. 20 (14,7)	137	n. e. 43 (31,4)	0,46 [0,27; 0,79]; 0,003
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik (CDR-SB – Verschlechterung zu Monat 18 ^d)	103	28 (27,2)	115	39 (33,9)	0,84 [0,56; 1,27]; 0,410 ^e
a. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Teilpopulation, AChEI-Einnahme zu Baseline, ApoE-ε4-Status und Region als Kovariable b. Eine Zunahme des CDR-SB um ≥ 2,7 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn, wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18) c. Eine Zunahme des CDR-SB um ≥ 2,7 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn, die in einer konsekutiven Visite bestätigt wurde, wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Verschlechterung ohne Folgeerhebung (d. h. mit einer erstmaligen Verschlechterung zu Monat 18 oder mit nachfolgendem Therapieabbruch) wurden zensiert. Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel 2 des vorliegenden Addendums. d. Eine Zunahme des CDR-SB um ≥ 2,7 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). e. Effekt, KI und p-Wert: Logistisches Regressionsmodell stratifiziert nach Teilpopulation, AChEI-Einnahme zu Baseline, ApoE-ε4-Status und Region AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE-ε4: Apolipoprotein E ε4; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 24: Angaben zu Rückläufen zum CDR-SB im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2)

Studie Beobachtungszeitpunkt	Patientinnen und Patienten mit Erhebung n (%)	
	Lecanemab N ^a = 136	Placebo N ^a = 137
CLARITY AD		
Baseline	136 (100)	137 (100)
Woche 13	129 (94,9)	131 (95,6)
Woche 27	118 (86,8)	129 (94,2)
Woche 39	116 (85,3)	128 (93,4)
Woche 53	111 (81,6)	122 (89,1)
Woche 65	106 (77,9)	119 (86,9)
Woche 79	103 (75,7)	115 (83,9)

a. ITT-FAS+: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag.
CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Erhebung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (ITT-FAS+); RCT: randomisierte kontrollierte Studie

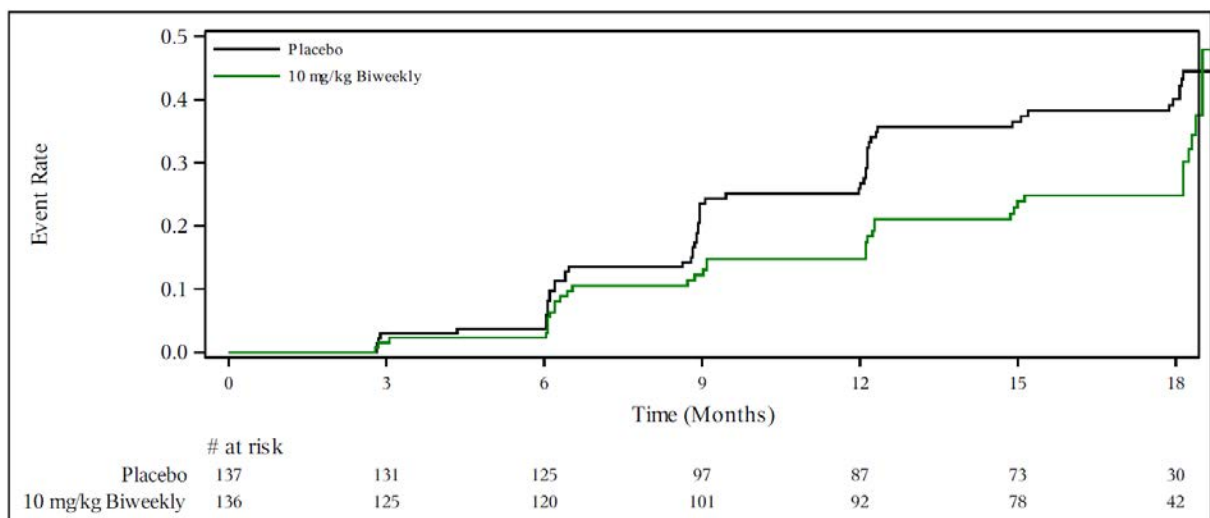


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie CLARITY AD – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bis Monat 18 (Fragestellung 2)

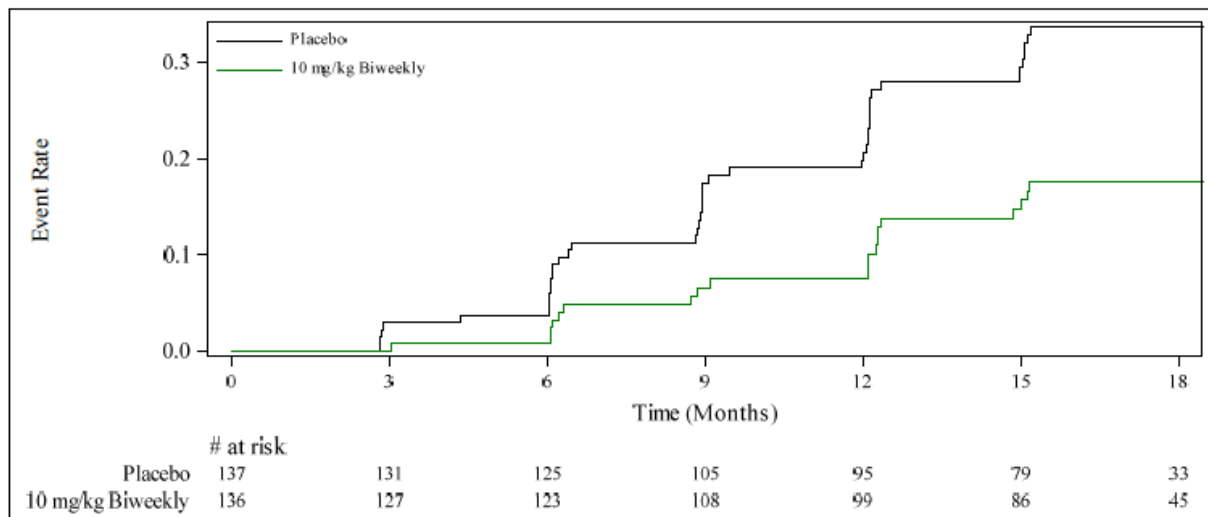
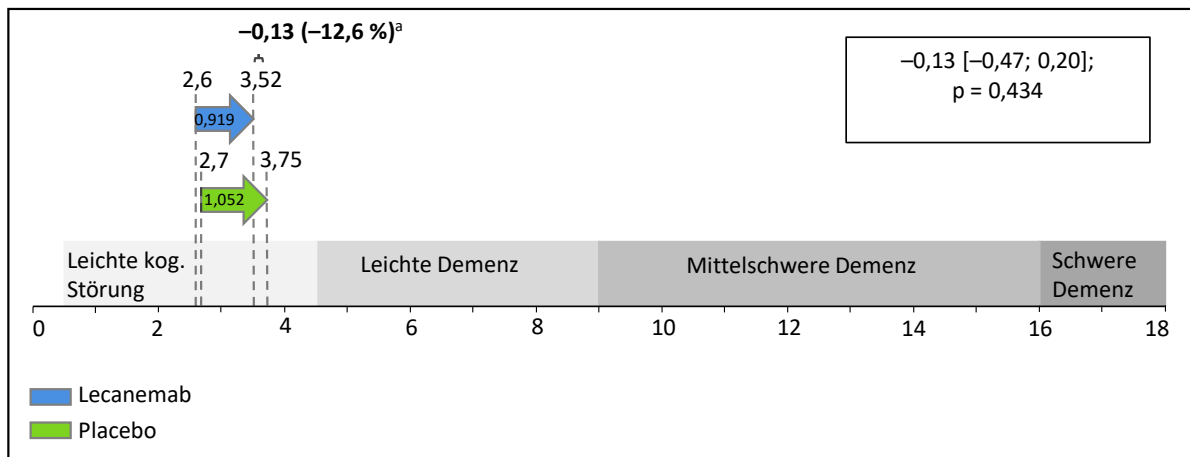


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie CLARITY AD – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bis Monat 18 (Fragestellung 2)

B.2 Informative Grafiken zum CDR-SB und seinen Domänen für die relevanten Teilpopulationen

In der Dossierbewertung A25-111 wurden verschiedene informative Grafiken zur Veranschaulichung der Ergebnisse zu ergänzend dargestellten stetigen Analysen zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) dargestellt. Jedoch lagen nicht für alle Grafiken Angaben für die relevanten Teilpopulationen vor. Mit den im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Daten können diese nun vollständig dargestellt werden.

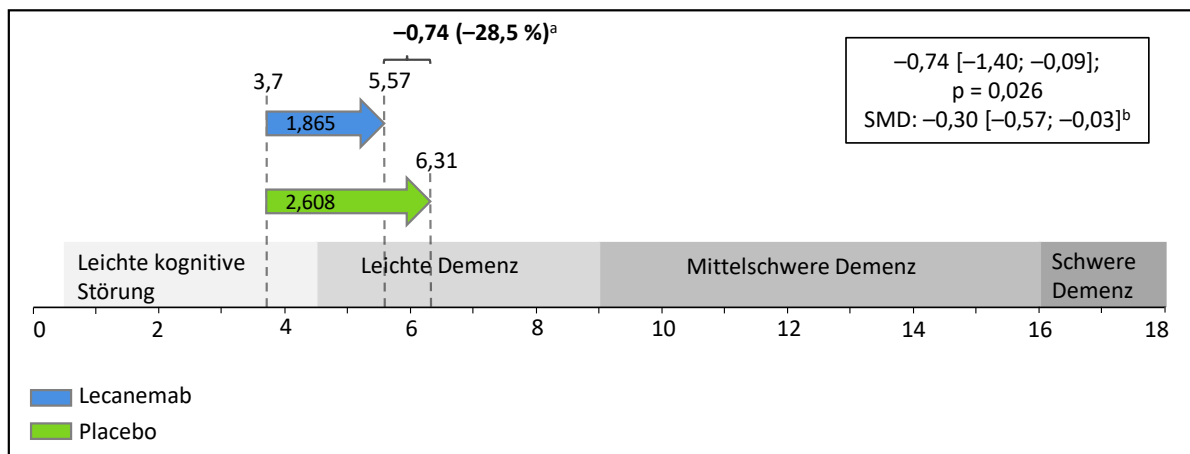
Abbildung 10 veranschaulicht, dass sich im Mittelwert zwischen den Behandlungsgruppen jeweils nur sehr kleine numerische Veränderungen (jeweils von Baseline zu Monat 18) in den einzelnen Domänen des CDR-SB zeigen. Die Verlaufsgrafiken der Domänen in Abbildung 11 veranschaulichen zudem, dass Lecanemab eher in den Funktions-Domänen zu geringeren Punktwerten im CDR-SB führt als in den Kognitions-Domänen. Auch hier sind die numerischen Unterschiede klein.



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

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

Abbildung 7: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen MCI-Population ohne Antidementiva (Fragestellung 1)

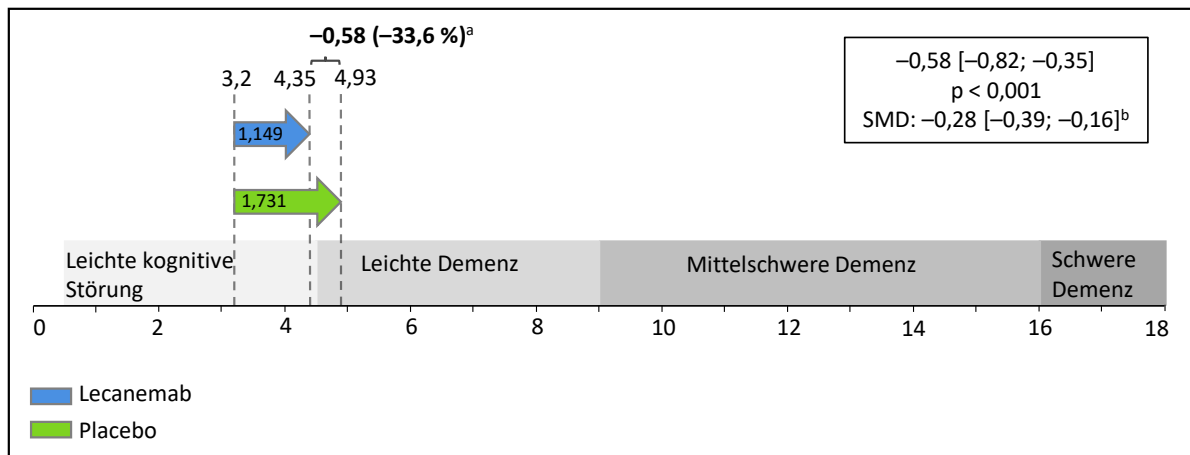


a. Mittelwertsunterschiede zu 18 Monaten in der zulassungskonformen Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie. Die Veränderung im CDR-SB Score im Interventionsarm war um 28,5 % geringer als im Vergleichsarm (berechnet [Veränderung Interventionsarm-Veränderung Vergleichsarm/Veränderung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

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

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

Abbildung 8: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (Fragestellung 2)



- a. Mittelwertsunterschiede zu 18 Monaten in der ITT-FAS+ Population. Die Veränderung im CDR-SB Score im Interventionsarm war um 33,6 % geringer als im Vergleichsarm (berechnet [Veränderung Interventionsarm-Veränderung Vergleichsarm/Veränderung Vergleichsarm]).
- b. Da das 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.
- CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; ITT-FAS+: Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die ein Baselinewert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline im CDR vorlag; KI: Konfidenzintervall; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Abbildung 9: Veränderung des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der Lecanemab-Zulassungspopulation der Studie CLARITY AD (ohne Berücksichtigung der Begleitmedikation)

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

Abbildung 10: Veränderung in den Domänen des CDR-SB von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen MCI-Population ohne Antidementiva (Fragestellung 1)

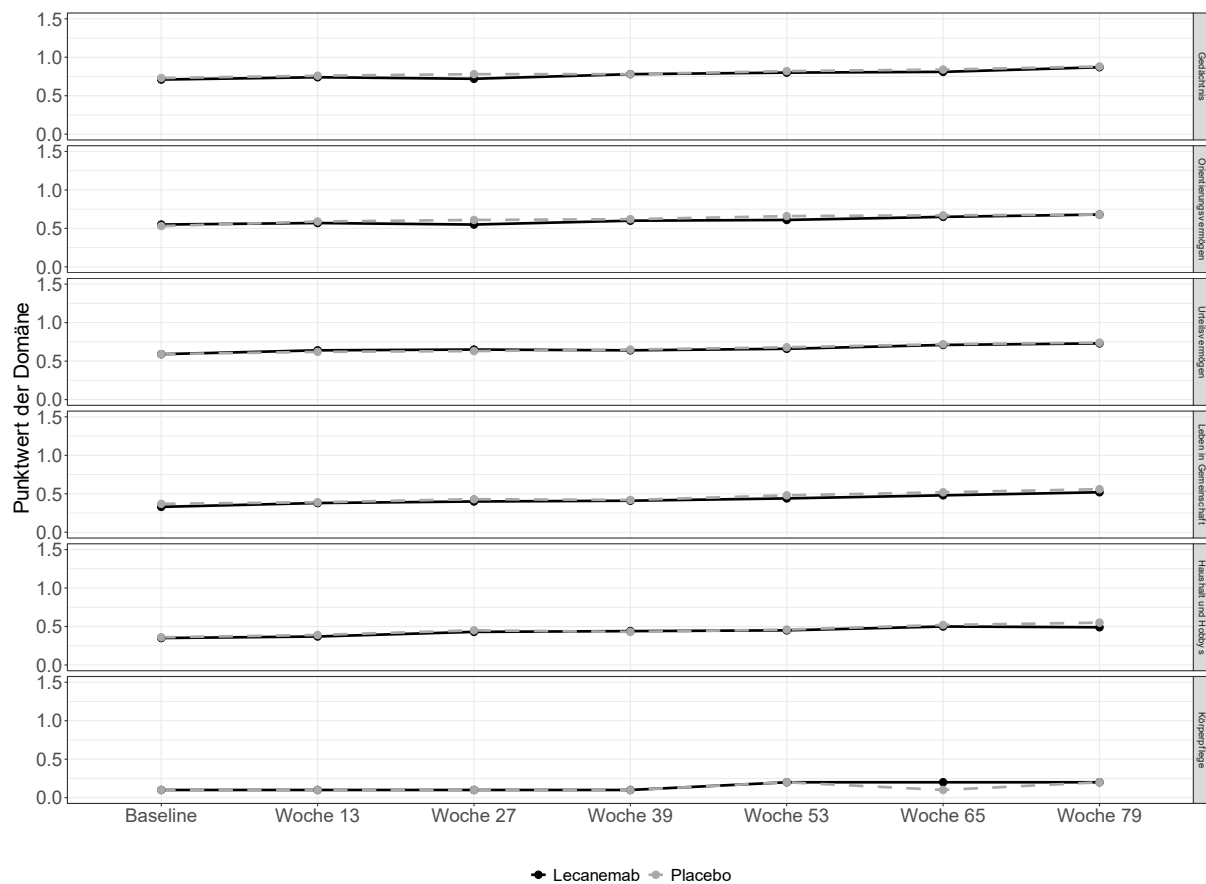


Abbildung 11: Veränderung in den Domänen des CDR-SB im zeitlichen Verlauf von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen MCI-Population ohne Antidementiva (Fragestellung 1) (Darstellung jeweils eines Ausschnitts der gesamten Skalenspannweite 0 bis 3 pro Kategorie)

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

Abbildung 12: Veränderung der Domänen des CDR-SB von Baseline zu Monat in der zulassungskonformen Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (Fragestellung 2)

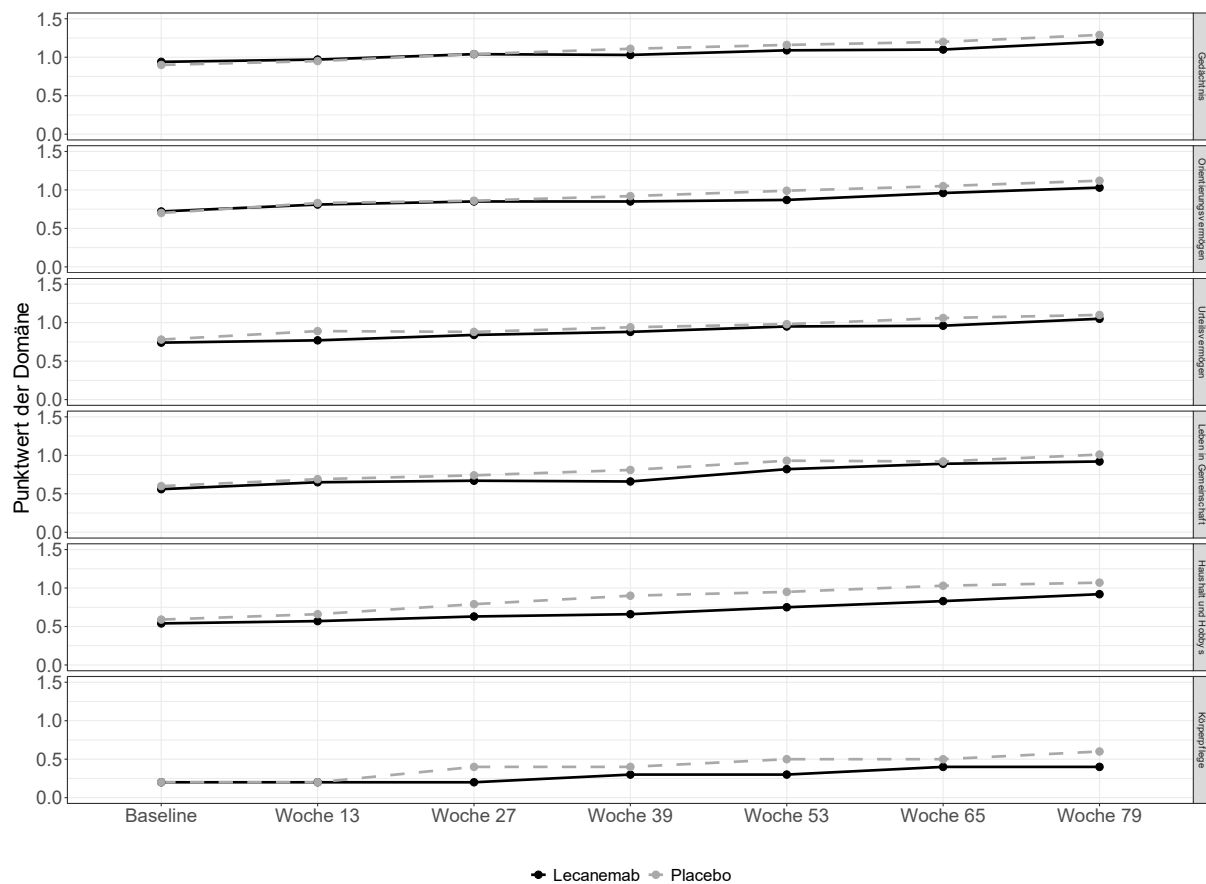


Abbildung 13: Veränderung in den Domänen des CDR-SB im zeitlichen Verlauf von Baseline zu Monat 18 in der zulassungskonformen Population mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (Fragestellung 2) (Darstellung jeweils eines Ausschnitts der gesamten Skalenspannweite 0 bis 3 pro Kategorie)

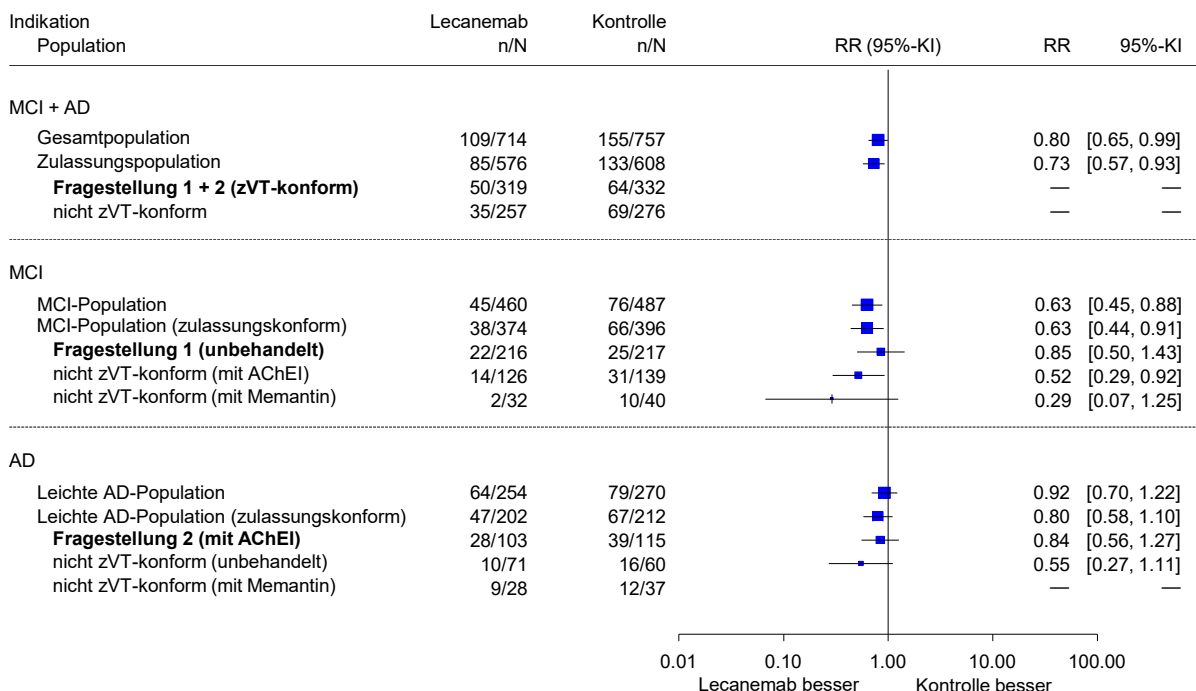
Anhang C Forest Plots zu ergänzenden Analysen zu verschiedenen Endpunkten für verschiedene Populationen

Wie in der Dossierbewertung A25-111 [1] beschrieben, liegen im Dossier für die relevanten Teilpopulationen sowie für weitere zulassungskonforme Populationen nur unvollständige Angaben vor. Entsprechende Angaben hat der pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht [2], sodass nun insbesondere in der Dossierbewertung offen gebliebene Fragen bezüglich der Datenlage zu nicht zVT-konform behandelten Patientinnen und Patienten beantwortet werden können.

Die nachfolgenden Forest Plots veranschaulichen die vorliegenden Ergebnisse für verschiedene Populationen der Studie CLARITY AD, darunter auch die relevanten Teilpopulationen (gemäß Fragestellung 1 und Fragestellung 2).

Die in der Dossierbewertung A25-111 dargestellten Forest Plots basierten auf unstratifizierten Analysen. Im Rahmen der Stellungnahmen wurden nun stratifizierte Auswertungen vorgelegt. Für den primären Endpunkt CDR-SB werden im vorliegenden Addendum beispielhaft beide Analysen dargestellt (Vergleich Abbildung 14 und Abbildung 15). Eine Einordnung der hier dargestellten Daten befindet sich in Abschnitt 2.1.3.2 und Abschnitt 2.2.3.2.

Clarity AD
CDR-SB stratifiziert



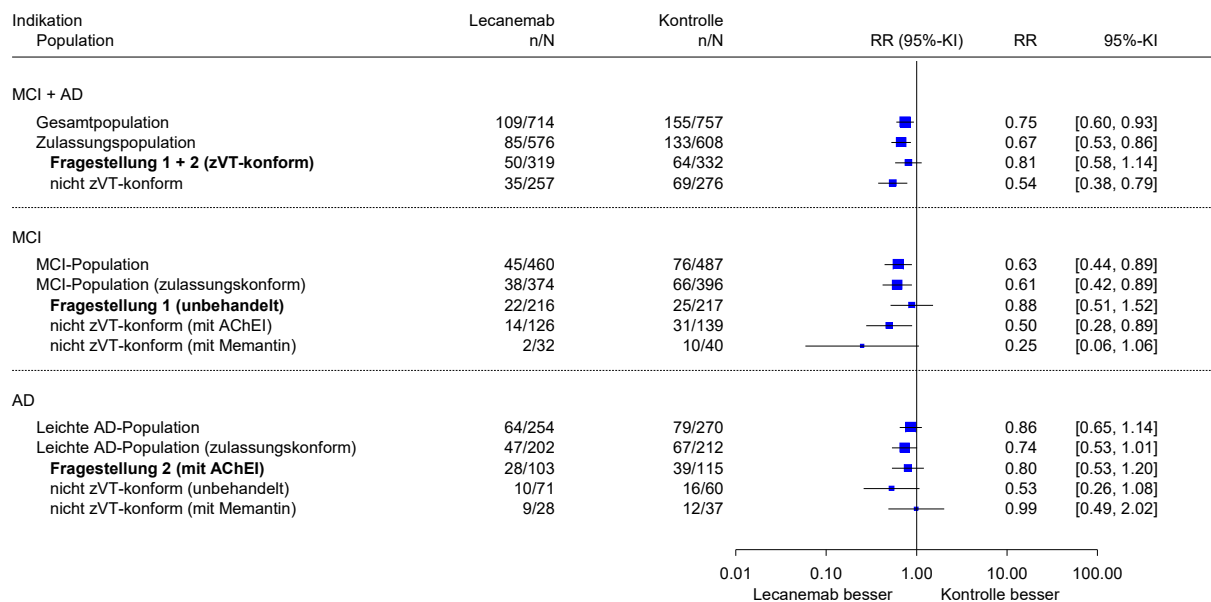
Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation.

Effekt und KI basieren auf einem logistischen Regressionsmodell stratifiziert nach Teilpopulation, AChEI-Einnahme zu Baseline, ApoE-ε4-Status und Region. Sofern keine stratifizierten Auswertungen für Effekt und KI vorlagen bzw. nicht berechenbar waren, sind diese nicht dargestellt. Die Ergebnisse für die Ereigniszahlen (n/N) für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; AD: leichte Alzheimer-Demenz; ApoE-ε4: Apolipoprotein E ε4; CDRSB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Studie CLARITY AD
CDR-SB unstratifiziert



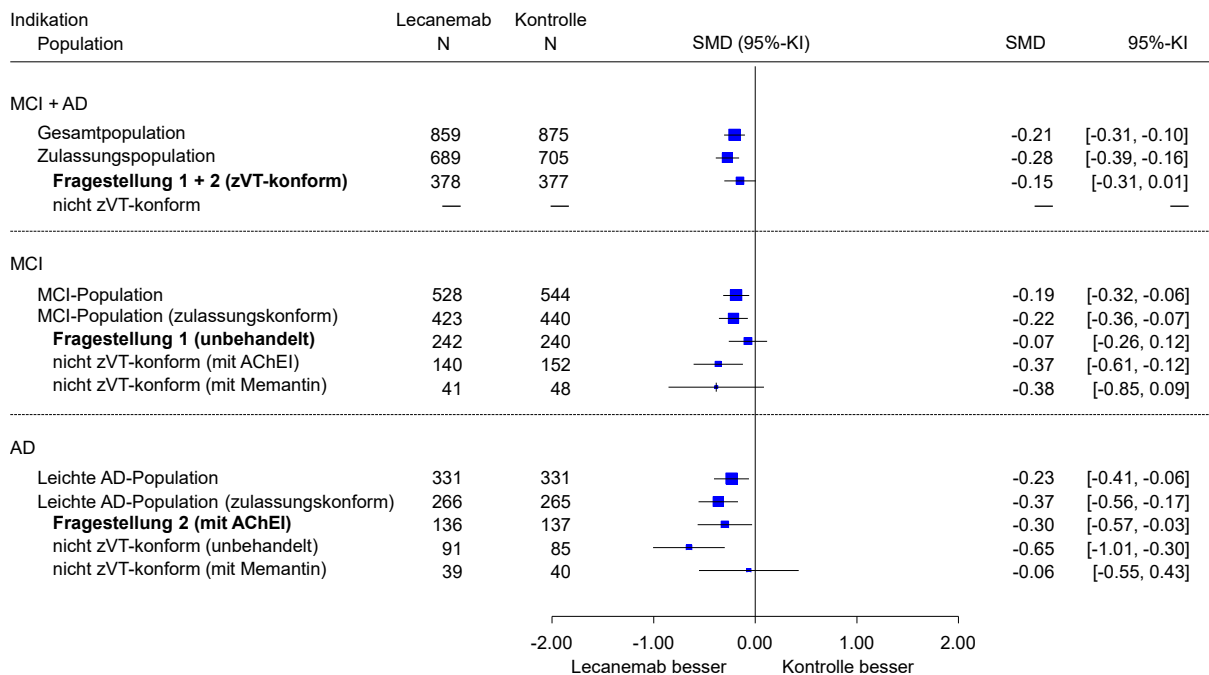
Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation.

Eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch). Die Ergebnisse zu den Ereigniszahlen (n/N) für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; AD: leichte Alzheimer-Demenz; ApoE-ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 15: Forest Plots zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) – Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD (unstratifizierte Auswertungen)

Clarity AD
CDR-SB SMD



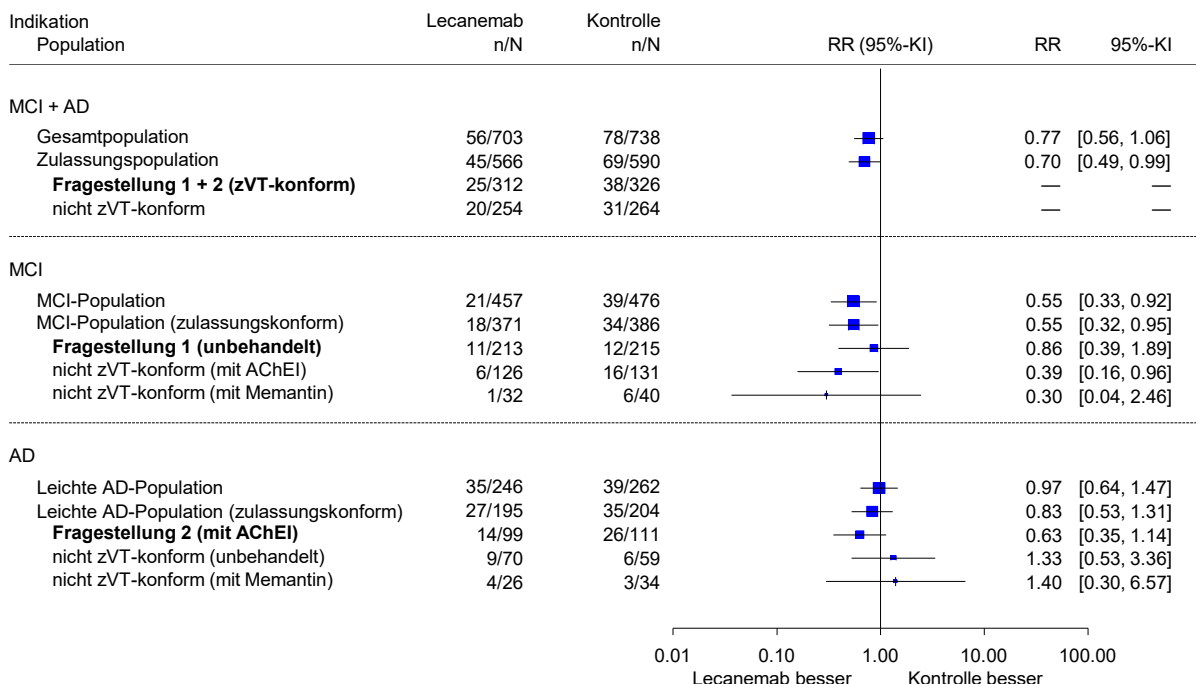
Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation.

Effekt und KI basieren auf der SMD mit zugehörigem 95 %-KI, diese werden zur Prüfung der Relevanz des Ergebnisses betrachtet. Liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$, lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Den Auswertungen liegt jeweils ein MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, Visite, Teilpopulation, ApoE- ϵ 4-Status, AChEI-Einnahme zu Baseline, Baselinewert, Interaktionen Behandlungsgruppe*Visite und Baselinewert*Visite zugrunde. Die Ergebnisse für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ basieren auf eigenen Berechnungen (Metaanalyse mit festem Effekt).

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; AD: leichte Alzheimer-Demenz; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; MMRM: N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 16: Forest Plots zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) zu den stetigen Analysen in der Studie CLARITY AD

Clarity AD
ADAS-Cog14 stratifiziert



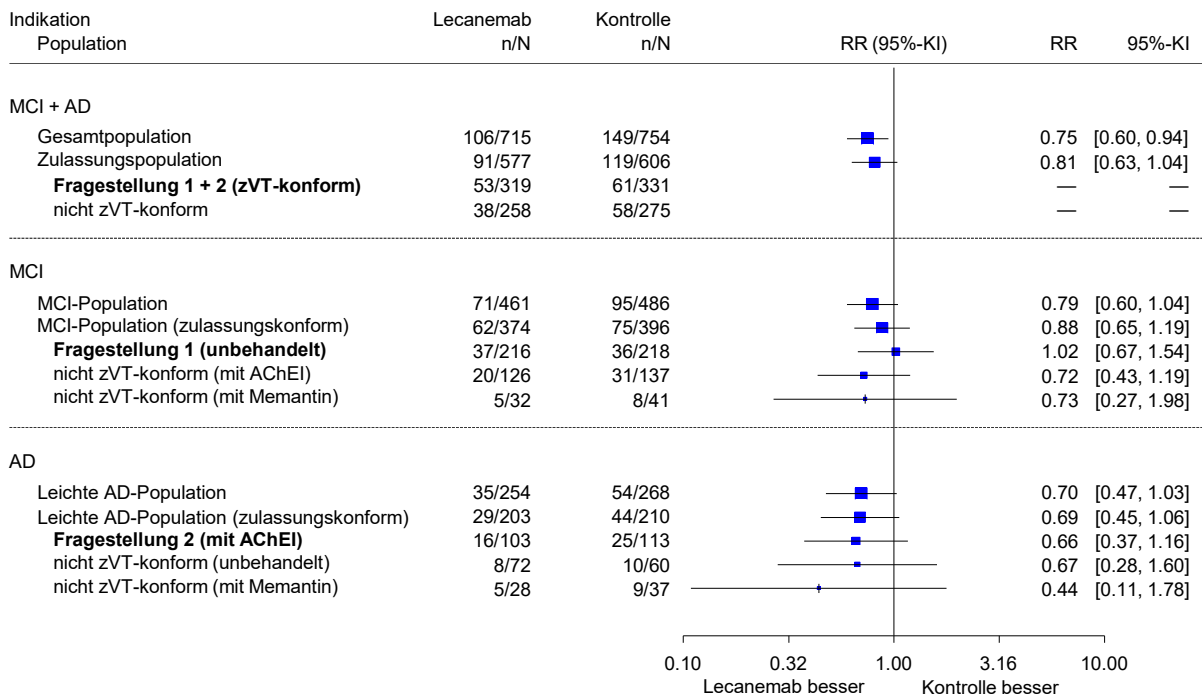
Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation.

Effekt und KI basieren auf einem logistischen Regressionsmodell stratifiziert nach Teilpopulation, AChEI-Einnahme zu Baseline, ApoE-ε4-Status und Region. Sofern keine stratifizierten Auswertungen für Effekt und KI vorlagen bzw. nicht berechenbar waren, sind diese nicht dargestellt. Die Ergebnisse für die Ereigniszahlen (n/N) für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; AD: leichte Alzheimer-Demenz; ApoE-ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 17: Forest Plots zum Endpunkt Kognition (ADAS-Cog14) – Verschlechterung um $\geq 13,5$ Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD

Clarity AD
EQ-5D VAS stratifiziert



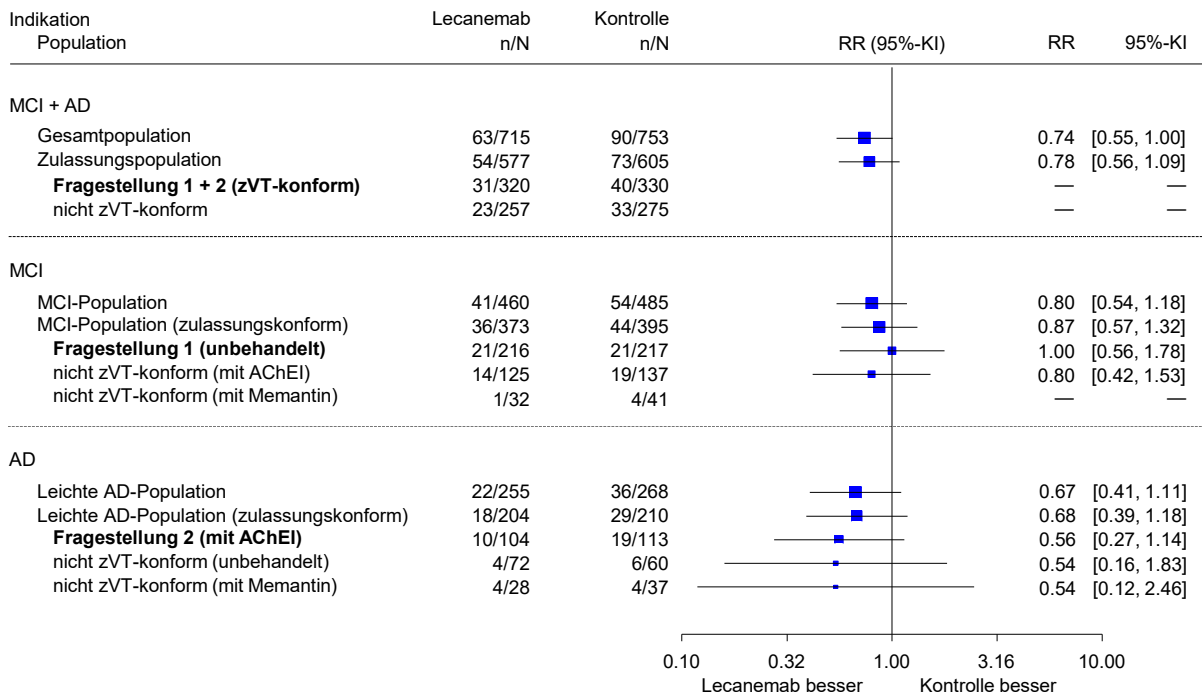
Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation.

Effekt und KI basieren auf einem logistischen Regressionsmodell stratifiziert nach Teilpopulation, AChEI-Einnahme zu Baseline, ApoE-ε4-Status und Region. Sofern keine stratifizierten Auswertungen für Effekt und KI vorlagen bzw. nicht berechenbar waren, sind diese nicht dargestellt. Die Ergebnisse für die Ereigniszahlen (n/N) für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; AD: leichte Alzheimer-Demenz; ApoE-ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Clarity AD
QOL-AD stratifiziert



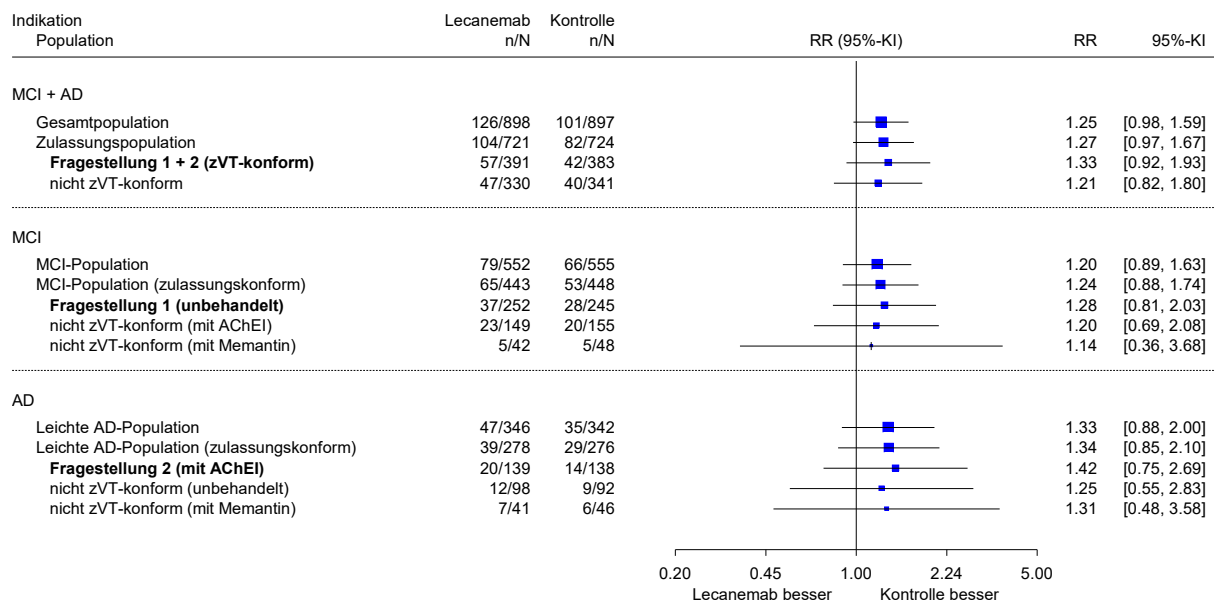
Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation.

Effekt und KI basieren auf einem logistischen Regressionsmodell stratifiziert nach Teilpopulation, AChEI-Einnahme zu Baseline, ApoE-ε4-Status und Region. Sofern keine stratifizierten Auswertungen für Effekt und KI vorlagen bzw. nicht berechenbar waren, sind diese nicht dargestellt. Die Ergebnisse für die Ereigniszahlen (n/N) für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; AD: leichte Alzheimer-Demenz; ApoE-ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 19: Forest Plots zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD) – Verschlechterung um ≥ 5,85 Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD

Studie CLARITY AD
SUEs unstratifiziert



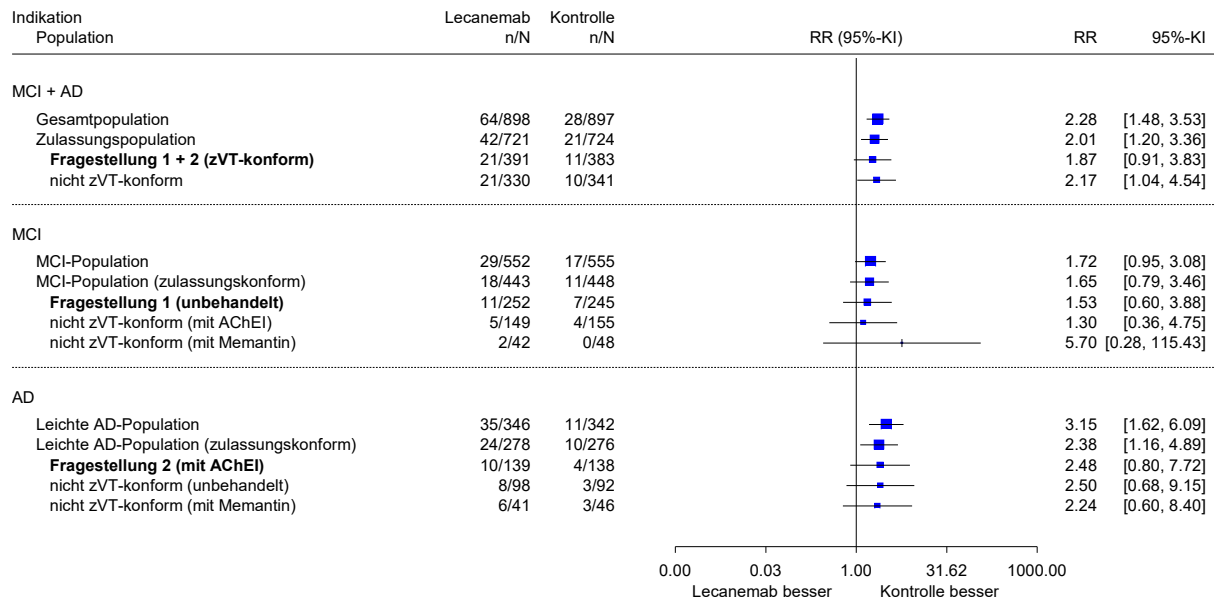
Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation.

Eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch). Die Ergebnisse zu den Ereigniszahlen (n/N) für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

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

Abbildung 20: Forest Plots zum Endpunkt SUEs in der Studie CLARITY AD

Studie CLARITY AD
Abbruch wegen UEs unstratifiziert



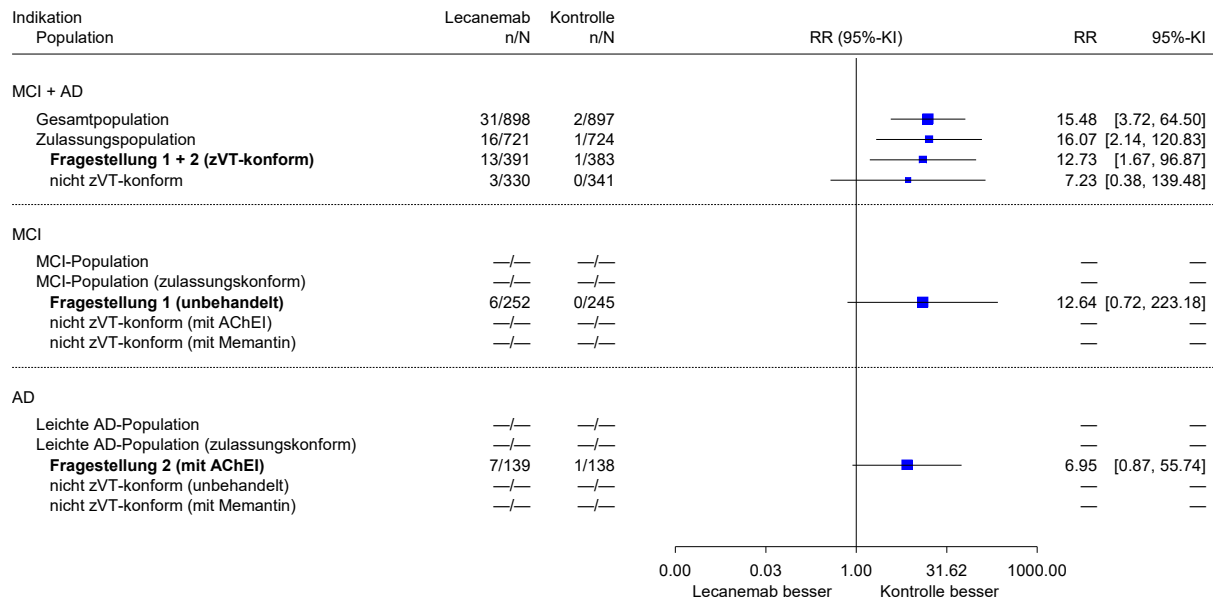
Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation.

Eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch). Die Ergebnisse zu den Ereigniszahlen (n/N) für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

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

Abbildung 21: Forest Plots zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie CLARITY AD

Studie CLARITY AD
Symptomatische ARIA unstratifiziert



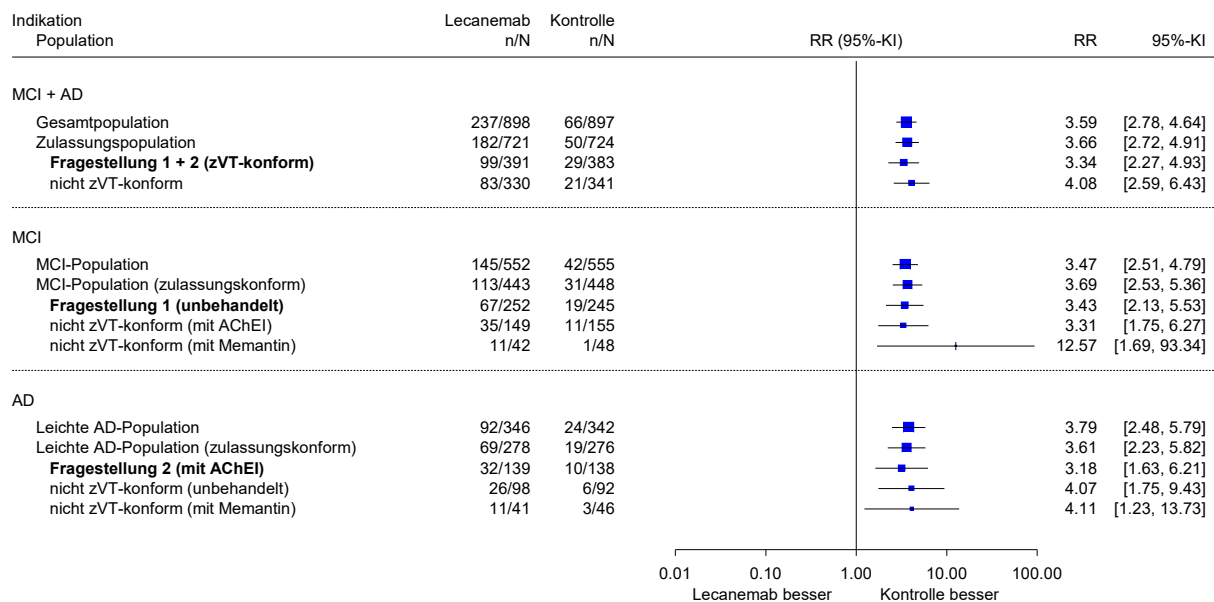
Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation.

Eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch). Die Ergebnisse zu den Ereigniszahlen (n/N) für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; AD: leichte Alzheimer-Demenz; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; MCI: leichte kognitive Störung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 22: Forest Plots zum Endpunkt symptomatische ARIA-Ereignisse in der Studie CLARITY AD

Studie CLARITY AD
Reaktionen Infusion unstratifiziert



Die Begriffe Zulassungspopulation und zulassungskonform beziehen sich auf die Zulassung von Lecanemab. Der Begriff unbehandelt bezieht sich auf die Begleitmedikation.

Eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch). Die Ergebnisse zu den Ereigniszahlen (n/N) für „Fragestellung 1 + 2 (zVT-konform)“ und „nicht zVT-konform“ (1. Block) basieren auf eigenen Berechnungen.

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

Abbildung 23: Forest Plots zum Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UE) in der Studie CLARITY AD

Anhang D Ergänzende detaillierte Darstellung von Ergebnissen zu ARIA für Fragestellung 1 und 2

Tabelle 25: Ergebnisse (symptomatische ARIA-Ereignisse, dichotom, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI (Fragestellung 1 und Fragestellung 2)

Studie Patientenpopulation Endpunktkategorie Endpunkt	Lecanemab ± AChEI		Placebo ± AChEI		Lecanemab ± AChEI vs. Placebo ± AChEI
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CLARITY AD					
Fragestellung 1					
Nebenwirkungen					
symptomatische ARIA	252	6 (2,4)	245	0 (0)	12,64 [0,72; 223,18]; 0,016
symptomatische ARIA-E	252	4 (1,6)	245	0 (0)	8,75 [0,47; 161,68]; 0,0499
symptomatische ARIA-H	252	2 (0,8)	245	0 (0)	4,86 [0,24; 100,75]; 0,211
schwerwiegende ARIA	252	1 (0,4)	245	0 (0)	2,92 [0,12; 71,26]; 0,515
schwerwiegende ARIA-E	252	1 (0,4)	245	0 (0)	2,92 [0,12; 71,26]; 0,515
schwerwiegende ARIA-H	252	0 (0)	245	0 (0)	n. b.
asymptomatische schwerwiegende ARIA	252	0 (0)	245	1 (0,4)	0,32 [0,01; 7,92]; 0,368
Fragestellung 2					
Nebenwirkungen					
symptomatische ARIA	139	7 (5,0)	138	1 (0,7)	6,95 [0,87; 55,74]; 0,034
symptomatische ARIA-E	139	5 (3,6)	138	0 (0)	10,92 [0,61; 195,64]; 0,025
symptomatische ARIA-H	139	3 (2,2)	138	1 (0,7)	2,98 [0,31; 28,28]; 0,408
schwerwiegende ARIA	139	2 (1,4)	138	0 (0)	4,96 [0,24; 102,47]; 0,211
schwerwiegende ARIA-E	139	1 (0,7)	138	0 (0)	2,98 [0,12; 72,49]; 0,529
schwerwiegende ARIA-H	139	2 (1,4)	138	0 (0)	4,96 [0,24; 102,47]; 0,211
asymptomatische schwerwiegende ARIA	139	0 (0)	138	0 (0)	n. b.
a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]) AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie – Ödem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie – Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs die Ereignisanteile der SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

E.1 Fragestellung 1

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lecanemab N = 252	Placebo N = 245
CLARITY AD		
Gesamtrate UEs	226 (89,7)	208 (84,9)
Cardiac disorders	23 (9,1)	20 (8,2)
Ear and labyrinth disorders	12 (4,8)	8 (3,3)
Eye disorders	17 (6,7)	17 (6,9)
Gastrointestinal disorders	65 (25,8)	48 (19,6)
Diarrhoea	11 (4,4)	11 (4,5)
Nausea	13 (5,2)	7 (2,9)
General disorders and administration site conditions	51 (20,2)	38 (15,5)
Fatigue	12 (4,8)	9 (3,7)
Infections and infestations	93 (36,9)	81 (33,1)
COVID-19	18 (7,1)	17 (6,9)
Nasopharyngitis	12 (4,8)	7 (2,9)
Urinary tract infection	22 (8,7)	22 (9,0)
Injury, poisoning and procedural complications	110 (43,7)	71 (29,0)

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lecanemab N = 252	Placebo N = 245
Contusion	14 (5,6)	11 (4,5)
Fall	32 (12,7)	22 (9,0)
Infusion related reaction	66 (26,2)	17 (6,9)
Investigations	31 (12,3)	22 (9,0)
Metabolism and nutrition disorders	22 (8,7)	16 (6,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	75 (29,8)	77 (31,4)
Arthralgia	24 (9,5)	25 (10,2)
Back pain	19 (7,5)	16 (6,5)
Pain in extremity	9 (3,6)	10 (4,1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	28 (11,1)	15 (6,1)
Nervous system disorders	114 (45,2)	76 (31,0)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits	28 (11,1)	14 (5,7)
Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion	28 (11,1)	3 (1,2)
Dizziness	18 (7,1)	12 (4,9)
Headache	33 (13,1)	17 (6,9)
Superficial siderosis of central nervous system	12 (4,8)	6 (2,4)
Psychiatric disorders	41 (16,3)	40 (16,3)
Anxiety	18 (7,1)	14 (5,7)
Depression	4 (1,6)	11 (4,5)
Renal and urinary disorders	23 (9,1)	12 (4,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	27 (10,7)	25 (10,2)
Cough	10 (4,0)	7 (2,9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	29 (11,5)	24 (9,8)
Vascular disorders	35 (13,9)	32 (13,1)
Hypertension	15 (6,0)	14 (5,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Nachreichung im Rahmen der Stellungnahme übernommen k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo (Fragestellung 1)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lecanemab N = 252	Placebo N = 245
CLARITY AD		
Gesamtrate SUEs	37 (14,7)	28 (11,4)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (4,4)	6 (2,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Nachreichung im Rahmen der Stellungnahme übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo
(Fragestellung 1)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lecanemab N = 252	Placebo N = 245
CLARITY AD		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	11 (4,4)	7 (2,9)
Cardiac disorders	0 (0)	1 (0,4)
Myocardial infarction	0 (0)	1 (0,4)
General disorders and administration site conditions	1 (0,4)	0 (0)
Hypothermia	1 (0,4)	0 (0)
Infections and infestations	0 (0)	2 (0,8)
COVID-19	0 (0)	1 (0,4)
Tracheobronchitis	0 (0)	1 (0,4)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (1,2)	2 (0,8)
Infusion related reaction	3 (1,2)	0 (0)
Subdural haematoma	0 (0)	2 (0,8)
Investigations	0 (0)	1 (0,4)
Hepatic enzyme increased	0 (0)	1 (0,4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0,8)	0 (0)
Breast cancer	1 (0,4)	0 (0)
Prostate cancer metastatic	1 (0,4)	0 (0)
Nervous system disorders	6 (2,4)	1 (0,4)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits	4 (1,6)	0 (0)
Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion	1 (0,4)	0 (0)
Haemorrhage intracranial	0 (0)	1 (0,4)
Superficial siderosis of central nervous system	1 (0,4)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0,4)	0 (0)
Cough	1 (0,4)	0 (0)
Vascular disorders	0 (0)	1 (0,4)
Deep vein thrombosis	0 (0)	1 (0,4)
Venous thrombosis limb	0 (0)	1 (0,4)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Nachreichung im Rahmen der Stellungnahme übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

E.2 Fragestellung 2

Tabelle 29: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lecanemab N = 139	Placebo N = 138
CLARITY AD		
Gesamtrate UEs	127 (91,4)	112 (81,2)
Cardiac disorders	13 (9,4)	5 (3,6)
Eye disorders	12 (8,6)	12 (8,7)
Gastrointestinal disorders	36 (25,9)	37 (26,8)
Diarrhoea	10 (7,2)	16 (11,6)
General disorders and administration site conditions	29 (20,9)	26 (18,8)
Infections and infestations	39 (28,1)	49 (35,5)
Urinary tract infection	5 (3,6)	17 (12,3)
Injury, poisoning and procedural complications	56 (40,3)	30 (21,7)
Fall	17 (12,2)	12 (8,7)
Infusion related reaction	32 (23,0)	10 (7,2)
Investigations	24 (17,3)	14 (10,1)
Metabolism and nutrition disorders	8 (5,8)	14 (10,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	39 (28,1)	24 (17,4)
Arthralgia	12 (8,6)	3 (2,2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	14 (10,1)	9 (6,5)
Nervous system disorders	62 (44,6)	41 (29,7)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits	14 (10,1)	2 (1,4)
Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion	14 (10,1)	2 (1,4)
Headache	14 (10,1)	10 (7,2)
Psychiatric disorders	26 (18,7)	33 (23,9)
Anxiety	7 (5,0)	10 (7,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (15,1)	14 (10,1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	27 (19,4)	22 (15,9)
Vascular disorders	16 (11,5)	12 (8,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Nachreichung im Rahmen der Stellungnahme übernommen AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 30: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lecanemab N = 139	Placebo N = 138
CLARITY AD		
Gesamtrate SUEs^a	20 (14,4)	14 (10,1)
a. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 31: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Fragestellung 2)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lecanemab N = 139	Placebo N = 138
CLARITY AD		
Gesamtrate Abbrüche wegen Ues	10 (7,2)	4 (2,9)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0,7)	0 (0)
Thrombocytopenia	1 (0,7)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	0 (0)	1 (0,7)
Death	0 (0)	1 (0,7)
Infections and infestations	1 (0,7)	0 (0)
COVID-19	1 (0,7)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (1,4)	0 (0)
Infusion related reaction	1 (0,7)	0 (0)
Subdural haematoma	1 (0,7)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0,7)	0 (0)
Metastases to liver	1 (0,7)	0 (0)
Small cell lung cancer	1 (0,7)	0 (0)
Nervous system disorders	5 (3,6)	1 (0,7)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits	1 (0,7)	1 (0,7)
Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion	2 (1,4)	0 (0)
Cerebral haemorrhage	1 (0,7)	0 (0)
Migraine	0 (0)	1 (0,7)
Motor neurone disease	1 (0,7)	0 (0)
Myasthenia gravis	1 (0,7)	0 (0)
Superficial siderosis of central nervous system	1 (0,7)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,7)	1 (0,7)
Pemphigoid	0 (0)	1 (0,7)
Urticaria	1 (0,7)	0 (0)
Vascular disorders	0 (0)	1 (0,7)
Hypertension	0 (0)	1 (0,7)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Nachreichung im Rahmen der Stellungnahme übernommen		
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		