

Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit)

Addendum zum Projekt A25-134
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-29

Version: 1.0

Stand: 27.03.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2215

DOI: 10.60584/A26-29

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) – Addendum zum Projekt A25-134

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.03.2026

Interne Projektnummer

A26-29

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-29>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Addendum zum Projekt A25-134 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-29>.

Schlagwörter

Donanemab, Alzheimer Krankheit, Nutzenbewertung, NCT04437511

Keywords

Donanemab, Alzheimer Disease, Benefit Assessment, NCT04437511

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anja Reinartz
- Christof Dücker
- Ulrich Grouven
- Michaela Florina Kerekes
- Daniela Preukschat
- Leonie Schürmeyer
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Limitationen der Studie AACI	2
2.2 Vom pU vorgelegte Teilpopulationen.....	3
2.3 Fragestellung 1	8
2.3.1 Vorgelegte Populationen bilden nicht die Population der unbehandelten Patientinnen und Patienten mit MCI ab.....	9
2.4 Fragestellung 2	12
2.4.1 Vorgelegte Populationen bilden hinreichend sicher eine Population mit leichter Alzheimer-Demenz und AChEI-Therapie ab.....	12
2.4.2 Studiencharakteristika.....	13
2.4.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.3.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	18
2.4.3.2 Verzerrungspotenzial.....	28
2.4.3.3 Ergebnisse	30
2.4.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	38
2.4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
2.4.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	39
2.4.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	43
2.5 Zusammenfassung.....	44
3 Literatur	45
Anhang A Vergleich der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika für die nachgereichten Teilpopulationen.....	49
Anhang B Informative Grafik zum CDR-SB und seinen Domänen	51
Anhang C Subgruppeneffekte in der Studie CLARITY AD (Lecanemab).....	53
Anhang D Vergleich der Populationen aus den Studien AACI und CLARITY AD	54
Anhang E Ergänzende Darstellung zu Ergebnissen zum iADRS.....	55
E.1 Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2.....	55
E.2 Teilpopulationen mit AChEI-Therapie und CDR-SB 4,5 bis 9 Punkte	56

Anhang F	Fragestellung 2: Kaplan-Meier-Kurven	57
F.1	Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2.....	57
F.2	Teilpopulationen mit AChEI-Therapie und CDR-SB 4,5 bis 9 Punkte	61
Anhang G	Fragestellung 2: Ergebnisse zu Nebenwirkungen	65
G.1	Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2.....	66
G.2	Teilpopulationen mit AChEI-Therapie und CDR-SB 4,5 bis 9 Punkte	69

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Donanemab.....	2
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI.....	14
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI.....	17
Tabelle 4: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI.....	18
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI.....	20
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI.....	29
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-GS 1 oder 2).....	31
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortality, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-GS 1 oder 2).....	33
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-SB 4,5 bis 9).....	34
Tabelle 10: Ergebnisse (Mortality, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-SB 4,5 bis 9).....	36
Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Donanemab + AChEI vs. AChEI (Fragestellung 2).....	40
Tabelle 12: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Donanemab + AChEI im Vergleich zu AChEI.....	43
Tabelle 13: Donanemab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	44
Tabelle 14: Vergleich erkrankungsbezogener Patientencharakteristika für die nachgereichten Teilpopulationen ohne AChEI-Therapie.....	49
Tabelle 15: Vergleich erkrankungsbezogener Patientencharakteristika für die nachgereichten Teilpopulationen mit AChEI-Therapie.....	50
Tabelle 16: Anteile der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Verschlechterung im CDR-SB um 3 Punkte zu Monat 18.....	54
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-GS 1 oder 2).....	55

Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-SB 4,5 bis 9)	56
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-GS 1 oder 2	66
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-GS 1 oder 2	67
Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-GS 1 oder 2.....	67
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-SB 4,5 bis 9.....	69
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-SB 4,5 bis 9.....	70
Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-SB 4,5 bis 9	70

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Grafische Darstellung der Populationen aus der Stellungnahme des pU.	4
Abbildung 2: Teilpopulationen nach CDR-GS und CDR-SB Trennwerten sowie eine grafische Darstellung der potentiell enthaltenen Populationen mit MCI bzw. leichter Alzheimer-Demenz	8
Abbildung 3: Domänen des CDR-SB inklusive Grad der Beeinträchtigung und Punktwerte ...	51
Abbildung 4: möglicher Grad der Beeinträchtigung in den 6 Domänen bei einem CSR-GS von 0,5 bei mäßiger Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten.....	52
Abbildung 5: Forest Plots zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) – Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD (stratifizierte Auswertungen)	53
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2.....	57
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2; Sensitivitätsanalysen: Daten nach Tag 533 + 7 Tage gehen nicht ein (ergänzende Darstellung)	58
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kognition (ADAS-Cog13) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2	59
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kognition (ADAS-Cog13) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2; Sensitivitätsanalysen: Daten nach Tag 533 + 7 Tage gehen nicht ein (ergänzende Darstellung)	60
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-SB 4,5 bis 9.....	61
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-SB 4,5 bis 9; Sensitivitätsanalysen: Daten nach Tag 533 + 7 Tage gehen nicht ein (ergänzende Darstellung)	62
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kognition (ADAS-Cog13) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie CDR-SB 4,5 bis 9.....	63
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kognition (ADAS-Cog13) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-SB 4,5 bis 9; Sensitivitätsanalysen: Daten nach Tag 533 + 7 Tage gehen nicht ein (ergänzende Darstellung)	64

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitoren
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale
ADAS-Cog13	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale 13-item Version
ADCS-iADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living subscale
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ApoE ε4	Apolipoprotein E ε4
ARIA	amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung
ARIA-E	amyloidbedingte Anomalie-Oedem / Effusion bei der Bildgebung
ARIA-H	amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung
CDR	Clinical Dementia Rating
CDR-GS	Clinical Dementia Rating – Global Score
CDR-SB	Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
iADRS	Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCI	Mild cognitive Impairment (leichte kognitive Störung)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMST	Mini-Mental-Status-Test
mSAF	modified Safety Analysis Set
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	Systemorganklasse
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.03.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-134 (Donanemab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Stellungnahmeverfahren sowie im Nachgang zur mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Daten vor [2,3], die über die Angaben im Dossier 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:

- Bewertung (Beurteilung der Eignung und ggf. Darstellung) der Auswertungen zu den im Stellungnahmeverfahren gebildeten Teilpopulationen unter Anwendung zusätzlicher Differenzierungskriterien auf Basis des Mini-Mental-Status-Tests (MMST), des Clinical Dementia Rating – Global Scores (CDR-GS) und der Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB)
- Berücksichtigung der nachgereichten Angaben zur Dosisverteilung von Donanemab im Studienverlauf (mSAF-Gesamtpopulation)

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 Donanemab

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}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>c. Die AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden. Für die Nutzenbewertung ist eine zulassungskonforme Anwendung der eingesetzten Wirkstoffe im Rahmen einer Studie zu beachten.</p> <p>AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCI: leichte kognitive Störung (mild cognitive Impairment)</p>		

Für die Nutzenbewertung von Donanemab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 randomisierte kontrollierte Studie (RCT) AACI eingeschlossen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Nutzenbewertung A25-134 [1].

Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) in Modul 4 A allein anhand der Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) gebildeten Teilpopulationen waren nicht geeignet die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten (für eine ausführliche Begründung siehe A25-134 [1]). Mit seiner Stellungnahme legte der pU weitere Teilpopulationen vor, bei denen er zusätzlich zur Therapie verschiedene Differenzierungskriterien ansetzt. Rückfragen zu den Daten wurden vom pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung adressiert [2]. Das vorliegende Addendum umfasst die Bewertung aller nun vorliegenden Daten.

2.1 Limitationen der Studie AACI

In der Dossierbewertung A25-134 wurden folgende Limitationen beschrieben (für Details siehe A25-134):

- Studiendauer mit limitierter Aussagekraft
- Unsicherheiten hinsichtlich der Population
- Unsicherheiten hinsichtlich Intervention und Begleittherapie

Zu einer der Unsicherheiten hinsichtlich Intervention und Begleittherapie – den Abweichungen von der Gabe von Donanemab gemäß Fachinformation – legt der pU in seiner Stellungnahme Angaben zur Dosierung von Donanemab im Studienverlauf vor. In der Modul 4 A Gesamtpopulation (modified-Safety-Analysis-Set[mSAF]-Population) erhielten 92 % der Patientinnen und Patienten nach der Titrationsphase die gemäß Fachinformation vorgesehene Dosierung von 1400 mg [2,4]. Die Daten zeigen, dass im Studienverlauf bei Bedarf die Dosis größtenteils auf 0 mg reduziert wurde, was auch in der Fachinformation unter bestimmten Umständen so vorgesehen ist. Nur bei einem geringen Anteil der Modul 4 A Gesamtpopulation der Studie AACI wurde somit statt eines vollständigen Absetzens die Dosis auf 700 mg reduziert, was nicht in der Fachinformation vorgesehen ist. Daten zu den Teilpopulationen des pU aus Modul 4 A oder den Teilpopulationen aus der Stellungnahme liegen nicht vor.

Es liegen insbesondere weiterhin keine Angaben zu Dosierung, verwendeten Wirkstoffen oder Anpassungen der AChEI-Therapie vor. Zudem liegen keine Angaben zu nicht medikamentösen Therapien vor. Auch zum Umgang mit fehlender Wirksamkeit oder Progression ins nächste Stadium liegen keine Angaben vor. Für beide Fragestellungen bleiben somit (unabhängig von der Eignung der vorgelegten Daten) die Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen.

2.2 Vom pU vorgelegte Teilpopulationen

Für die Nutzenbewertung hatte der pU in Modul 4 A zunächst 2 Teilpopulationen der Studie AACI zu den 2 Fragestellungen des G-BA vorgelegt. Für die Bildung der Teilpopulationen zog der pU die ursprüngliche Analysepopulation der Studie AACI heran, schloss hiervon die homozygoten ApoE-ε4-Trägerinnen und Träger aus, die nicht Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets von Donanemab sind [4], und schloss abschließend die Patientinnen und Patienten mit Memantin-Behandlung aus. Die hieraus resultierende Modul 4 A Gesamtpopulation filterte der pU dann in eine „Teilpopulation a1“, indem er die Subpopulation der Patientinnen und Patienten ohne AChEI-Therapie zu Screening bildete. Diese Teilpopulation ohne AChEI-Therapie legte der pU für die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung vor (Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit). Zusätzlich filterte der pU die Modul 4 A Gesamtpopulation in eine „Teilpopulation a2“, indem er die Subpopulation der Patientinnen und Patienten mit AChEI-Therapie (Behandlung mit Donepezil, Rivastigmin oder Galantamin) zu Screening bildete. Die Teilpopulation mit AChEI-Therapie legt der pU für die Fragestellung 2 der Nutzenbewertung

vor. Als Begründung für die Trennung in die Teilpopulationen der 2 Fragestellungen der Nutzenbewertung allein auf Basis der Therapiesituation der Patientinnen und Patienten zu Screening (AChEI-Therapie vs. keine AChEI-Therapie) benennt der pU in Modul 4 A fließende Übergänge zwischen den Krankheitsstadien, die von vielen patientenindividuellen Faktoren abhängen, wie den persönlichen Fähigkeiten, Gewohnheiten, Lebensumständen und Kompensationsmechanismen, sowie den Angaben der Angehörigen und letztlich der Einschätzung der Ärztin oder des Arztes. In seiner Argumentation zur unzureichenden Differenzierbarkeit der Stadien der Alzheimerkrankheit hebt der pU mit Verweis auf die S3-Leitlinie vom 28.03.2025 zudem hervor, dass die alleinige Verwendung eines Messinstruments (z. B. des MMST) nicht zur Abgrenzung von MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimerkrankheit empfohlen werde. Der pU gibt in Modul 4 A zudem an, dass auch die im Rahmen einer klinischen Studie erhobenen Werte einzelner Instrumente nicht zur Differenzierung der Krankheitsstadien geeignet seien, da sie ohne Kenntnis des longitudinalen Verlaufs nur schwer interpretierbar und zusätzlich durch ggf. erfolgte Vortherapie mit Antidementiva beeinflusst seien. In der Dossierbewertung A25-134 wurde beschrieben, warum die Trennung der Studienpopulation nach Therapie (unbehandelt bzw. mit AChEI-Therapie) nicht zu einer Trennung der Studienpopulation nach Diagnose (MCI bzw. leichte Alzheimer Demenz) führt.

Mit der Stellungnahme legt der pU für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung je 3 weitere Teilpopulationen vor. Ausgehend von den in Modul 4 A vorgelegten Teilpopulationen getrennt nach AChEI-Therapie nutzt er Trennwerte in den Skalen MMST und Clinical Dementia Rating (CDR) um Populationen getrennt nach MCI und leichter Alzheimer-Demenz zu bilden (siehe Abbildung 1).

Annäherung des pU an Fragestellung 1			Annäherung des pU an Fragestellung 2		
ohne AChEI N: 284 vs. 270	ohne AChEI N: 284 vs. 270	ohne AChEI N: 284 vs. 270	mit AChEI N: 277 vs. 291	mit AChEI N: 277 vs. 291	mit AChEI N: 277 vs. 291
	ohne AChEI und CDR-GS 0,5 N: 205 vs. 187	ohne AChEI und CDR-SB 0,5 - 4,0 N: 202 vs. 186	mit AChEI und MMST 20-26 N: 249 vs. 246		
ohne AChEI und MMST 27 - 30 N: 77 vs. 53				mit AChEI und CDR-GS 1 oder 2 N: 122 vs. 110	mit AChEI und CDR-SB 4,5 - 9 N: 119 vs. 107

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MMST: Mini-Mental-Status-Test; N: Anzahl Patientinnen und Patienten

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Populationen aus der Stellungnahme des pU.

Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, ist die AChEI-Therapiesituation nicht als Indikator für eine klinische Diagnose getrennt nach MCI und leichter Alzheimer-Demenz geeignet. In der Studie AACI waren keine Einschlusskriterien für die Unterscheidung MCI und leichte Alzheimer-Demenz definiert. Die S3-Leitlinie vom 28.03.2025 sowie auch die aktuelle S3-Leitlinie empfehlen die Therapie mit AChEI ab dem Stadium der leichten Demenz und nicht bereits bei MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit [5]. Aus dem Verfahren zu Lecanemab ist jedoch bekannt, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten mit MCI off-label eine AChEI-Therapie erhalten. Zudem weist die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) daraufhin, dass für MCI und leichte Alzheimer-Demenz unterschiedliche Codierungen nach International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (ICD-10) verwendet werden [6].

Die Filterung nach Therapie ist aber insofern sinnvoll, als dass bei dem vorliegenden placebokontrollierten Studiendesign für Fragestellung 1 aufgrund der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur Patientinnen und Patienten ohne AChEI-Therapie und für Fragestellung 2 nur Patienten mit AChEI-Therapie betrachtet werden können. Um Populationen mit MCI bzw. leichter AD abzubilden, legt der pU nun eine zusätzliche Trennung nach Schwellenwerten in den Skalen MMST oder CDR vor. Eine Darstellung der erkrankungsbezogenen Patientencharakteristika für die nachgereichten Teilpopulationen findet sich in Anhang A. Die Trennung anhand einer einzelnen Skala in Kombination mit der Begleittherapie stellt jedoch nicht zwingend eine hinreichende Annäherung an die in den Fragestellungen zu betrachtenden Populationen dar. Diese Einschätzung wird in den nachfolgenden Abschnitten begründet.

Limitationen der vorgelegten Teilpopulationen

Die Charakteristika der nachgereichten Teilpopulation deuten darauf hin, dass durch die zusätzlich berücksichtigten krankheitsspezifischen Skalen der Anteil der falsch zugeordneten Patientinnen und Patienten (d. h. eine MCI-Population in Fragestellung 2 bzw. eine Population mit leichter Alzheimer-Demenz in Fragestellung 1) in den nun vorliegenden Populationen reduziert wurde (siehe Anhang A und auch Abbildung 2). Dennoch können die nun vorliegenden Populationen allenfalls eine Annäherung an die Populationen zu Fragestellung 1 bzw. Fragestellung 2 darstellen. In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie [5] lautet die Empfehlung hinsichtlich der Diagnose einer leichten kognitiven Störung, dass diese basierend auf dem klinischen Befund und dem neuropsychologischen Nachweis einer kognitiven Störung bei vollständig oder weitgehend erhaltener Alltagskompetenz und vollständiger Selbstständigkeit gestellt werden sollte. Grundsätzlich sei die leichte kognitive Störung syndromal über das Vorliegen objektiver kognitiver Beeinträchtigungen definiert, die eine Verschlechterung von einem unbeeinträchtigten Ausgangsstadium darstellen, aber nicht so stark ausgeprägt seien, dass sie die selbstständige Lebensführung beeinträchtigen. Eine Beeinträchtigung bei komplexen Alltagsfunktionen sei dabei mit der Diagnose einer leichten

kognitiven Störung vereinbar. Zur Erfassung einer „objektivierbaren kognitiven Störung“ stünden verschiedene neuropsychologische Kriterien zur Verfügung, die eine Abgrenzung zwischen einem MCI und einem kognitiven Normalbefund ermöglichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist jedoch nicht nur die Abgrenzung zum kognitiven Normalbefund, sondern auch insbesondere die Abgrenzung zur leichten Alzheimer-Demenz erforderlich, um die Fragestellungen zu adressieren. Die Diagnose einer Demenz setzt gemäß aktueller S3-Leitlinie [5] neben neuropsychologischen Tests als wesentliches Merkmal Funktionseinschränkungen bei Alltagsaktivitäten voraus, welche durch anamnestische und fremdanamnestische Informationen festgestellt werden sollen. Verschiedene Skalen werden lediglich in einer Anhangstabelle ohne spezifische Cut-off-Werte genannt.

Der pU reicht mit den Stellungnahmen nun Teilpopulationen nach, die nach AChEI-Therapie in Kombination mit Skalenwerten in MMST oder CDR (in Form von CDR-GS oder CDR-SB) gebildet wurden.

Trennung nach MMST Werten

Der MMST hat eine Skalenspannweite von 0 bis 30 Punkten. Um die Population mit MCI abzubilden verwendet der pU einen Wertebereich von 27 bis 30. Um die Population mit leichter Alzheimer Demenz abzubilden, verwendet der pU einen Wertebereich von 20 bis 26. Er nutzt dabei Trennwerte, die in der Leitlinie orientierend zur Einstufung der Schwere einer Demenz genannt werden. Dabei wird der MMST in der Leitlinie als ein vielfach verwendete Skala beschrieben, die im Zuge einer klinischen Beurteilung der kognitiven und der funktionellen Beeinträchtigung mit herangezogen werden kann [5]. Der MMST wird als Kurztest im hausärztlichen Setting beschrieben, der für die Objektivierung einer kognitiven Störung geeignet ist, jedoch nur ein orientierendes Screeningverfahren darstellt. Der MMST eignet sich somit nicht zur Differenzierung zwischen MCI und leichter Demenz. Zudem bildet der MMST ausschließlich Kognition ab und ist daher nicht geeignet, eine Trennung unter Berücksichtigung erhaltener Alltagskompetenzen zu leisten. Die Verwendung dieser Skala zur Trennung der Studienpopulation nach MCI bzw. leichter Alzheimer-Demenz wird daher als nicht sachgerecht eingeschätzt.

Trennung nach Werten im CDR-GS bzw. im CDR-SB

Der CDR wird in der Leitlinie als eines der Verfahren zu Erfassung des Demenz-Schweregrades genannt. Dem CDR im Allgemeinen und CDR-GS oder dem CDR-SB im Speziellen wird in der Leitlinie jedoch keine hervorgehobene Rolle in der Unterscheidung zwischen MCI und leichter Demenz beigemessen. Wie oben dargestellt, stehen gemäß Leitlinie zur Diagnose einer objektivierbaren kognitiven Störung verschiedene neuropsychologische Kriterien zur Verfügung, die eine Abgrenzung zwischen einem MCI und einem kognitiven Normalbefund ermöglichen. Die Diagnose der MCI setzt aber auch eine Abgrenzung von der leichten Demenz voraus und erfolgt basierend auf dem klinischen Befund und dem neuropsychologischen

Nachweis einer kognitiven Störung bei vollständig oder weitgehend erhaltener Alltagskompetenz und vollständiger Selbstständigkeit. Der CDR wird als Summenscore (CDR-GS oder CDR-SB) ausgewertet und beinhaltet die Kategorien Kognition und Alltagsaktivitäten mit jeweils 3 Domänen. Im Stellungnahmeverfahren wurde insbesondere der CDR-GS als in der Versorgung etablierte Skala im Zuge der Diagnostik beschrieben [2]. Im Algorithmus zur Bestimmung des CDR-GS hat jedoch die Domäne Gedächtnis eine besondere Bedeutung, wohingegen bei der Bestimmung des CDR-SB alle Domänen gleichermaßen gewichtet sind und dadurch die Domäne zu Alltagsaktivitäten potenziell besser berücksichtigt wird. Bei einer Trennung nach CDR Summenscores kann jedoch nicht sicher gefolgert werden, dass Patientinnen und Patienten mit weitgehend erhaltener Alltagskompetenz in die MCI-Teilpopulation aufgenommen werden, während Patientinnen und Patienten mit stärkeren Einschränkungen der Alltagskompetenz in die Teilpopulation mit leichter Demenz aufgenommen werden.

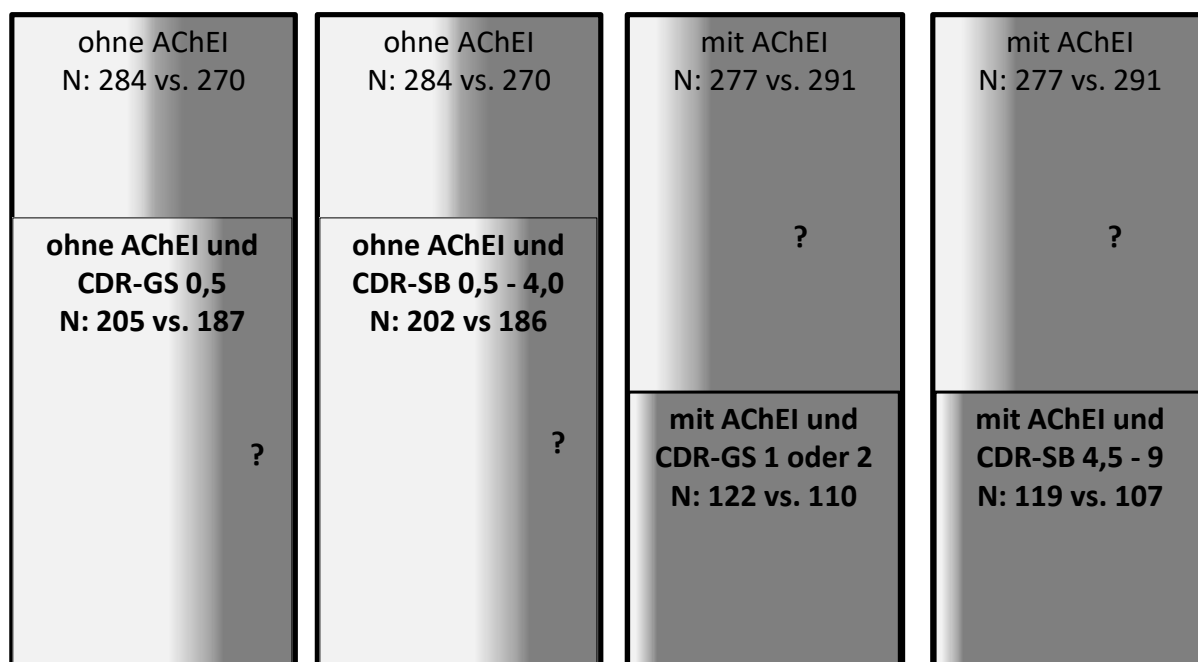
So entsprechen die vom pU verwendeten Trennwerte für den CDR-SB den Wertebereichen, die mit MCI (Werte von 0,5 bis 4,0) bzw. leichter Demenz (Werte von 4,5 bis 9,0) assoziiert werden [7,8]. Der CDR-SB wird durch Addition der Werte in den einzelnen Domänen gebildet (siehe Abbildung 3 in Anhang B). Dabei ist es möglich selbst bei fraglicher Beeinträchtigung im Alltag einen Wert von 4,5 zu erreichen. Auf der anderen Seite kann selbst bei einer mäßigen Beeinträchtigung im Alltag noch ein Wert von 4 zustande kommen.

Für den CDR-GS nutzt der pU den Wert von 0,5 um die MCI-Population abzubilden und die Wert 1 oder 2 um die Population mit leichter Alzheimer-Demenz abzubilden. Er begründet nicht, warum er beim CDR-GS auch Patienten mit einem Wert von 2 einschließt. Ein Wert von 2 wird mit einer moderaten Demenz assoziiert und auch vom pU genutzt um einen Übergang in das moderate Stadium abzubilden. Der CDR-GS wird über einen Algorithmus gebildet, bei dem die Unterdomäne Gedächtnis ein besonderes Gewicht hat [9]. Analog zu den Ausführungen oben zum CDR-SB können auch schon bei einem CDR-GS von 0,5 relevante Einschränkungen in Alltagsaktivitäten vorliegen (siehe Abbildung 4 in Anhang B). Dies wurde auch in der mündlichen Anhörung auf konkrete Nachfrage von Klinikern bestätigt, mit dem Hinweis, dass ein Summenscore keine sicheren Rückschlüsse auf die Werte in den einzelnen Domänen zulässt [10]. Zudem zeigen die Daten aus der Studie CLARITY AD, dass etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz einen CDR-GS von 0,5 hatten [11].

Abbildung 2 zeigt die vom pU gebildeten Teilpopulationen nach CDR-GS und CDR-SB Trennwerten sowie eine grafische Darstellung der Population mit leichter Alzheimer-Demenz in Fragestellung 1 bzw. bzw. der potentiell enthaltenen MCI-Population in Fragestellung 2.

Annäherung des pU an Fragestellung 1

Annäherung des pU an Fragestellung 2



MCI Population dargestellt in hellgrau

leichte AD Population dargestellt in dunkelgrau

Die „?“ zeigen bedeutende Unsicherheiten hinsichtlich Populationen an, die zum einen (Fragestellung 1) darauf zurückzuführen sind, dass (unbehandelte) Patientinnen und Patienten mit einem CDR-GS von 0,5 bzw. CDR-SB von 0,5 bis 4,0 bereits relevante Einschränkungen in Alltagskompetenzen aufweisen können und somit der Population mit leichter Alzheimer-Demenz zuzuordnen wären. Zum anderen gehen (Fragestellung 2) in den Populationen CDR-GS 1 oder 2 bzw. CDR-SB 4,5 bis 9 potenziell relevante Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz nicht ein, die trotz einem CDR-GS von 0,5 bzw. CDR-SB 0,5 bis 4,0 bereits relevante Alltagsbeschränkungen aufweisen und entsprechend der zVT mit AChEI therapiert werden. Dies wird jeweils in den Abschnitten 2.3.1 und 2.4.1 erläutert.

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; AD: Alzheimer-Demenz; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MCI: leichte kognitive Störung; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Abbildung 2: Teilpopulationen nach CDR-GS und CDR-SB Trennwerten sowie eine grafische Darstellung der potentiell enthaltenen Populationen mit MCI bzw. leichter Alzheimer-Demenz

Inwiefern die nach CDR Trennwerten gebildeten Populationen für die Fragestellungen der Nutzenbewertung herangezogen werden können, wird nachfolgend getrennt für die Fragestellungen erläutert.

2.3 Fragestellung 1

Fragestellung 1 betrachtet die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne AChEI-

Therapie zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind (siehe Tabelle 1).

2.3.1 Vorgelegte Populationen bilden nicht die Population der unbehandelten Patientinnen und Patienten mit MCI ab

Die vom pU vorgelegten Populationen sind nicht geeignet die Population zu Fragestellung 1 hinreichend sicher abzubilden. Dies wird im Folgenden erläutert.

Die Ergebnisse deuten auf einen relevanten Anteil der leichten Alzheimer-Demenz Population hin

Die mittels CDR-GS Wert 0,5 bzw. CDR-SB Wertebereich 0,5 bis 4,0 gebildeten Populationen weisen eine Überlappung von 98 % (ausgehend vom CDR-SB) bzw. 97 % (ausgehend vom CDR-GS) auf [2,3] und werden daher gemeinsam betrachtet. Um eine Einschätzung zu treffen inwiefern diese Populationen eine diagnostizierte MCI-Population abbilden können, wurden Vergleiche mit der MCI-Population der Studie CLARITY AD durchgeführt. In der Studie CLARITY AD wurden die Patienten anhand der NIA-AA Kriterien diagnostiziert [12]. Die dort beschriebene Herangehensweise mit Fokus auf die Beeinträchtigung in Alltagsaktivitäten zur Differenzierung zwischen MCI und leichter Alzheimer Demenz ist mit dem Vorgehen gemäß aktueller deutscher Leitlinie vergleichbar [5]. Zudem mussten Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter MCI für den Studieneinschluss in die CLARITY AD einen CDR-GS von 0,5 aufweisen. Patientinnen und Patienten mit der Diagnose leichte Alzheimer-Demenz mussten für einen Einschluss in die CLARITY AD eine CDR-GS von 0,5 oder 1 aufweisen. In den Patientencharakteristika zeigt sich, dass die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz einen CDR-GS von 0,5 aufwies [11]. Diese Patientinnen und Patienten werden, sofern sie keine AChEI-Therapie erhielten, gemäß dem Vorgehen des pU jedoch in der Teilpopulation zu Fragestellung 1 verortet. Durch die Vorgabe eines Wertes von 0,5 im CDR-GS ist somit nicht von einem ausreichenden Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (ohne AChEI-Therapie) in der Population zu Fragestellung 1 auszugehen. Dabei ist bedeutsam, dass in der Studie CLARITY AD ca. 1/3 der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz unbehandelt blieb und im Rahmen des Verfahrens ähnliche Anteile in der Versorgung diskutiert wurden.

Zudem weist der Vergleich der Ergebnisse der Studie AACI mit den Ergebnissen der Studie CLARITY AD darauf hin, dass ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer leichten Alzheimer-Demenz ohne AChEI-Therapie in den vom pU zu Fragestellung 1 vorgelegten Teilpopulation mit einem CDR-GS von 0,5 bzw. einem CDR-SB von 0,5 bis 4,0 enthalten ist. Beim Vergleich der Anteile an Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmen der mittels CDR-GS von 0,5 bzw. CDR-SB von 0,5 bis 4,0 gebildeten Populationen des pU gegen die Anteile bei diagnostizierter MCI Patientinnen und Patienten in der Studie CLARITY AD fällt auf, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten ohne AChEI-Therapie mit Verschlechterung im

CDR-SB zu Monat 18 (gemessen über mindestens 15 % Verschlechterung [entspricht 3 Punkten]) in den mittels CDR gebildeten Populationen des pU mit etwa 22 % deutlich höher ist als in der MCI-Population der Studie CLARITY AD, wo der Anteil bei 11,5 % lag (siehe Anhang D). Ein Anteil von 26,7 % zeigte sich hingegen in der Studienpopulation der CLARITY AD der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz ohne AChEI-Therapie. Der Anteil von über 20 % an Patientinnen und Patienten mit relevanter Verschlechterung nach 18 Monaten ohne Therapie in der Studie AACI deutet somit auf einen hohen Anteil Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Krankheit ohne AChEI-Therapie hin. Beim Vergleich der Anteile an Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung in den Vergleichsarmen über beide Fragestellungen hinweg fällt darüber hinaus auf, dass insgesamt der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung in der Studie AACI mit fast 30 % deutlich höher ist als in der Studie CLARITY AD wo er bei 19,3 % liegt. Dies spricht für einen allgemein hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz in der Studie AACI. Daher muss von einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz ohne AChEI-Therapie ausgegangen werden, der durch Zuordnung anhand der AChEI-Therapie und des CDR in die vom pU für Fragestellung 1 vorgelegten Populationen eingeht. Daten aus der Studie CLARITY AD zeigen, dass der Effektschätzer der Subpopulation der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und ohne AChEI-Therapie (relatives Risiko = 0,55) den Effektschätzer der Teilpopulation zu Fragestellung 1 (relatives Risiko = 0,85) zugunsten der Intervention verzerren kann (siehe Anhang C). Dabei war unklar, warum diese Patienten unbehandelt blieben. Angaben zu Gründen für eine Behandlung bzw. Nichtbehandlung mit AChEI liegen für die Studie AACI ebenfalls nicht vor.

Systematische Verzerrung

Der pU verweist mit der Stellungnahme darauf, dass die Ergebnisse der nachgereichten Teilpopulationen für beide Fragestellungen konsistent seien und hinsichtlich Effektrichtung und Effektstärken mit den Umsetzungen der Teilpopulationen in Modul 4 A alleine basierend auf der AChEI-Therapie in Einklang stünden [2]. Die neuen Filterungen führen zum Teil zu vergleichbaren Ergebnissen untereinander (siehe Anhang A sowie [3]) und zu den Teilpopulationen in Modul 4 A [13], insbesondere in den Teilpopulationen ohne AChEI-Therapie des pU. Dies lässt sich aber durch vergleichbare Filterung der Teilpopulationen jeweils nach AChEI-Therapie und Skalen mit Einbezug einer nicht differenzierungsrelevanten kognitiven Domäne erklären und kann somit auch dafür sprechen, dass in beiden Populationen relevante Anteile an Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer Demenz ohne AChEI-Therapie enthalten sind. Die konsistenten Ergebnisse können daher durch eine gleichgerichtete systematische Verzerrung zu Gunsten der Intervention zustande kommen. Zusätzlich ist festzuhalten, dass der CDR-GS und der CDR-SB auf demselben Ergebnisinstrument, dem CDR beruhen und damit hochkorreliert sind. In der Nachreichung

gibt der pU an, dass sich über die nach CDR getrennten Populationen eine Deckungsgleichheit von 94,2 % ergibt.

Relevanz der unbehandelten leichte Alzheimer-Demenz Population in der Fragestellung 1 Population in der vorliegenden Datensituation

Wie bereits ausgeführt, führt das Vorgehen des pU zur Bildung der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit MCI durch den Einsatz von für die Differenzierung zwischen MCI und leichter Demenz unzureichenden einzelnen Skalen in Kombination mit der Filterung nach AChEI-Therapie zu einer potenziell relevanten Verzerrung zu Gunsten der Intervention. Inwiefern dies die vorliegenden Ergebnisse beeinträchtigen kann, wurde für den zentralen Morbiditätsendpunkt, den CDR-SB, geprüft. Der pU hat Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 15\%$ sowie Responderanalysen zu Verschlechterung um $\geq 15\%$ zu Woche 76 vorgelegt. Da Sensitivitätsanalysen zu Ereigniszeitanalysen individuelle Patientendaten erfordern, wurden Tipping-Point-Analysen für die Responderanalysen durchgeführt. Dabei wurden diese in unstratifizierter Form anhand eigener Berechnungen für den Endpunkt Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB zu Woche 76 durchgeführt. Wie bereits ausgeführt, weisen die Daten der CLARITY AD darauf hin, dass eine Population mit Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz ohne AChEI-Therapie den Effekt zugunsten der Intervention verzerrt. Dies kommt insbesondere durch einen höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung im Vergleichsarm zustande (siehe Anhang C und Anhang D). Das Herausrechnen dieser Patientinnen und Patienten aus dem Placeboarm durch schrittweise Reduktion der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit synchroner schrittweiser Reduktion der Ereigniszahl führt bereits bei 8 Patientinnen und Patienten (jeweils 4 % der Patientinnen und Patienten im jeweiligen Placeboarm der Population mit CDR-GS von 0,5 bzw. CDR-SB von 0,5 bis 4,0) zu einem Verlust der statistischen Signifikanz. Angesichts des anzunehmenden hohen Anteils von Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz in der Studie und des hohen anzunehmenden Anteils von Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz in den vom pU vorgelegten Teilpopulationen sind daher keine belastbaren Aussagen zu Fragestellung 1 anhand der vorliegenden Ergebnisse möglich.

Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungsverfahren nachgereichten Daten zu 3 Populationen ohne AChEI-Therapie und zusätzlich einem MMST von 27 bis 30 oder einem CDR-GS von 0,5 oder einem CDR-SB von 0,5 bis 4,0 sind für Fragestellung 1 der Nutzenbewertung nicht geeignet. Es liegen somit keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donanemab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4 Fragestellung 2

Fragestellung 2 betrachtet die Patientenpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie zu Studienbeginn, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind (siehe Tabelle 1).

2.4.1 Vorgelegte Populationen bilden hinreichend sicher eine Population mit leichter Alzheimer-Demenz und AChEI-Therapie ab

Wie in Abschnitt 2.2 bereits ausgeführt, stellt auch die Reduktion der Population mit AChEI-Therapie auf Patientinnen und Patienten mit CDR-GS von 1 oder 2 bzw. CDR-SB von 4,5 bis 9,0 nicht zwingend eine Abbildung der Population zu Fragestellung 2 dar. Da die Populationen mit einem CDR-GS von 1 oder 2 bzw. einem CDR-SB von 4,5 bis 9,0 zu 95 % (ausgehend vom CDR-SB) bzw. 92 % (ausgehend vom CDR-GS) deckungsgleich sind [2,3], werden sie gemeinsam betrachtet.

Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz

In beiden Populationen wurde ein großer Anteil an Patientinnen und Patienten mit AChEI Therapie und anderen Werten im CDR ausgeschlossen (siehe Abbildung 1). Anhand der Angaben in Modul 4 A ist ersichtlich, dass in der Population mit AChEI-Therapie etwa 50 % einen CDR-GS von 0,5 aufwiesen. Ob diese Patientinnen und Patienten eine MCI oder eine leichte Alzheimer-Demenz hatten ist unklar (siehe Abschnitt 2.2). Aus den Daten der CLARITY AD Studie ist ersichtlich, dass ein großer Anteil von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose leichte Alzheimer-Demenz einen CDR-GS von 0,5 aufweisen kann. Diese Patientinnen und Patienten gehen in die vorliegende Population mit einem CDR-GS von 1 oder 2 bzw. mit einem CDR-SB von 4,5 bis 9,0 nicht ein obwohl sie von Fragestellung 2 umfasst sind.

Einschluss von Patientinnen und Patienten mit moderater Alzheimer-Demenz oder MCI

Wie bereits in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, legen die Daten aus der Studie AACI in der Gesamtschau mit den Daten aus der CLARITY AD nahe, dass die Population in der Studie AACI einen höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz enthielt als die Studie CLARITY AD. Darauf deuten auch die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung im Placeboarm hin (siehe Anhang D). Obwohl nicht ausgeschlossen ist, dass Patientinnen und Patienten auch ohne relevante Einschränkungen in Alltagsaktivitäten einen CDR-GS von mindestens 1 oder einen CDR-SB von mindestens 4,5 aufweisen, erscheint dies bei Betrachtung des CDR wenig plausibel (siehe Anhang B) und wurde bislang nicht zu relevanten Anteilen beobachtet [8]. Im Gegensatz zu dem Anteil von Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und einem GDR-GS von 0,5, wird der Anteil an Patientinnen und Patienten mit MCI und einem CDR-GS von mindestens 1 oder einem CDR-SB von mindestens 4,5 daher als gering eingeschätzt.

Der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einem CDR-GS von 2 um eine Population mit leichter Alzheimer-Demenz abzubilden ist nicht nachvollziehbar. Die Patientencharakteristika zeigen jedoch, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem CDR-GS von 2 sowohl in der Population mit CDR-GS von 1 oder 2 als auch in der Population mit CDR-SB von 4,5 bis 9,0 unter 10 % liegen (siehe Tabelle 2). Zudem wurden in beiden Populationen Patientinnen und Patienten mit Memantin-Therapie ausgeschlossen. Da Memantin ab einer moderaten Alzheimer-Demenz zugelassen ist, trägt dieses Vorgehen zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit moderater Alzheimer-Demenz bei.

Fazit

Die Teilpopulationen des pU zur leichten Alzheimer-Demenz gebildet anhand der AChEI-Therapie und CDR-GS von 1 oder 2 bzw. CDR-SB von 4,5 bis 9,0 stellen in der vorliegenden Datensituation hinreichend geeignete Populationen für Fragestellung 2 dar und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei ist anzumerken, dass ein potenziell großer Anteil an Patientinnen und Patienten mit AChEI-Therapie und mit leichter Alzheimer-Demenz jedoch anderen Werten im CDR, insbesondere einem CDR-GS von 0,5, in den Auswertungen nicht berücksichtigt wird.

2.4.2 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Studienbeschreibung befindet sich in der Dossierbewertung A25-134 [1].

Patientencharakteristika (spezifisch für Fragestellung 2)

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der für Fragestellung 2 betrachteten Teilpopulationen mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2 bzw. CDR-SB 4,5 bis 9 in der Studie AACI.

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Teilpopulation mit AChEI + CDR-GS 1 oder 2		Teilpopulation mit AChEI + CDR-SB 4,5 bis 9	
	Donanemab + AChEI N ^a = 122	Placebo + AChEI N ^a = 110	Donanemab + AChEI N ^a = 119	Placebo + AChEI N ^a = 107
AACI				
Alter [Jahre], MW (SD)	73 (6)	74 (6)	73 (6)	74 (6)
Geschlecht [w / m], %	66 / 34	60 / 40	68 / 32	59 / 41
Abstammung, n (%)				
weiß	108 (89)	103 (94)	105 (88)	101 (94)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
asiatisch	11 (9)	6 (5)	11 (9)	5 (5)
andere	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Zeit seit Symptombeginn [Jahre], MW (SD)	4,39 (2,33)	3,81 (1,97)	4,41 (2,31)	3,93 (2,05)
Zeit seit Diagnose der Alzheimer- Krankheit [Jahre], MW (SD)	1,74 (1,78)	1,48 (1,71)	1,80 (1,75)	1,51 (1,62)
MMST, MW (SD)	20,09 (3,43)	20,35 (3,47)	20,26 (3,41)	20,29 (3,38)
MMST Score, n (%)				
27-30	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
20-26	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CDR-SB, MW (SD)	5,95 (1,52)	5,71 (1,45)	5,72 (1,14)	5,68 (1,26)
CDR-GS, n (%)				
0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
0,5	0 (0)	0 (0)	6 (5)	6 (6)
1	112 (92)	106 (96)	109 (92)	99 (93)
2	10 (8)	4 (4)	4 (3)	2 (2)
ADAS-Cog13, MW (SD)	34,31 (8,26)	33,61 (8,05)	33,53 (7,93)	33,39 (8,08)
ApoE-ε4-Trägerstatus, n (%)				
ApoE-ε4 heterozygot	72 (59)	63 (57)	74 (62)	61 (57)
ApoE-ε4-Nichtträger	50 (41)	47 (43)	45 (38)	46 (43)
Amyloid PET-Bildgebung zu Studienbeginn [Centiloide], MW (SD)	103,49 (35,17)	97,81 (33,06)	101,82 (35,07)	97,00 (32,14)
Anzahl Mikroblutungen zu Studienbeginn, n (%)				
0	106 (87)	94 (85)	103 (87)	93 (87)
1	13 (11)	12 (11)	13 (11)	11 (10)
2	1 (< 1)	3 (3)	1 (< 1)	2 (2)
3	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
4	1 (< 1)	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Teilpopulation mit AChEI + CDR-GS 1 oder 2		Teilpopulation mit AChEI + CDR-SB 4,5 bis 9	
	Donanemab + AChEI N ^a = 122	Placebo + AChEI N ^a = 110	Donanemab + AChEI N ^a = 119	Placebo + AChEI N ^a = 107
jegliche Kontraindikation zu Studienbeginn, n (%) ^c	12 (10)	10 (9)	12 (10)	9 (8)
superfizielle Siderose oder vasogenes Ödem zu Studienbeginn, n (%)	2 (2)	3 (3)	2 (2)	2 (2)
Verwendung von Antikoagulantien zu Studienbeginn, n (%)	9 (7)	7 (6)	9 (8)	7 (7)
unkontrollierter Blutdruck zu Studienbeginn, n (%)	1 (< 1)	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%)	48 (39) ^d	27 (25) ^d	44 (37) ^e	28 (26) ^e
Studienabbruch, n (%)	46 (38) ^f	27 (25) ^f	44 (37) ^g	28 (26) ^g
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. > 4 Mikroblutungen zu Studienbeginn, Superfizielle Siderose oder vasogenes Ödem zu Studienbeginn, unkontrollierter Blutdruck zu Studienbeginn, oder Verwendung von Antikoagulantien zu Studienbeginn</p> <p>d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (11 % vs. 5 %), Patientenwunsch (15 % vs. 14 %). Darüber hinaus haben 2 (2 %) vs. 0 der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Darüber hinaus haben 59 % vs. 75 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. 5 % vs. 1 % sind im Laufe der Studie gestorben.</p> <p>e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (11 % vs. 4 %), Patientenwunsch (13 % vs. 15 %). Darüber hinaus haben 2 (2 %) vs. 0 der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Darüber hinaus haben 61 % vs. 73 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. 5 % vs. 1 % sind im Laufe der Studie gestorben.</p> <p>f. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (8 % vs. 5 %), Patientenwunsch (16 % vs. 15 %).</p> <p>g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (8 % vs. 4 %), Patientenwunsch (15 % vs. 16 %).</p> <p>AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; ADAS-Cog13: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale 13-item Version; ApoE-ε4: Apolipoprotein E-ε4; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PET: Positronenemissionstomografie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>				

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der hier betrachteten Teilpopulationen sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen.

Die Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie und einem CDR-GS von 1 oder 2 bzw. einem CDR-SB von 4,5 bis 9,0 waren im Mittel 73 bzw. 74 Jahre alt, mehrheitlich weiblich und weißer Abstammung. Der Symptombeginn lag im Mittel 3,8 bis 4,4 Jahre und der Zeitpunkt der Diagnose 1,5 bis 1,8 Jahre zurück. Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulationen wiesen zu Studienbeginn Mittelwerte im CDR-SB von 5,7 bis 6,0 auf. Sowohl in der Population mit CDR-GS von 1 oder 2 als auch in der Population mit CDR-SB von 4,5 bis 9,0 liegt der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem CDR-GS von 2 unter 10 %. Die Werte der Bewertungsskala für die Alzheimer-Krankheit ADAS-Cog13 lagen zu Studienbeginn bei einem Wert von 33 bis 34 bei einer Skalenspannweite von 0 bis 85, wobei höhere Werte eine stärkere kognitive Beeinträchtigung zeigen. Die Werte des MMST lagen zu Studienbeginn im Mittel jeweils bei 20. Zu Studienbeginn hatten 8 % bis 10 % der Patientinnen und Patienten gemäß Fachinformation Kontraindikationen gegen die Gabe von Donanemab.

Die Therapie wurde häufiger im Interventionsarm abgebrochen als im Vergleichsarm (39 % vs. 25 % bzw. 37 % vs. 26 %). Die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch im Interventionsarm waren UEs und der Patientenwunsch, der häufigste Grund für den Therapieabbruch im Vergleichsarm war Patientenwunsch. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen, brach auch die Studie ab (38 % vs. 25 % bzw. 37 % vs. 26 %).

Angaben zu Dosierung, verwendeten Wirkstoffen oder Anpassungen der AChEI-Therapie sowie zu nicht medikamentösen Therapien liegen weiterhin nicht vor. Dies wird bei der Bewertung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.3.2).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 3 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie Endpunkt	Teilpopulation mit AChEI + CDR-GS 1 oder 2		Teilpopulation mit AChEI + CDR-SB 4,5 bis 9	
	Donanemab + AChEI N = 122	Placebo + AChEI N = 110	Donanemab + AChEI N = 119	Placebo + AChEI N = 107
Behandlungsdauer [Tage]	N = 120	N = 110	N = 117	N = 107
Median [Q1; Q3]	504,0 [255,5; 507,0]	505,0 [477,0; 510,0]	505,0 [281,0; 507,0]	505,0 [397,0; 509,0]
Mittelwert (SD)	388,1 (170,8)	431,0 (150,7)	393,0 (168,4)	427,6 (151,0)
Beobachtungsdauer [Tage]				
Gesamt mortalität ^{a, b}	N = 120	N = 110	N = 117	N = 107
Median [Min; Max]	533,0 [387,0; 539,0]	534,0 [526,0; 540,0]	533,0 [394,0; 538,0]	534,0 [522,0; 540,0]
Mittelwert (SD)	453,4 (144,9)	472,4 (143,3)	454,1 (141,4)	470,1 (142,9)
Morbidität				
Kognition (ADAS-Cog13) ^c	N = 121	N = 110	N = 118	N = 107
Median [Q1; Q3]	531,0 [358,0; 538,0]	533,5 [457,0; 540,0]	532,0 [344,0; 538,0]	533,0 [449,0; 540,0]
Mittelwert (SD)	422,7 (170,4)	453,8 (165,4)	423,2 (170,1)	450,2 (166,3)
Symptomatik (CDR-SB) ^c	N = 120	N = 110	N = 117	N = 107
Median [Q1; Q3]	531,5 [351,0; 538,0]	533,0 [452,0; 540,0]	532,0 [344,0; 538,0]	533,0 [449,0; 539,0]
Mittelwert (SD)	421,8 (171,9)	451,3 (165,7)	422,3 (171,5)	446,5 (166,4)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (alle UEs) ^b	N = 120	N = 110	N = 117	N = 107
Median [Q1; Q3]	533,0 [387,0; 539,0]	534,0 [526,0; 540,0]	533,0 [394,0; 538,0]	534,0 [522,0; 540,0]
Mittelwert (SD)	453,4 (144,9)	472,4 (143,3)	454,1 (141,4)	470,1 (142,9)

a. Die Gesamt mortalität wurde als tödlich verlaufende UEs erhoben.
 b. Als UE wurde jedes Ereignis erfasst, das während der Behandlung oder innerhalb von 57 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments, jedoch vor der 1. Visite der Extensionsphase auftrat.
 c. Beobachtungsdauer ist definiert als Datum von Randomisierung bis zur letzten Begutachtung innerhalb des 76-wöchigen, randomisierten und doppelverblindeten Behandlungszeitraumes + 1.

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; ADAS-Cog13: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale 13-item Version; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter / 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

Die Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms wurden in der RCT-Phase der Studie AACI im Mittel 390 bzw. 430 Tage behandelt. Die Beobachtungsdauer für die

Endpunkte der Kategorien Morbidität war vergleichbar zwischen den betrachteten Teilpopulationen. Im Interventions- bzw. Kontrollarm betrug sie für die Endpunkte Symptomatik (CDR-SB) und Kognition (ADAS-Cog13) jeweils 420 bzw. 450 Tage. Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkung und die Gesamtmortalität wurden im Mittel für 450 bzw. 470 Tage in der RCT-Phase beobachtet.

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

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
AACI	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

2.4.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben mittels CDR-SB
 - Kognition erhoben mittels ADAS-Cog13
 - Selbstständigkeit im täglichen Leben
 - Aktivitäten des täglichen Lebens

- Verhaltensveränderungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels Quality of life in Alzheimer’s disease scale (QOL-AD, patientenberichtete Version)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - symptomatische ARIA-Ereignisse
 - Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

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

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI

Studie	Endpunkte												
	Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (CDR-SB)	Kognition (ADAS-Cog13)	Selbstständigkeit im täglichen Leben	Aktivitäten des täglichen Lebens	Verhaltensveränderungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD, patientenberichtete Version)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Symptomatische ARIA-Ereignisse ^b (UEs)	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^c (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs	
AACI	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^d	nein ^e	ja	ja	ja ^f	ja	nein ^g	
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. betrachtet werden folgende Ereignisse: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H c. operationalisiert über das PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion; die SMQ Überempfindlichkeit wird in der vorliegenden Datensituation ergänzend dargestellt d. keine geeigneten Daten vorhanden, zur Begründung siehe nachfolgenden Text e. für die relevanten Teilpopulationen hat der pU keine Daten vorgelegt f. Es liegen keine Daten zu kombinierten Auswertungen zu den betrachteten Ereignissen symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H vor zusätzlich liegen für symptomatische ARIA-H keine Daten vor. g. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog13: Alzheimer’s Disease Assessment Scale – cognitive subscale 13-item Version; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; ARIA ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie-Oedem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Hämosiderinablagerung bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutische Unternehmer; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer’s disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>													

Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung werden zur Nutzenbewertung herangezogen

Der pU legt in seinem Dossier und in den Stellungnahmen für Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung um jeweils 15 % der Skalenspannweite vor. Ergebnisse mit stetiger Auswertung legt der pU nicht vor. Aufgrund der progressiven Natur der Erkrankung sind für Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung gegenüber Auswertungen zum Studienende inhaltlich zu bevorzugen.

Die dauerhafte Verschlechterung war festgelegt als Verschlechterung um das jeweilige Responsekriterium ohne nachfolgende Verbesserung bis Studienende. Eine einmalige bzw. ggf. auch bestätigte Verschlechterung, nach der nur noch fehlende Werte auftraten, wurde ebenfalls als dauerhafte Verschlechterung gewertet. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, da es auch Verschlechterungen zur letzten Studienvsiste mit einbezieht.

Der pU legt in seiner Nachreichung zusätzliche Angaben und Sensitivitätsanalysen vor, insbesondere bez. der Beobachtungen am Ende der randomisierten Studienphase (Visite 21 entsprechend Woche 76 mit einem Visitenfenster ± 7 Tage). Er gibt dabei an, dass alle Beobachtungen, die der randomisierten Phase (bis Visite 21) zuzuordnen waren, in die Analyse eingingen. Da die Erhebungen teilweise außerhalb des geplanten Visitenfensters (Tag 533 + 7 Tage) stattfanden, legt der pU in seiner Nachreichung zusätzlich Sensitivitätsanalysen vor, die nur die Erhebungen innerhalb des Fensters zu Visite 21 berücksichtigen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit den Hauptanalysen (siehe Anhang F). Zudem legt der pU Daten vor, die zeigen, dass eine verspätete Visite 21, und somit ein verlängerter Beobachtungszeitraum, im Interventionsarm und im Vergleichsarm in etwa gleich viele Patientinnen und Patienten betraf. In der Population mit CDR-GS 1 oder 2 hatten 14 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 17 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm die Visite (und somit die Erhebung für den CDR-SB) außerplanmäßige nach dem Visitenfenster mit einem Maximum von 601 Tagen im Interventionsarm und 596 Tagen im Placeboarm [3]. In der Population mit CDR-SB 4,5 bis 9,0 sind die Daten vergleichbar [3]. Durch die nachgereichten Daten können die Ereigniszeitanalysen für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Verbleibende Unsicherheiten aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten zum Studienende werden im Verzerrungspotenzial der entsprechenden Endpunkte berücksichtigt.

Die Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung um jeweils 15 % der Skalenspannweite (inkl. Erhebungen außerhalb des geplanten Visitenfensters) werden daher in der vorliegenden Datensituation herangezogen.

Endpunkte zur Morbidität

Symptomatik

CDR-SB

Das CDR ist ein verbreitetes Instrument zur Erfassung des Schweregrads der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Die Durchführung erfolgt in Form von semistrukturierten Interviews sowohl mit einer Pflegeperson (meist die Partnerin oder der Partner der Patientin oder des Patienten) als auch mit der Patientin bzw. dem Patienten. Es handelt sich um eine komplexe Skala mit insgesamt 6 Domänen: 3 kognitive Domänen (Gedächtnis, Orientierungsvermögen, Urteilsvermögen und Problemlösung) und 3 funktionelle Domänen (Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbies, Körperpflege).

Eine Befragung der Patientin bzw. des Patienten erfolgt dabei nur zu den 3 kognitiven Domänen, während zu den 3 funktionellen Domänen ausschließlich die Pflegeperson befragt wird. Für jede der 6 Domänen wird der Grad der jeweiligen Beeinträchtigung durch die interviewende Person subjektiv auf einer Ordinalskala mit 5 Abstufungen beurteilt, denen Zahlenwerte von 0 bis 3 zugewiesen sind (0 = keine, 0,5 = fraglich, 1 = leicht, 2 = moderat, 3 = schwer) [9,14].

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

Der CDR-GS unterscheidet zwischen 5 Stadien der Krankheitsschwere, denen je ein Punktwert analog zu den Abstufungen der Domänenscores zugewiesen ist: Keine Demenz (0 Punkte), fragliche Demenz (0,5 Punkte), leichte Demenz (1 Punkt), moderate Demenz (2 Punkte) oder schwere Demenz (3 Punkte) [9,14]. Da zwischen dem jeweiligen Punktwert und dem tatsächlichen Grad der Krankheitsschwere im jeweiligen Stadium kein direkter Bezug besteht, handelt es sich um eine Ordinalskala. Der CDR-GS wird durch einen Algorithmus gebildet, bei dem u. a. die Domäne Gedächtnis stärker gewichtet wird als die anderen 5 Domänen. Dadurch ist es möglich, dass sich in mehreren Domänen Änderungen im Krankheitsverlauf ergeben, die jedoch in den Gesamtscore CDR-GS nicht einfließen [7,8].

Der CDR-SB wird gebildet, indem die 6 Domänenscores zu einem Summenscore aufaddiert werden, sodass der CDR-SB eine Skalenspannweite von 0 bis 18 aufweist, wobei ein höherer Score einer stärker ausgeprägten Symptomatik und Funktionseinschränkung entspricht. Jede der 6 Domänen geht gleichermaßen in den CDR-SB ein und jegliche Veränderung in 1 der 6 Domänen wirkt sich unmittelbar auf den CDR-SB aus [7,15,16]. Der CDR-SB weist gegenüber dem CDR-GS eine höhere Sensitivität insbesondere bei früher Alzheimer-Krankheit auf. Beispielsweise kann eine Patientin oder ein Patient mit einem CDR-GS von 0,5 im CDR-SB Werte von 0,5 bis 5 aufweisen [7,8,16,17].

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

Der pU legt für den CDR-SB Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung um den post hoc festgelegten Schwellenwert von 2,7 Punkten vor. Für den CDR-SB kann, anders als für den CDR-GS, von einer Intervallskalierung ausgegangen werden [7], sodass Responderanalysen zur Veränderung um einen Anteil der Skalenspannweite interpretierbar sind. Der Schwellenwert von 2,7 Punkten entspricht genau 15 % der Skalenspannweite. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post

hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Im CDR-SB können nur Veränderungen in Schritten von 0,5 oder ganzen Zahlen abgebildet werden. Eine Patientin oder ein Patient kann sich somit um 2,5 oder 3 Punkte verschlechtern, nicht jedoch um 2,7 Punkte. Es wird daher davon ausgegangen, dass der pU Patientinnen und Patienten ab einer Verschlechterung um mindestens 3 Punkte als Responder gewertet hat. Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung zum CDR-SB entsprechen den Vorgaben des Methodenpapiers und werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

Mit seiner Stellungnahme legt der pU zusätzlich für den CDR-GS Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung auf einen CDR-GS ≥ 2 vor, um damit den Übergang in das Stadium der moderaten Demenz abzubilden. Patientinnen und Patienten mit einem CDR-GS von 2 zu Studienbeginn wurden zensiert. Es ist jedoch unklar, ob der CDR-GS zur Bewertung der Krankheitsprogression ins moderate Stadium herangezogen werden kann, da wie bereits beschrieben die Diagnose komplexer ist und derzeit nicht über ein einzelnes Instrument abgebildet werden kann. Es erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoller die Diagnose der Ärztinnen und Ärzte im Studienverlauf erneut abzufragen und so den Progress in ein späteres Krankheitsstadium zu beurteilen. Die Ereigniszeitanalyse zur dauerhaften Verschlechterung auf einen CDR-GS ≥ 2 wird in der vorliegenden Datensituation dennoch ergänzend dargestellt und kann die Interpretation der Ergebnisse zur dauerhaften Verschlechterung im CDR-SB unterstützen.

Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS)

Der iADRS wurde entwickelt, um Behandlungseffekte und Krankheitsprogression bei früher Alzheimerkrankheit (MCI oder leichte Demenz) zu erfassen [19,20]. Es handelt sich nicht um ein eigenständiges Instrument, sondern um eine Kompositskala, die aus den oben beschriebenen Instrumenten ADAS-Cog13 und ADCS-iADL zusammengesetzt ist [19,20]. Beide Instrumente gehen vollständig in den iADRS ein, sodass sich für den iADRS eine Skalenspannweite bei Nutzung des ADAS-Cog13 von 0 bis 144 ergibt, wobei ein niedrigerer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung entspricht. Die Entwicklung erfolgte dabei ohne jegliche Patienteneinbindung.

Da in die iADRS sowohl Kognition als auch Funktion einfließen, bildet sie die Symptomatik im Anwendungsgebiet ähnlich zum CDR ab. In dem Zuge ist anzumerken, dass in der Studie AACI etwa 8 Monate nach Studienstart die Primäranalyse von CDR-SB zu iADRS geändert wurde. Als ein Grund dafür wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung angegeben, dass der pU das Instrument selbst entwickelt habe und es aus historischen Gründen bevorzuge [10]. Für die Nutzenbewertung ist jedoch vielmehr relevant, dass die Komponente ADCS-iADL in der vorliegenden Datensituation nicht als hinreichend sicher interpretierbar angesehen wird (siehe Textabschnitt weiter unten). Mit dem CDR-SB liegen Auswertungen eines etablierten und validierten Instruments zur Erfassung der Symptomatik vor. In der vorliegenden

Datensituation wird die iADRS daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, jedoch ergänzend dargestellt (siehe Anhang E).

Kognition

ADAS-Cog13

Der Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-Cog) ist ein Funktionstest, der ursprünglich zur Bewertung des Schweregrads kognitiver Beeinträchtigung bei Alzheimer-Demenz entwickelt wurde und der in diesem Anwendungsgebiet weit verbreitet ist. Er umfasst in der entsprechenden Ursprungsversion 11 Items (ADAS-Cog11) [21,22]. Durch spätere Untersuchungen wurden weitere Items identifiziert, welche u. a. die Änderungssensitivität in frühen Stadien der Erkrankung verbessern sollen [21,23]. Der ADAS-Cog13 umfasst neben den ursprünglichen 11 Items auch 2 dieser zusätzlichen Items: Delayed Word Recall (zeitlich verzögertes Erinnern von Wörtern) und Number Cancellation (Durchstreichen bestimmter Ziffern aus Zahlenreihen). Die Erhebung erfolgt in Form eines Interviews mit der Patientin oder dem Patienten. Die Items umfassen sowohl Aufgaben, die durch die Patientin oder den Patienten selbst durchzuführen sind (beispielsweise zur zeitlichen und räumlichen Orientierung), als auch subjektive Bewertungen durch die interviewende Person (beispielsweise zum Sprachverständnis). Die 13 Items des ADAS-Cog13 werden jeweils auf einer Skala von 0 bis 5 oder 0 bis 10 beurteilt [24]. Der Wert aller Items wird zu einem Summenscore aufaddiert, sodass die Skalenspannweite des ADAS-Cog13 von 0 bis 85 reicht, wobei ein höherer Wert einer stärkeren kognitiven Beeinträchtigung entspricht.

Der pU legt für den ADAS-Cog13 Auswertungen zur Verschlechterung um den post hoc festgelegten Schwellenwert von 12,75 Punkten vor, was genau 15 % der Skalenspannweite entspricht. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung zum ADAS-Cog13 entsprechen somit den Vorgaben des Methodenpapiers und werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

MMST

Der MMST ist ein etabliertes Instrument zur Erfassung der Kognition bei Alzheimer Demenz. Ursprünglich wurde der MMST für Patientinnen und Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen entwickelt, darunter auch verschiedenen Arten von Demenz [25,26]. Der MMSE wird durch den Arzt erhoben. In der Studie des pU wurde die Standardversion des MMST mit einer Skalenspannweite von 0-30 eingesetzt. Niedrigere Werte zeigen dabei eine größere Beeinträchtigung an.

Der MMST ist als validiertes Instrument zur Erfassung der Kognition bei Alzheimer Demenz zu betrachten [25]. Das Instrument kann für die Bewertung in der vorliegenden Indikation herangezogen werden, jedoch sollten nach Möglichkeit auch die Ergebnisse anderer Instrumente in die Bewertung einfließen. Mit dem ADAS-Cog13 liegt ein etabliertes und umfassenderes Instrument zur Erfassung der Kognition vor. Der Endpunkt Kognition wird daher anhand der Auswertungen des ADAS-Cog13 bewertet. Der MMST wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

Selbstständigkeit im täglichen Leben und Aktivitäten des täglichen Lebens

Selbstständigkeit im täglichen Leben

Wie in der Dossierbewertung A25-111 [27] ausführlich beschrieben ist der Endpunkt Selbstständigkeit im täglichen Leben grundsätzlich patientenrelevant und von besonderer Bedeutung bei Demenzerkrankungen. Mögliche Operationalisierungen dieses Endpunkts wurden ebenfalls in A25-111 diskutiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt keine geeignete Operationalisierung zur Erfassung dieses Endpunkts vor.

Aktivitäten des täglichen Lebens (ADCS-iADL)

Das Alzheimer's Disease Cooperative Study Instrumental Activities of Daily Living Inventory (ADCS-iADL) ist ein Instrument zur Erfassung der Beeinträchtigung von instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit mittels Fremdeinschätzung [28]. Es wurde aus dem ursprünglichen ADCS-ADL [29] abgeleitet, welches zur Erfassung der Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz entwickelt wurde. Gemäß Angaben des pU wurde der ADCS-ADL in Gänze erhoben, jedoch nur die Items, die die instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens adressieren, ausgewertet [28]. Die Erhebung erfolgt in Form eines Interviews mit einer Person, die üblicherweise mit der Patientin oder dem Patienten zusammenlebt oder regelmäßig Zeit mit ihr verbringt (beispielsweise die Partnerin oder der Partner der Patientin oder des Patienten); es erfolgt keine patientenberichtete Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens [28,29].

Der Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens als mögliche Operationalisierung für Selbstständigkeit im täglichen Leben ist patientenrelevant. Das ADCS-iADL kann zur Erhebung der Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patientinnen und Patienten mit MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit betrachtet werden, ist jedoch nur in Verbindung mit dem kompletten Fragebogen (ADCS-ADL) sowie den nicht berücksichtigten Items (basic ADL) vollständig interpretierbar. Daher wird der ADCS-iADL nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Darüber hinaus wird das ADCS-iADL ausschließlich durch Fremdeinschätzung erhoben, obwohl davon auszugehen ist, dass Patientinnen und Patienten mit MCI oder leichter Demenz überwiegend noch in der Lage sind, Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens selbst zu beurteilen. Zudem geht aus den vorgelegten

Quellen nicht hervor, dass das ADCS-iADL neben Patientinnen und Patienten mit MCI auch für Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit konzipiert ist. Die Auswertungen werden daher in der vorliegenden Datensituation nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig davon zeigt sich weder in der Population mit CDR-GS von 1 oder 2 noch in der Population mit CDR-SB von 4,5 bis 9,0 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Verhaltensveränderungen

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung treten psychische und Verhaltenssymptome bei der überwiegenden Zahl der Betroffenen auf [5]. Hierzu zählen z. B. Depression, Angst und Apathie, aber auch Aggressivität, psychotische Symptome, enthemmtes Verhalten oder Schlafstörungen. Diese sind zum einen Folge der Erkrankung, die zu Beeinträchtigungen der zeitlich-örtlichen Orientierung, der Kommunikationsfähigkeit, der autobiografischen Identität und von Persönlichkeitsmerkmalen führt. Zum anderen können sie Ausdruck der hohen emotionalen Belastungen durch die Diagnose, der zunehmenden Beeinträchtigungen und der daraus resultierenden sozialen Isolation sein [5,30]. Der Endpunkt Verhaltensveränderungen ist daher grundsätzlich patientenrelevant [30,31].

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)

Der QOL-AD ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung. Das Instrument erfasst mit insgesamt 13 Items die gesundheitsbezogene Lebensqualität separat durch Selbst- und Fremdeinschätzung. Die Selbsteinschätzung durch die Patientin bzw. den Patienten erfolgt in Form eines strukturierten Interviews auf Grundlage eines Fragenkatalogs zu den 13 Items mit Instruktionen für die interviewende Person. Die Fremdeinschätzung erfolgt durch eine Angehörige oder einen Angehörigen oder eine andere Pflegeperson in Form eines Fragebogens mit den gleichen 13 Items. Die 13 Items des QOL-AD werden jeweils auf einer Skala von 1 bis 4 beurteilt (1 = schlecht, 2 = einigermaßen, 3 = gut, 4 = ausgezeichnet). Der Score aller 13 Items wird zu einem Summenscore aufaddiert, sodass die Skalenspannweite von 13 bis 52 reicht, wobei ein höherer Score einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht [32,33].

In der Validierungsstudie zur Entwicklung des QOL-AD wurde nicht zwischen MCI und Demenz unterschieden. In die Studie wurden Personen mit leichter kognitiver Einschränkung aufgrund von Alzheimer-Krankheit (mittlerer MMST-Score 22, Spanne 18 bis 28) eingeschlossen [33]. Daher wird davon ausgegangen, dass der QOL-AD zur Erfassung der Lebensqualität von Personen mit initialer MCI ebenso wie mit initialer leichter Demenz grundsätzlich geeignet ist.

Der pU legt für den QOL-AD Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung um den post hoc festgelegten Schwellenwert von 5,85 Punkten vor, was genau 15 % der Skalenspannweite entspricht. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Die vom pU vorgelegten AD Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung zum QOL-AD entsprechen somit den Vorgaben des Methodenpapiers und werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

Für die relevanten Teilpopulationen legt der pU jedoch keine Auswertungen zum QOL-AD vor, sodass keine Daten zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Fragestellung 2 vorliegen.

Nebenwirkungen

Symptomatische ARIA-Ereignisse

Als ARIA werden radiologisch feststellbare Veränderungen in der zerebralen Bildgebung zusammengefasst, die bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit unter Therapie mit Amyloid-senkenden Therapien auftreten [34,35]. ARIA treten in der Regel zu einem frühen Behandlungszeitpunkt auf und verlaufen üblicherweise asymptomatisch [35]. Dennoch können sie mit typischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sehstörungen, Übelkeit und Gangstörungen assoziiert sein und in seltenen Fällen als schwerwiegende und lebensbedrohliche Ereignisse, einschließlich Krampfanfall und Status epilepticus, auftreten [34-36]. ARIA und auch die gegebenenfalls assoziierten Symptome klingen üblicherweise im Laufe von Wochen bis Monaten nach Unterbrechung der Therapie ab [34,36]. Sofern die Behandlung fortgesetzt wird, können ARIA erneut auftreten [36].

ARIA werden unterschieden in ARIA-E und ARIA-H [34-36]. ARIA-E sind dabei gekennzeichnet durch Parenchymödeme, während ARIA-H durch zerebrale Mikro- und / oder Makroblutungen, superfizielle Siderose und sulcale oder leptomeningeale Ablagerungen von Hämosiderin charakterisiert sind [34-36]. ARIA-E und ARIA-H können unabhängig voneinander oder zusammen auftreten. 50 % der Patientinnen und Patienten entwickeln vor oder nach dem Auftreten von ARIA-E auch ARIA-H [34]. Bei milden asymptomatischen ARIA kann die Behandlung fortgesetzt werden [4,34]. Bei symptomatischen und radiologisch moderat bis

schweren ARIA-E bzw. symptomatischen und radiologisch moderaten ARIA-H ist die Behandlung zu unterbrechen und eine Wiederaufnahme nach Abklingen der Symptome sorgfältig abzuwägen. Wenn radiologisch schwere ARIA-H und symptomatisch schwerwiegende ARIA-E und ARIA-H auftreten, ist gemäß Fachinformation die Behandlung dauerhaft abubrechen.

Die symptomatischen ARIA-E und ARIA-H sind aufgrund der assoziierten Symptome direkt patientenrelevant. Ebenso werden schwerwiegende ARIA-E und ARIA-H als patientenrelevant eingestuft.

Zusammenfassend werden symptomatische ARIA-Ereignisse als patientenrelevant eingestuft und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Es werden folgende Ereignisse betrachtet: symptomatische ARIA-E und ARIA-H sowie schwerwiegende ARIA-E und ARIA-H. Dabei sind zusätzlich auch kombinierte Auswertungen der betrachteten Ereignisse notwendig. Für die relevanten Teilpopulationen liegen für diese kombinierten Auswertungen jedoch keine Ergebnisse vor. Ebenso liegen keine Daten für symptomatische ARIA-H vor.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UEs)

In der Studie AACI wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion im Rahmen der UE-Erfassung als bevorzugten Begriff (PT) erhoben. Gemäß Angaben im Studienprotokoll wurden aufgetretene Ereignisse als Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion dokumentiert, die während der Infusion oder bis zu 24 Stunden nach dem Ende der Infusion aufgetreten waren.

Darüber hinaus betrachtet der pU Überempfindlichkeit über eine standardisierte MedDRA-Abfrage (SMQ) als UE von speziellem Interesse. Diese betrachtet dabei Ereignisse, die nicht nur mit einer Infusion, sondern auch mit Überempfindlichkeit generell und allergischen Reaktionen unabhängig von der Infusion zusammenhängen können. In der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass in den Endpunkt Überempfindlichkeit hauptsächlich Ereignisse aus der PT Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion einfließen (siehe dazu auch Tabelle 8 und Tabelle 10). Daher bildet das PT Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion den interessierenden Endpunkt besser ab und wird zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Auswertung über das SMQ Überempfindlichkeit nach MedDRA wird ergänzend dargestellt.

2.4.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial für die Studie AACI auf Endpunktebene.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität ^a	Symptomatik (CDR-SB)	Kognition (ADAS-Cog13)	Selbstständigkeit im täglichen Leben	Aktivitäten des täglichen Lebens	Verhaltensveränderungen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD, patientenberichtete Version)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Symptomatische ARIA-Ereignisse ^b (UEs)	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^c (PT, UEs)	Weitere spezifische UEs
AACI	N	N	H ^d	H ^d	– ^e	– ^e	– ^e	– ^f	N	N ^g	N ^h	N	–
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. betrachtet werden folgende Ereignisse: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H c. operationalisiert über das PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion; die SMQ Überempfindlichkeit wird in der vorliegenden Datensituation ergänzend dargestellt d. hoher Anteil unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen e. keine geeigneten Daten vorhanden f. für die relevanten Teilpopulationen hat der pU keine Daten vorgelegt g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen. h. für symptomatische ARIA-H liegen keine Daten vor, zusätzlich liegen keine Daten zu den Patientinnen und Patienten mit Ereignis für symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H in Form eines kombinierten Endpunkts vor</p> <p>AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog13: Alzheimer’s Disease Assessment Scale – cognitive subscale 13-item Version; ARIA: amyloidbedingte Anaomalie bei der Bildgebung; ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie-Oedem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Hämosiderinablagerung bei der Bildgebung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutische Unternehmer; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer’s disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>													

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs, symptomatische ARIA-Ereignisse und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wird als niedrig eingeschätzt.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik und Kognition wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen aufgrund von Studienabbrüchen als hoch eingeschätzt. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität hat der pU für die betrachteten Teilpopulationen mit

der Stellungnahme keine Daten vorgelegt, daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotentials.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Berücksichtigung weiterer Aspekte zur Aussagesicherheit

In der Dossierbewertung A25-134 wurden Limitationen beschrieben, die der pU nur teilweise mit nachgereichten Daten adressiert (siehe Abschnitt 2.1). Insbesondere fehlende Angaben zur Dosierung und Anpassung der AChEI-Therapie, fehlende Vorgaben zum Umgang mit fehlender Wirksamkeit oder Progression ins nächste Stadium sowie fehlende Angaben zu nicht medikamentösen Therapien führen zu einer reduzierten Aussagesicherheit. Hinzu kommt in den vorliegenden Populationen noch eine Unsicherheit aufgrund von jeweils kleinen Anteilen von Patientinnen und Patienten mit einer nicht gemäß Fachinformation erfolgten Dosierung von Donanemab von 700 mg, Patientinnen und Patienten, die sich zu Studienbeginn möglicherweise noch im Stadium der MCI oder bereits im Stadium der moderaten Demenz befanden sowie Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen. Jede dieser Gruppe wird für sich genommen als nicht groß genug angesehen, um zu einer relevanten Verzerrung zu führen. Es ist jedoch unklar inwiefern diese Gruppen dieselben oder distinkte Patientinnen und Patienten enthalten und wie groß der Anteil an Patientinnen und Patienten mit möglicherweise verzerrenden Charakteristika insgesamt ist.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

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

2.4.3.3 Ergebnisse

Tabelle 7, Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI für die hier betrachteten Teilpopulationen zusammen. Die Daten aus der Stellungnahme des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang F und die Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang G dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-GS 1 oder 2) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Donanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AACI					
Morbidity					
Symptomatik (CDR-SB – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^{b, c})	122	77,3 [77,00; n. b.] 36 (29,5)	110	77,0 [75,71; n. b.] 45 (40,9)	0,80 [0,51; 1,25]; 0,320
<i>Symptomatik (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung auf den CDR-GS ≥ 2^b, ergänzende Darstellung)</i>	122	82,9 [76,29; n. b.] 34 (27,9)	110	79,0 [77,00; n. b.] 35 (31,8)	1,03 [0,64; 1,66]; 0,910
Kognition (ADAS-Cog13 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^{b, d})	122	n. e. [78,14; n. b.] 20 (16,4)	110	79,9 [76,71; n. b.] 33 (30,0)	0,60 [0,34; 1,06]; 0,079
<i>MMST^{b, e} (ergänzende Darstellung)</i>	122	76,9 [76,57; n. b.] 36 (29,5)	110	77,4 [75,86; 79,43] 43 (39,1)	0,89 [0,57; 1,39]; 0,609
zu Selbstständigkeit im täglichen Leben, Aktivitäten des täglichen Lebens und Verhaltensveränderungen liegen keine geeigneten Daten vor					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
QOL-AD – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^{b, f}	keine Daten vorgelegt				
<p>a. stratifiziertes Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung, Alter, Wert zu Studienbeginn und Verwendung von AChEI zu Studienbeginn als festen Effekten und der Tau-Kategorie zu Studienbeginn als Stratifizierungsfaktor</p> <p>b. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als der erste Zeitpunkt, an dem das jeweilige Response-Kriterium ohne nachfolgende Verbesserung bis Studienende erfüllt war oder nach einer ersten (bzw. ggf. auch bestätigten) Verschlechterung nur noch fehlende Werte auftraten.</p> <p>c. Eine Zunahme des Scores um ≥ 2,7 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18).</p> <p>d. Eine Zunahme um ≥ 12,75 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 85).</p> <p>e. Eine Abnahme um ≥ 4,50 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 30).</p> <p>f. Eine Abnahme um ≥ 5,85 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 13 bis 52).</p>					

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-GS 1 oder 2) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Donanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog13: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale 13-item Version; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMST: Mini-Mental-Status-Test; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
 Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-GS 1 oder 2)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Donanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AACI					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b	120	6 (5,0)	110	1 (0,9)	5,50 [0,67; 44,96]; 0,122
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	120	107 (89,2)	110	90 (81,8)	
SUEs	120	27 (22,5)	110	17 (15,5)	1,46 [0,84; 2,52]; 0,184
Abbruch wegen UEs	120	20 (16,7)	110	6 (5,5)	3,06 [1,27; 7,33]; 0,011
symptomatische ARIA-Ereignisse	keine Daten vorgelegt				
symptomatische ARIA-Ereignisse ^c					
symptomatische ARIA-E	120	4 (3,3)		0 (0)	8,26 [0,45; > 100]; 0,123
symptomatische ARIA-H				k. A.	
schwerwiegende ARIA-E	120	0 (0)	110	0 (0)	–
schwerwiegende ARIA-H	120	1 (0,8)	110	0 (0)	2,75 [0,11; 66,86]; > 0,999
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^d (PT, UEs)	120	7 (5,8)	110	0 (0)	13,76 [0,80; > 100]; 0,015
<i>Überempfindlichkeit (SMQ eng, UEs; ergänzende Darstellung)</i>	120	12 (10,0)	110	3 (2,7)	3,67 [1,06; 12,65]; 0,032
a. unstratifizierter Mantel-Haenszel-Ansatz, 95 %-KI basierend auf Wald, p-Wert basierend auf exaktem Test nach Fisher b. Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. betrachtet werden kombinierte Auswertungen zu folgenden Ereignissen: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H d. operationalisiert über das PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion; die SMQ Überempfindlichkeit wird in der vorliegenden Datensituation ergänzend dargestellt (siehe dazu auch Abschnitt 2.4.3.1)					
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie-Oedem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-SB 4,5 bis 9) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Donanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AACI					
Morbidity					
Symptomatik (CDR-SB – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^{b, c})	119	79,0 [77,00; n. b.] 33 (27,7)	107	77,0 [75,71; n. b.] 42 (39,3)	0,75 [0,47; 1,19]; 0,218
<i>Symptomatik (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung auf den CDR-GS $\geq 2^b$, ergänzende Darstellung)</i>	119	82,9 [76,57; n. b.] 32 (26,9)	107	79,0 [76,71; n. b.] 33 (30,8)	0,93 [0,57; 1,52]; 0,764
Kognition (ADAS-Cog13 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^{b, d})	119	n. e. [78,14; n. b.] 19 (16,0)	107	n. e. [76,71; n. b.] 30 (28,0)	0,56 [0,31; 0,9997]; 0,0499
<i>MMST^{b, e} (ergänzende Darstellung)</i>	119	77,0 [76,57; n. b.] 32 (26,9)	107	77,1 [75,86; 79,43] 42 (39,3)	0,79 [0,50; 1,26]; 0,323
zu Selbstständigkeit im täglichen Leben, Aktivitäten des täglichen Lebens und Verhaltensveränderungen liegen keine geeigneten Daten vor					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
QOL-AD – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ^{b, f}	keine Daten vorgelegt				
<p>a. stratifiziertes Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung, Alter, Wert zu Studienbeginn und Verwendung von AChEI zu Studienbeginn als festen Effekten und der Tau-Kategorie zu Studienbeginn als Stratifizierungsfaktor</p> <p>b. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als der erste Zeitpunkt, an dem das jeweilige Response-Kriterium ohne nachfolgende Verbesserung bis Studienende erfüllt war oder nach einer ersten (bzw. ggf. auch bestätigten) Verschlechterung nur noch fehlende Werte auftraten.</p> <p>c. Eine Zunahme des Scores um $\geq 2,7$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18).</p> <p>d. Eine Zunahme um $\geq 12,75$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 85).</p> <p>e. Eine Abnahme um $\geq 4,50$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 30).</p> <p>f. 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).</p>					

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-SB 4,5 bis 9) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Donanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog13: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale 13-item Version; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MMST: Mini-Mental-Status-Test; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N:Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
 Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-SB 4,5 bis 9)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Donanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
AACI					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b	117	6 (5,1)	107	1 (0,9)	5,49 [0,67; 44,84]; 0,122
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	117	105 (89,7)	107	84 (78,5)	–
SUEs	117	25 (21,4)	107	16 (15,0)	1,43 [0,81; 2,53]; 0,231
Abbruch wegen UEs	117	19 (16,2)	107	5 (4,7)	3,48 [1,34; 8,98]; 0,008
symptomatische ARIA-Ereignisse	keine Daten vorgelegt				
symptomatische ARIA-Ereignisse ^c	keine Daten vorgelegt				
symptomatische ARIA-E	117	5 (4,3)	107	0 (0,0)	10,07 [0,56; > 100]; 0,061
symptomatische ARIA-H	k. A.				
schwerwiegende ARIA-E	117	1 (0,9)	107	0 (0,0)	2,75 [0,11; 66,69]; > 0,999
schwerwiegende ARIA-H	117	1 (0,9)	107	0 (0,0)	2,75 [0,11; 66,69]; > 0,999
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^d (PT, UEs)	117	8 (6,8)	107	0 (0,0)	15,56 [0,91; > 100]; 0,007
<i>Überempfindlichkeit (SMQ eng, UEs; ergänzende Darstellung)</i>	117	12 (10,3)	107	4 (3,7)	2,74 [0,91; 8,25]; 0,071
a. unstratifizierter Mantel-Haenszel-Ansatz, 95 %-KI basierend auf Wald, p-Wert basierend auf exaktem Test nach Fisher b. Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. betrachtet werden kombinierte Auswertungen zu folgenden Ereignissen: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H d. operationalisiert über das PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion; die SMQ Überempfindlichkeit wird in der vorliegenden Datensituation ergänzend dargestellt (siehe dazu auch Abschnitt 2.4.3.1)					
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie-Oedem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

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 2.4.3.2 des vorliegenden Addendums).

Mortalität

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

Kognition (ADAS-Cog13)

Für den Endpunkt Kognition, erhoben mittels ADAS-Cog13, zeigt sich für die nach CDR-GS gebildete Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die nach CDR-SB zugeschnittene Teilpopulation zeigt sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Donanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI.

Der Vergleich mit der Population vor der Filterung nach CDR (HR: 0,63 [0,40; 0,98] [2]) zeigt, dass die nun nicht mehr in die Auswertung eingehenden und zu einem möglicherweise hohen Anteil von Fragestellung 2 umfassten Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer Demenz und einem GDR-GS von 0,5 bzw. einem CDR-SB von weniger als 4,5 den HR-Effektschätzer im ADAS-Cog13 (HR: 0,56 [0,31; 0,9997] [2]) potenziell zuungunsten der Intervention verschieben würden. Zudem ist trotz nahezu vollständiger Überlappung der Teilpopulationen des pU der Effekt im ADAS-Cog13 bei Filterung nach AChEI-Therapie und CDR-SB statistisch signifikant, aber bei Filterung nach AChEI-Therapie und CDR-GS nicht statistisch signifikant und wird daher als nicht robust eingeschätzt. In der Gesamtschau beider Populationen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Selbstständigkeit im täglichen Leben, Aktivitäten des täglichen Lebens, Verhaltensveränderungen

Für die Endpunkte Selbstständigkeit im täglichen Leben, Aktivitäten des täglichen Lebens und Verhaltensveränderungen liegen für beide Teilpopulationen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.3.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels QOL-AD, liegen für die hier betrachteten Teilpopulationen keine Angaben vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Donanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in beiden Teilpopulationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Donanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in beiden Teilpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Donanemab + AChEI im Vergleich zu AChEI. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Donanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI.

Symptomatische ARIA-Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische ARIA-Ereignisse zeigt sich bei der Betrachtung der symptomatischen ARIA-E, schwerwiegenden ARIA-E und schwerwiegenden ARIA-H in beiden Teilpopulationen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Betrachtung der symptomatischen ARIA-H sowie kombinierter Auswertungen liegen keine Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Donanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE)

Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Donanemab + AChEI 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 2.4.4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Donanemab + AChEI im Vergleich mit AChEI, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.4.3.4 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. Für die Krankheitsschwere innerhalb einer Population mit Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz liegen keine geeigneten Subgruppenmerkmale vor. In der Studie war eine Subgruppenanalysen nach MMST mit den Gruppen 27 bis 30 und 20 bis 26 geplant. Innerhalb der hier betrachteten Teilpopulationen wird davon ausgegangen, dass nur vereinzelte Patientinnen und Patienten einen MMST von mindestens 27 aufwiesen.

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.

2.4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden 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 [18].

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.

2.4.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.3.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 11).

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

Gemäß Angaben des pU wurden die in diesem Endpunkt erfassten Ereignisse mehrheitlich als nicht schwerwiegend bzw. nicht schwer eingestuft. Daher wird der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Donanemab + AChEI vs. AChEI (Fragestellung 2) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Teilpopulation	Donanemab + AChEI vs. AChEI Ereignisanteil (%) bzw. mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität		
CDR-GS 1 oder 2	5,0 % vs. 0,9 % RR: 5,50 [0,67; 44,96]; p = 0,122	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
CDR-SB 4,5 bis 9	5,1 % vs. 0,9 % RR: 5,49 [0,67; 44,84]; p = 0,122	
Morbidität		
Symptomatik (CDR-SB – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung)		
CDR-GS 1 oder 2	77,3 vs. 77,0 Wochen HR: 0,80 [0,51; 1,25]; p = 0,320	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
CDR-SB 4,5 bis 9	79,0 vs. 77,0 HR: 0,75 [0,47; 1,19]; p = 0,218	
Kognition (ADAS-Cog13 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung)		
CDR-GS 1 oder 2	n. e. vs. 79,9 Wochen HR: 0,60 [0,34; 1,06]; p = 0,079	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
CDR-SB 4,5 bis 9	n. e. vs. n. e. HR: 0,56 [0,31; 0,9997]; p = 0,0499	
Selbstständigkeit im täglichen Leben	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Aktivitäten des täglichen Lebens	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verhaltensveränderungen	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
QOL-AD – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	k. A. vs. k. A. RR: –; p: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Donanemab + AChEI vs. AChEI (Fragestellung 2) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Teilpopulation	Donanemab + AChEI vs. AChEI Ereignisanteil (%) bzw. mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs		
CDR-GS 1 oder 2	22,5 % vs. 15,5 % RR: 1,46 [0,84; 2,52]; p = 0,184	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
CDR-SB 4,5 bis 9	21,4 % vs. 15,0 % RR: 1,43 [0,81; 2,53]; p = 0,231	
Abbruch wegen UEs		
CDR-GS 1 oder 2	16,7 % vs. 5,5 % RR: 3,06 [1,27; 7,33] RR: 0,33 [0,14; 0,79] ^d ; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
CDR-SB 4,5 bis 9	16,2 % vs. 4,7 % RR: 3,48 [1,34; 8,98] RR: 0,29 [0,11; 0,75] ^d ; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
symptomatische ARIA-Ereignisse		
symptomatische ARIA-Ereignisse	k. A. vs. k. A. RR: –; p: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
symptomatische ARIA-E		
CDR-GS 1 oder 2	3,3 % vs. 0 % RR: 8,26 [0,45; > 100]; p = 0,123	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
CDR-SB 4,5 bis 9	4,3 % vs. 0 % RR: 10,07 [0,56; > 100]; p = 0,061	
symptomatische ARIA-H	k. A. vs. k. A. RR: –; p: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Donanemab + AChEI vs. AChEI (Fragestellung 2) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Teilpopulation	Donanemab + AChEI vs. AChEI Ereignisanteil (%) bzw. mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
schwerwiegende ARIA-E CDR-GS 1 oder 2	0 % vs. 0 % RR: –; p: –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
CDR-SB 4,5 bis 9	0,9 % vs. 0 % RR: 2,75 [0,11; 66,69]; p > 0,999	
schwerwiegende ARIA-H CDR-GS 1 oder 2	0,8 % vs. 0 % RR: 2,75 [0,11; 66,86]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
CDR-SB 4,5 bis 9	0,9 % vs. 0 % RR: 2,75 [0,11; 66,69]; p > 0,999	
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UEs)		
CDR-GS 1 oder 2	5,8 % vs. 0 % RR: 13,76 [0,80; > 100]; RR: 0,07 [< 0,01; 1,25] ^d ; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 1 < KI ₀ ; p < 0,05 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
CDR-SB 4,5 bis 9	6,8 % vs. 0 % RR: 15,56 [0,91; > 100] RR: 0,06 [< 0,01; 1,10] ^d ; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
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 ₀) c. Die Effekte sind in der vorliegenden Datensituation nicht geeignet einen Zusatznutzen abzuleiten (siehe dazu auch Abschnitt 2.4.3.3). d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. 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		

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Donanemab + AChEI vs. AChEI (Fragestellung 2) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Teilpopulation	Donanemab + AChEI vs. AChEI Ereignisanteil (%) bzw. mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog 13: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale 13-item Version; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; ARIA-E: amyloidbedingte Anomalie-Oedem / Effusion bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.4.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 12 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 12: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Donanemab + AChEI im Vergleich zu AChEI

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte Selbstständigkeit im täglichen Leben, Aktivitäten des täglichen Lebens, Verhaltensveränderungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels QOL-AD und symptomatische ARIA-H sowie kombinierte ARIA-Ereignisse liegen keine geeigneten Daten vor.	
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ARIA: amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung; ARIA-H: amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; UE: unerwünschtes Ereignis	

Unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen zeigt sich für Fragestellung 2 ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs mit beträchtlichem Ausmaß.

Für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegt ein den Nulleffekt überdeckendes Konfidenzintervall vor. Für gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels QOL-AD und symptomatische ARIA-H sowie kombinierte ARIA-Ereignisse liegen keine Daten vor. Die Endpunkte Selbstständigkeit im täglichen Leben, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Verhaltensveränderungen wurden in der Studie nicht erhoben.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse wird der negative Effekt im Endpunkt Abbruch wegen UEs als nicht ausreichend bewertet, um einen geringeren Nutzen von Donanemab abzuleiten. Zudem wird davon ausgegangen, dass in den fehlenden Auswertungen insgesamt keine negativen Effekte in solchem Umfang vorliegen, als dass sie in der Gesamtbetrachtung letztlich einen geringeren Nutzen begründen würden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Alzheimer-Demenz, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Donanemab (als Add-on Therapie zu bestehender AChEI-Therapie) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Donanemab aus der Dossierbewertung A25-134 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 13 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Donanemab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-134 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 13: Donanemab – 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
2	mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit	Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt ^d
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>c. Die AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden. Für die Nutzenbewertung ist eine zulassungskonforme Anwendung der eingesetzten Wirkstoffe im Rahmen einer Studie zu beachten.</p> <p>d. In die relevanten Teilpopulationen wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem CDR-GS von 1 oder 2 bzw. CDR-SB von 4,5 bis 9 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und anderen Werten im CDR übertragen werden können.</p> <p>AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCI: leichte kognitive Störung</p>			

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. Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 02.02.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-134>.
2. Lilly. Stellungnahme und Nachreichung zur Anhörung zum IQWiG-Bericht Nr. 2176: Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1278/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Lilly. Assessment of Safety, Tolerability, and Efficacy of Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer's Disease; study I5T-MC-AACI; Zusatzanalysen zu Stellungnahmen und Nachreichung zur Anhörung [unveröffentlicht]. 2026.
4. Lilly. Kisunla 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2025 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S3-Leitlinie Demenzen; Living Guideline - Langfassung [online]. 2026 [Zugriff: 09.03.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3_Demenzen_2026-03.pdf.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2176: Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1278/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
7. O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM et al. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. Arch Neurol 2008; 65(8): 1091-1095. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.8.1091>.
8. O'Bryant SE, Lacritz LH, Hall J et al. Validation of the new interpretive guidelines for the clinical dementia rating scale sum of boxes score in the national Alzheimer's coordinating center database. Arch Neurol 2010; 67(6): 746-749. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.115>.
9. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology 1993; 43(11): 2412-2414. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2412-a>.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Donanemab (D-1278); Stenografisches Wortprotokoll [online]. 2026 [Zugriff: 19.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1278/2026-03-09_Wortprotokoll_Donanemab_D-1254.pdf.
11. 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>.
12. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3): 270-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
13. Lilly Deutschland. Donanemab (Kisunla); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1278/#dossier>.
14. Hughes CP, Berg L, Danziger WL et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-572. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>.
15. Berg L, Miller JP, Storandt M et al. Mild senile dementia of the Alzheimer type: 2. Longitudinal assessment. *Ann Neurol* 1988; 23(5): 477-484. <https://doi.org/10.1002/ana.410230509>.
16. Lynch CA, Walsh C, Blanco A et al. The clinical dementia rating sum of box score in mild dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21(1): 40-43. <https://doi.org/10.1159/000089218>.
17. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol* 2004; 61(1): 59-66. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.1.59>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
19. Wessels AM, Siemers ER, Yu P et al. A Combined Measure of Cognition and Function for Clinical Trials: The Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS). *J Prev Alzheimers Dis* 2015; 2(4): 227-241. <https://doi.org/10.14283/jpad.2015.82>.
20. Atkins AS, Marquis S, Creel K et al. The iADRS as an integrated measure of cognition and function: Psychometric evidence from recent clinical trials in early symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2025; 21(9): e70656. <https://doi.org/10.1002/alz.70656>.

21. Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *J Alzheimers Dis* 2018; 63(2): 423-444. <https://doi.org/10.3233/JAD-170991>.
22. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry* 1984; 141(11): 1356-1364. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1356>.
23. Mohs RC, Knopman D, Petersen RC et al. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(Suppl 2): S13-S21.
24. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Administration and Scoring Manual: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive (ADAS-cog). 2023.
25. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(9): 922-935. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x>.
26. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
27. 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>.
28. Galasko D, Kershaw PR, Schneider L et al. Galantamine maintains ability to perform activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(7): 1070-1076. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52303.x>.
29. Galasko D, Bennett D, Sano M et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 Suppl 2: S33-39.
30. Cohen S, Cummings J, Knox S et al. Clinical Trial Endpoints and Their Clinical Meaningfulness in Early Stages of Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2022; 9(3): 507-522. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.41>.
31. Gomez-Ulloa D, Runken MC, Rodriguez WI et al. Understanding treatment goals and their application in clinical trial design for patients with Alzheimer disease and caregivers. *Drugs Context* 2024; 13. <https://doi.org/10.7573/dic.2023-11-6>.
32. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM et al. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med* 2002; 64(3): 510-519. <https://doi.org/10.1097/00006842-200205000-00016>.

33. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM et al. Quality of Life in Alzheimer's disease: Patient and Caregiver Reports. *J Ment Health Aging* 1999; 5(1): 21-32.
34. Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities with Emerging Alzheimer Disease Therapeutics: Detection and Reporting Recommendations for Clinical Practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 2022; 43(9): E19-E35.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A7586>.
35. Aljuhani M, Ashraf A, Edison P. Evaluating clinical meaningfulness of anti-beta-amyloid therapies amidst amyloid-related imaging abnormalities concern in Alzheimer's disease. *Brain Commun* 2024; 6(6): fcae435. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae435>.
36. Hampel H, Elhage A, Cho M et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain* 2023; 146(11): 4414-4424.
<https://doi.org/10.1093/brain/awad188>.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Addendum zum Projekt A25-111 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: 19.02.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-01>.

Anhang A Vergleich der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika für die nachgereichten Teilpopulationen

Tabelle 14: Vergleich erkrankungsbezogener Patientencharakteristika für die nachgereichten Teilpopulationen ohne AChEI-Therapie

Studie Charakteristikum Kategorie	Teilpopulation ohne AChEI + MMST 27 bis 30		Teilpopulation ohne AChEI + CDR-GS 0,5		Teilpopulation ohne AChEI + CDR-SB 0,5 bis 4,0	
	Donanemab N ^a = 77	Placebo N ^a = 53	Donanemab N ^a = 205	Placebo N ^a = 187	Donanemab N ^a = 202	Placebo N ^a = 186
AACI						
Zeit seit Symptombeginn [Jahre], MW (SD)	3,57 (2,89)	3,55 (2,35)	3,42 (2,82)	3,37 (2,31)	3,43 (2,81)	3,37 (2,31)
Zeit seit Diagnose der Alzheimer-Krankheit [Jahre], MW (SD)	0,90 (1,46)	0,94 (1,96)	0,75 (1,17)	0,86 (1,57)	0,73 (1,15)	0,84 (1,55)
MMST, MW (SD)	– ^b	– ^b	24,64 (3,38)	24,09 (3,29)	24,62 (3,33)	24,07 (3,28)
MMST Score, n (%)						
27-30	77 (100)	53 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
20-26	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CDR-SB, MW (SD)	2,11 (1,39)	2,09 (1,26)	2,40 (1,05)	2,45 (1,04)	2,36 (1,00)	2,43 (1,02)
CDR-GS, n (%)						
0	1 (1)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
0,5	72 (94)	48 (91)	205 (100)	187 (100)	200 (99)	185 (100)
1	4 (5)	3 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	1 (< 1)
2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ADAS-Cog13, MW (SD)	19,69 (6,47)	19,15 (6,34)	23,52 (8,01)	24,19 (7,48)	23,40 (7,87)	24,05 (7,35)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.						
b. Gemäß Angabe des pU liegen die MW unter 27. Dies erscheint nicht plausibel.						
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; ADAS-Cog13: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale 13-item Version; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; k. A.: keine Angabe; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung						

Tabelle 15: Vergleich erkrankungsbezogener Patientencharakteristika für die nachgereichten Teilpopulationen mit AChEI-Therapie

Studie Charakteristikum Kategorie	Teilpopulation mit AChEI + MMST 20 bis 26		Teilpopulation mit AChEI + CDR-GS 1 oder 2		Teilpopulation mit AChEI + CDR-SB 4,5 bis 9	
	Donanemab N ^a = 249	Placebo N ^a = 246	Donanemab N ^a = 122	Placebo N ^a = 110	Donanemab + AChEI N ^a = 119	Placebo + AChEI N ^a = 107
AACI						
Zeit seit Symptombeginn [Jahre], MW (SD)	4,00 (2,32)	3,69 (1,99)	4,39 (2,33)	3,81 (1,97)	4,41 (2,31)	3,93 (2,05)
Zeit seit Diagnose der Alzheimer-Krankheit [Jahre], MW (SD)	1,50 (1,56)	1,29 (1,45)	1,74 (1,78)	1,48 (1,71)	1,80 (1,75)	1,51 (1,62)
MMST, MW (SD)	21,51 (3,52)	21,27 (3,40)	20,09 (3,43)	20,35 (3,47)	20,26 (3,41)	20,29 (3,38)
MMST Score, n (%)						
27-30	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
20-26	249 (100)	246 (100)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CDR-SB, MW (SD)	4,36 (2,01)	4,11 (1,69)	5,95 (1,52)	5,71 (1,45)	5,72 (1,14)	5,68 (1,26)
CDR-GS, n (%)						
0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
0,5	129 (52)	146 (59)	0 (0)	0 (0)	6 (5)	6 (6)
1	106 (43)	97 (39)	112 (92)	106 (96)	109 (92)	99 (93)
2	10 (4)	3 (1)	10 (8)	4 (4)	4 (3)	2 (2)
ADAS-Cog13, MW (SD)	30,85 (8,23)	30,81 (8,46)	34,31 (8,26)	33,61 (8,05)	33,53 (7,93)	33,39 (8,08)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.						
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; ADAS-Cog13: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale 13-item Version; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; k. A.: keine Angabe; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung						

Anhang B Informative Grafik zum CDR-SB und seinen Domänen

Grad der Beeinträchtigung und Punktwert		Keine 0	Fraglich 0,5	Leicht 1	Mäßig 2	Schwer 3
Kognition	Gedächtnis	Kein Gedächtnisverlust oder leichte, nicht ständig auftretende Vergesslichkeit	Beständige leichte Vergesslichkeit; teilweise Erinnerung an Ereignisse; „gutartige“ Vergesslichkeit	Mäßiger Gedächtnisverlust; auffälliger bei kurz zurückliegenden Ereignissen; Defekt beeinträchtigt Alltagsaktivitäten	Schwerer Gedächtnisverlust; nur sehr gut Gelerntes wird behalten, neue Informationen gehen schnell wieder verloren	Schwerer Gedächtnisverlust; es bleiben nur Fragmente
	Orientierungsvermögen	Vollständig orientiert	Vollständig orientiert, nur leichte Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen	Mäßige Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; am Untersuchungsort räumlich orientiert; kann woanders Probleme mit der geographischen Orientierung haben	Große Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; normalerweise keine zeitliche Orientierung, oft auch keine räumliche	Ist nur zur eigenen Person orientiert
	Urteilsvermögen und Problemlösung	Löst alltägliche Probleme und bewältigt geschäftliche und finanzielle Angelegenheiten gut; Urteilsvermögen verglichen mit früherer Leistungsfähigkeit gut	Leicht beeinträchtigt beim Lösen von Problemen und beim Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden	Mäßige Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise erhalten	Stark beeinträchtigt bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise beeinträchtigt	Unfähig, etwas zu beurteilen oder Probleme zu bewältigen
Funktion	Leben in der Gemeinschaft	Normale Leistungsfähigkeit und Selbstständigkeit bei der Arbeit, beim Einkaufen, in ehrenamtlichen Tätigkeiten und bei Aktivitäten mit anderen	Leichte Beeinträchtigung dieser Aktivitäten	Kann bei diesen Aktivitäten nicht selbständig etwas leisten, auch wenn er diese zum Teil noch ausübt; erscheint bei flüchtiger Betrachtung normal	Gibt nicht vor, außerhalb von zu Hause selbständig leistungsfähig zu sein	
	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

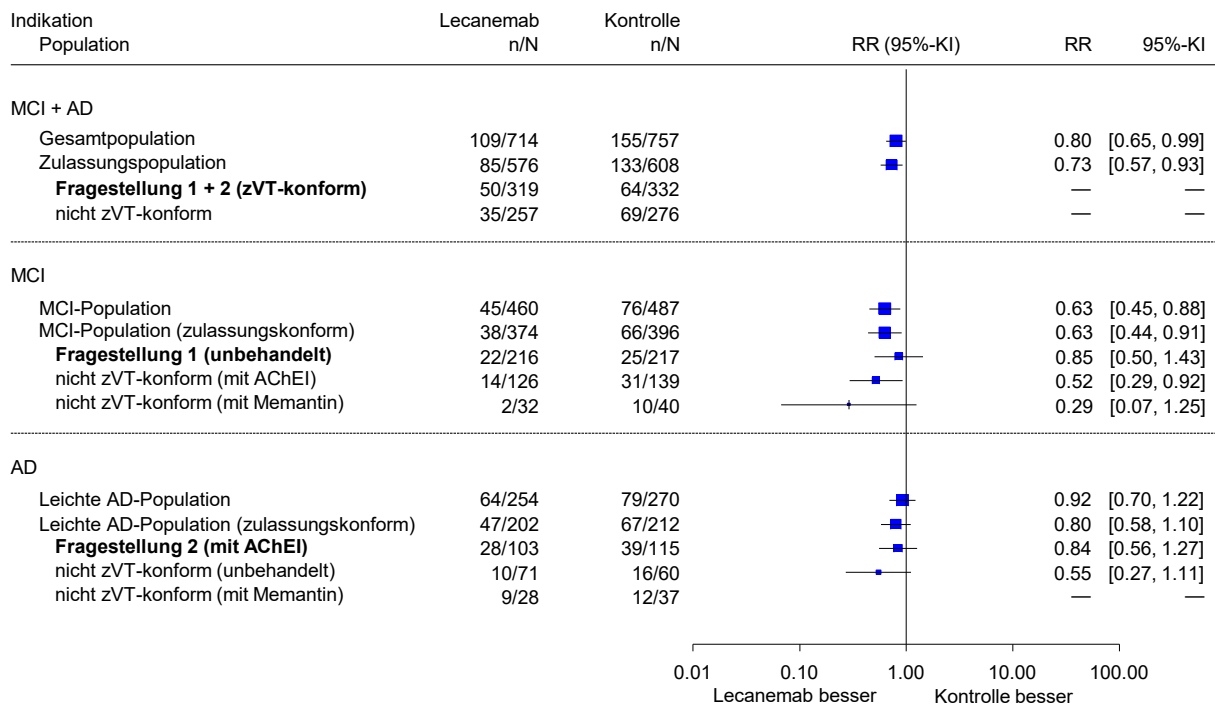
Abbildung 3: Domänen des CDR-SB inklusive Grad der Beeinträchtigung und Punktwerte

CDR-GS		0	0.5 X	1	2	3
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 X	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 X	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 X	Mäßige Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise erhalten	Stark beeinträchtigt bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise beeinträchtigt	Unfähig, etwas zu beurteilen oder Probleme zu bewältigen
Funktion	Leben in der Gemeinschaft	Normale Leistungsfähigkeit und Selbstständigkeit bei der Arbeit, beim Einkaufen, in ehrenamtlichen Tätigkeiten und bei Aktivitäten mit anderen	Leichte Beeinträchtigung dieser Aktivitäten	Kann bei diesen Aktivitäten nicht selbständig etwas leisten, auch wenn er diese zum Teil noch ausübt; erscheint bei flüchtiger Betrachtung normal X	Gibt nicht vor, außerhalb von zu Hause selbständig leistungsfähig zu sein Erscheint nach außen gesund genug, um ihn/sie zu Anlässen außerhalb von zu Hause mitzunehmen Erscheint nach außen zu krank, um ihn/sie zu Anlässen außerhalb von zu Hause mitzunehmen	
	Haushalt und Hobbys	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind gut erhalten	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind leicht beeinträchtigt	Leichte aber eindeutige Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit zu Hause; schwierigere Aufgaben werden nicht mehr ausgeführt; kompliziertere Hobbys und Interessen werden aufgegeben	Nur einfache Aufgaben werden aufrechterhalten; stark eingeschränkte Interessen, schlecht aufrechterhalten X	Keine nennenswerte Leistungsfähigkeit zu Hause
	Körperpflege	Vollständig in der Lage, sich um sich selbst zu kümmern X	Muss aufgefordert werden	Benötigt Hilfe beim Anziehen, bei der Körperpflege, bei der Aufbewahrung persönlicher Gegenstände	Benötigt viel Hilfe bei der Körperpflege; häufig inkontinent	

Abbildung 4: möglicher Grad der Beeinträchtigung in den 6 Domänen bei einem CSR-GS von 0,5 bei mäßiger Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten Der CDR-SB beträgt in diesem Fall 4,0.

Anhang C Subgruppeneffekte in der Studie CLARITY AD (Lecanemab)

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 logistisches 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 5: Forest Plots zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) – Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte zu Monat 18 der Studie CLARITY AD (stratifizierte Auswertungen)[37]

Anhang D Vergleich der Populationen aus den Studien AACI und CLARITY AD

Tabelle 16: Anteile der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Verschlechterung im CDR-SB um 3 Punkte zu Monat 18

AACI Population	Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ^a	CLARITY AD Population	Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ^a
ohne AChEI und CDR-GS = 0,5 bzw. CDR-SB 0,5 bis 4,0	21,5 % bzw. 22,2 %	MCI unbehandelt	11,5 % ^b
		Leichte Alzheimer-Demenz unbehandelt	26,7 % ^b
ohne AChEI und CDR-GS = 0,5 + mit AChEI und CDR-GS = 1 oder 2 bzw. ohne AChEI und CDR-SB 0,5 bis 4,0 + mit AChEI und CDR-SB 4,5 bis 9,0	29,5 % ^c bzw. 29,2 % ^c	Fragestellung 1 + Fragestellung 2	19,3 % ^b
a. Daten ohne Imputation fehlender Werte (observed cases) b. eigene Berechnung aus den Angaben in Anhang C c. eigene Berechnung AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MCI: leichte kognitive Störung			

Anhang E Ergänzende Darstellung zu Ergebnissen zum iADRS

E.1 Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-GS 1 oder 2)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Donanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AACI					
Morbidity					
<i>iADRS (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{b, c} ergänzende Darstellung)</i>	122	80,0 [80,00; n. b.] 21 (17,2)	110	79,9 [77,00; n. b.] 30 (27,3)	0,76 [0,43; 1,33]
<i>ADCS-iADL (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{b, d} ergänzende Darstellung)</i>	122	80,0 [77,00; n. b.] 33 (27,0)	110	77,4 [75,86; 79,86] 44 (40,0)	0,88 [0,55; 1,39]
<i>ADAS-Cog13 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{b, e}</i>	122	n. e. [78,14; n. b.] 20 (16,4)	110	79,9 [76,71; n. b.] 33 (30,0)	0,60 [0,34; 1,06]
<p>a. stratifiziertes Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung, Alter, Wert zu Studienbeginn und Verwendung von AChEI zu Studienbeginn als festen Effekten und der Tau-Kategorie zu Studienbeginn als Stratifizierungsfaktor</p> <p>b. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als der erste Zeitpunkt, an dem das jeweilige Response-Kriterium ohne nachfolgende Verbesserung bis Studienende erfüllt war oder nach einer ersten (bzw. ggf. auch bestätigten) Verschlechterung nur noch fehlende Werte auftraten.</p> <p>c. Eine Abnahme um $\geq 21,6$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 144).</p> <p>d. Abnahme um $\geq 8,85$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn (Wertebereich der Skala: 0 bis 59). Es liegen keine Daten zum Gesamtscore (ADCS-ADL) und zu den basic activities of daily living (ADCS-bADL) vor, die für die Interpretation der Daten des ADCS-iADL nötig wären.</p> <p>e. Eine Zunahme um $\geq 12,75$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 85).</p> <p>AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog13: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale 13-item Version; ADCS-iADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living subscale; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; HR: Hazard Ratio; iADRS: integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

E.2 Teilpopulationen mit AChEI-Therapie und CDR-SB 4,5 bis 9 Punkte

Tabelle 18: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI (Teilpopulation mit CDR-SB 4,5 bis 9)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Donanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AACI					
Morbidität					
<i>iADRS (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung,^{b,c} ergänzende Darstellung)</i>	119	80,0 [80,00; n. b.] 20 (16,8)	107	n. e. [77,00; n. b.] 26 (24,3)	0,77 [0,43; 1,39]
<i>ADCS-iADL (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{b,d}, ergänzende Darstellung)</i>	119	80,0 [77,00; n. b.] 33 (27,7)	107	77,4 [76,57; n. b.] 39 (36,4)	0,88 [0,55; 1,41]
<i>ADAS-Cog13 – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{b,e}</i>	119	n. e. [78,14; n. b.] 19 (16,0)	107	n. e. [76,71; n. b.] 30 (28,0)	0,56 [0,31; 0,9997]
<p>a. stratifiziertes Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung, Alter, Wert zu Studienbeginn und Verwendung von AChEI zu Studienbeginn als festen Effekten und der Tau-Kategorie zu Studienbeginn als Stratifizierungsfaktor</p> <p>b. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als der erste Zeitpunkt, an dem das jeweilige Response-Kriterium ohne nachfolgende Verbesserung bis Studienende erfüllt war oder nach einer ersten (bzw. ggf. auch bestätigten) Verschlechterung nur noch fehlende Werte auftraten.</p> <p>d. Abnahme um $\geq 8,85$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn (Wertebereich der Skala: 0 bis 59). Es liegen keine Daten zum Gesamtscore (ADCS-ADL) und zu den basic activities of daily living (ADCS-bADL) vor, die für die Interpretation der Daten des ADCS-iADL nötig wären.</p> <p>e. Eine Zunahme um $\geq 12,75$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 85).</p> <p>AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog13: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale 13-item Version; ADCS-iADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – instrumental Activities of Daily Living subscale; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; HR: Hazard Ratio; iADRS: integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Anhang F Fragestellung 2: Kaplan-Meier-Kurven

F.1 Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2

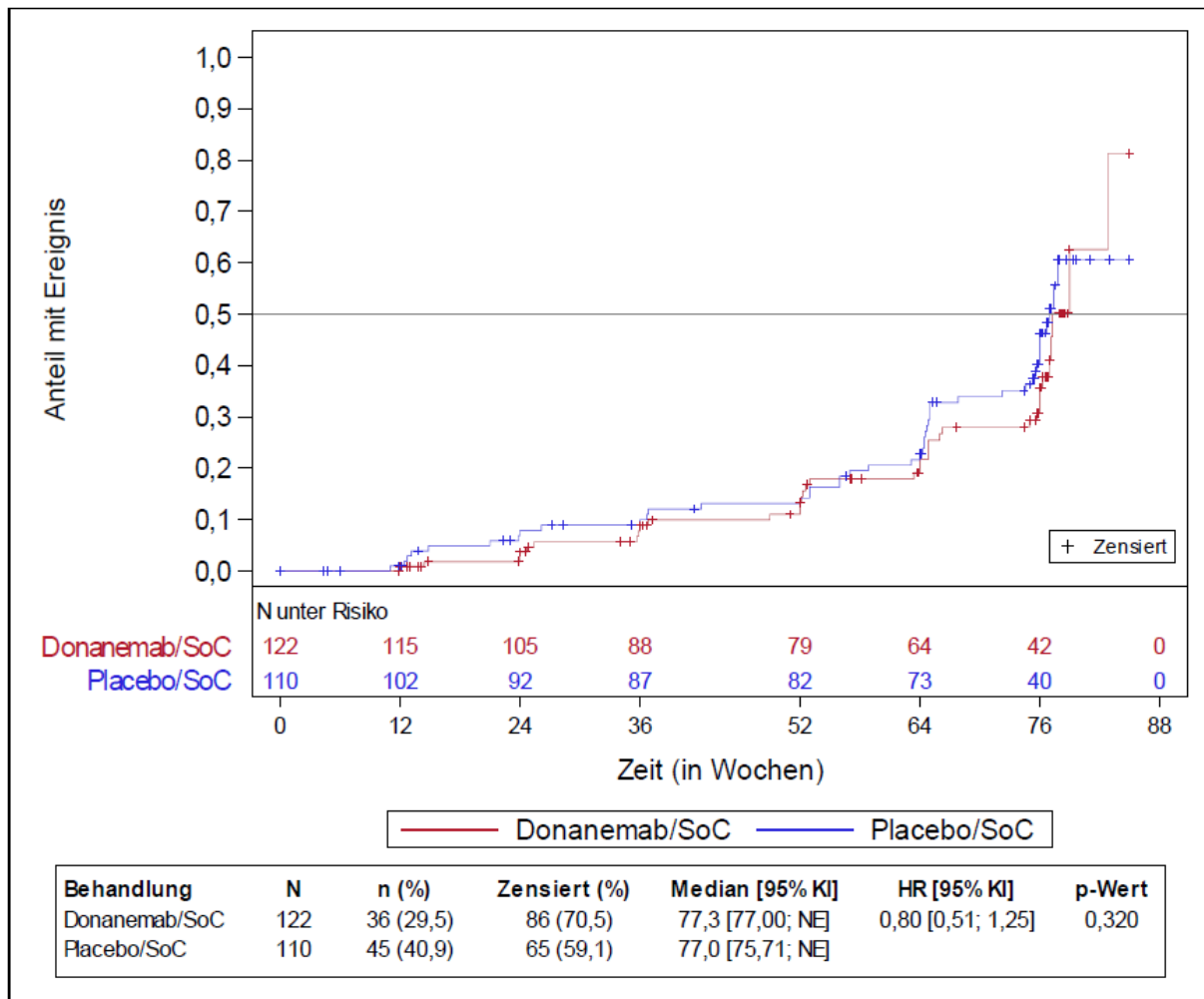


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2

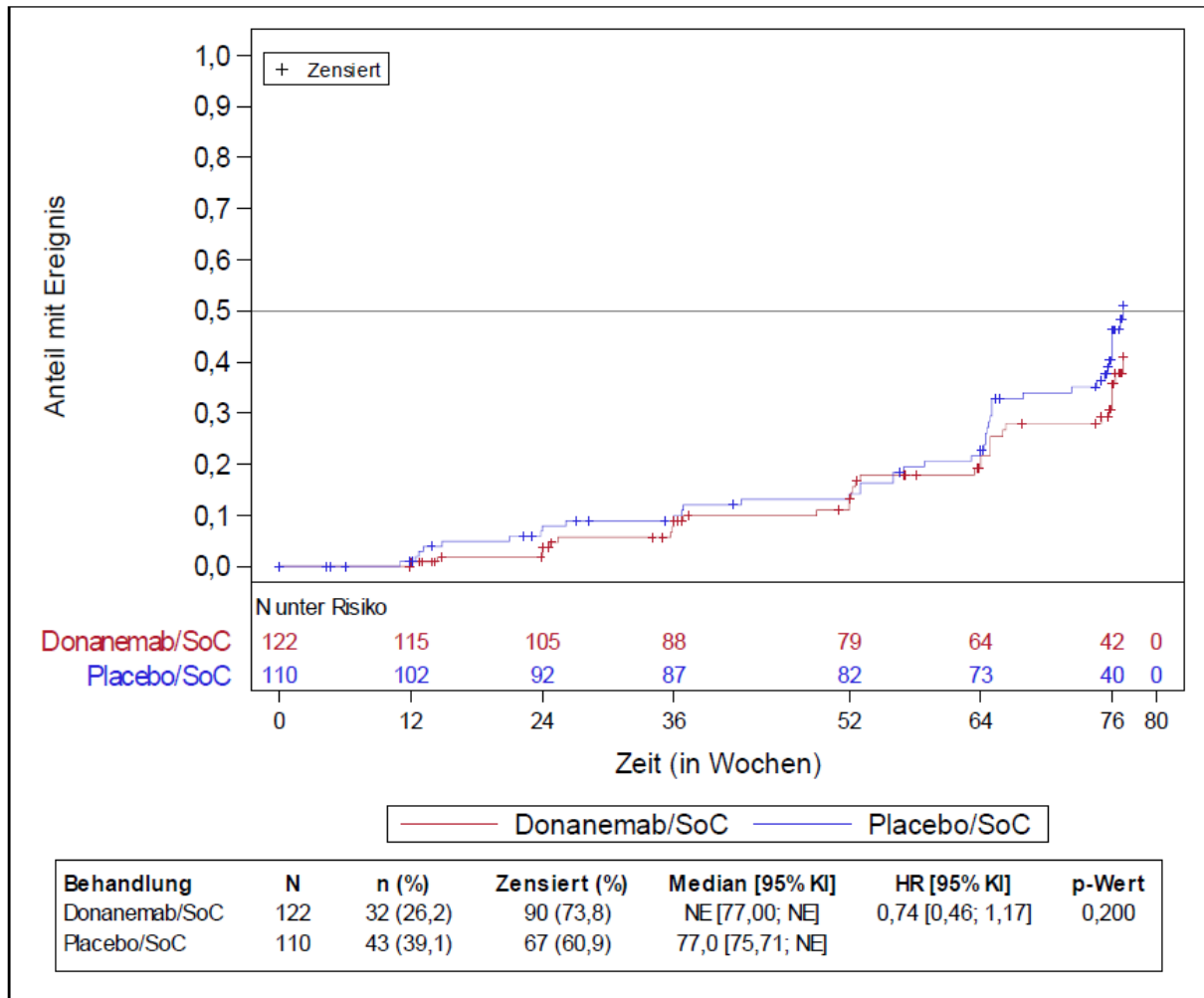


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2; Sensitivitätsanalysen: Daten nach Tag 533 + 7 Tage gehen nicht ein (ergänzende Darstellung)

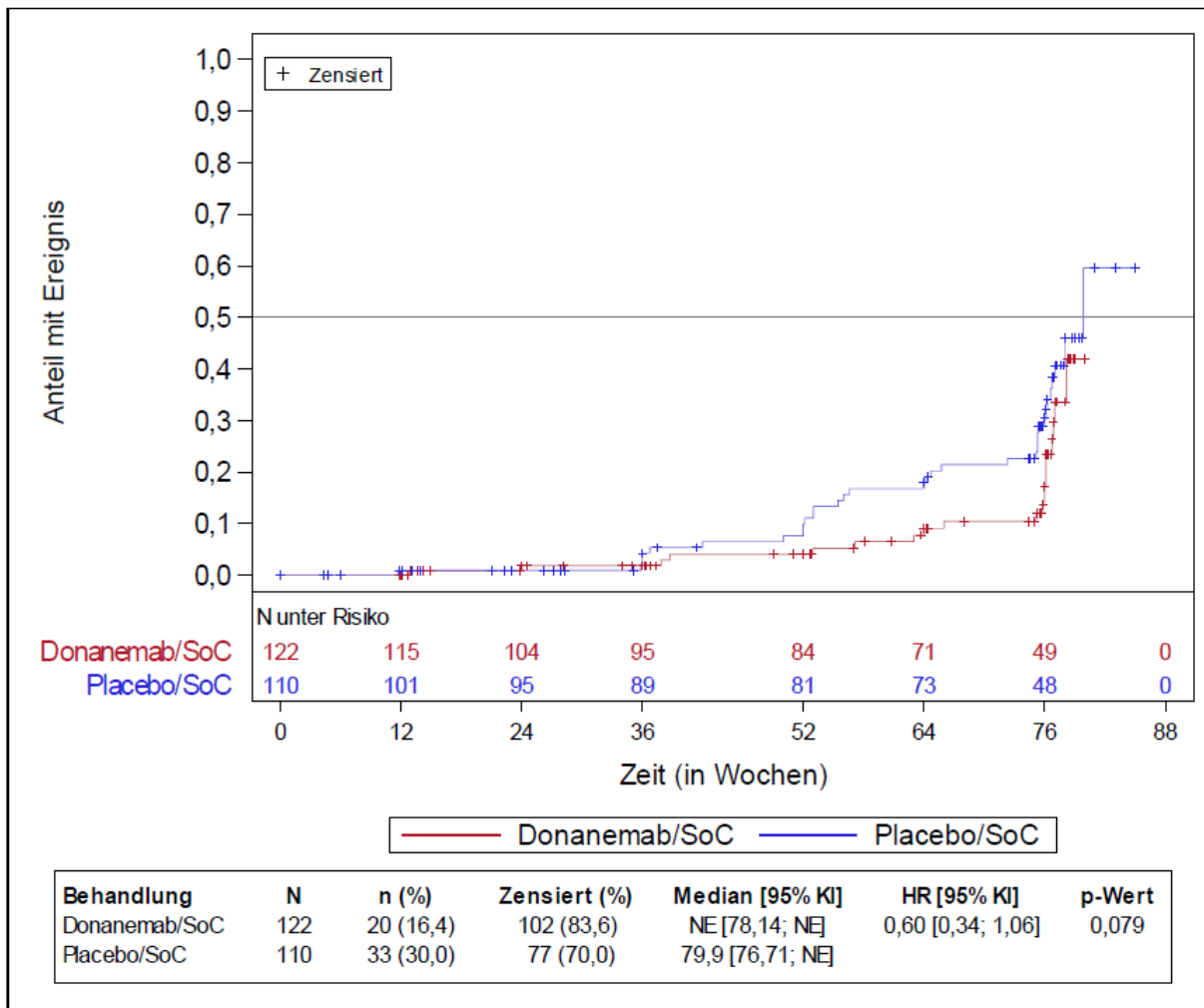


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kognition (ADAS-Cog13) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2

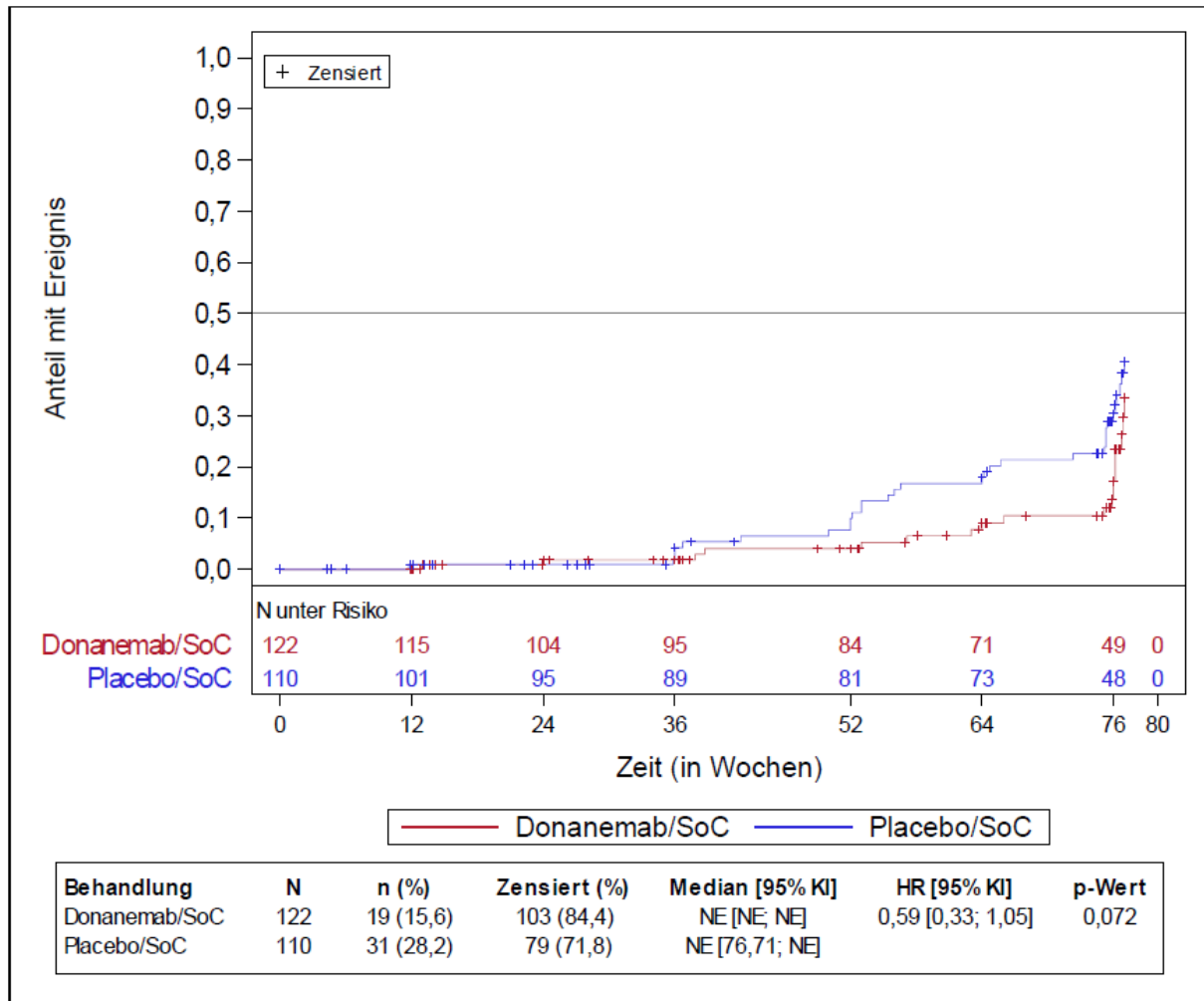


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kognition (ADAS-Cog13) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2; Sensitivitätsanalysen: Daten nach Tag 533 + 7 Tage gehen nicht ein (ergänzende Darstellung)

F.2 Teilpopulationen mit AChEI-Therapie und CDR-SB 4,5 bis 9 Punkte

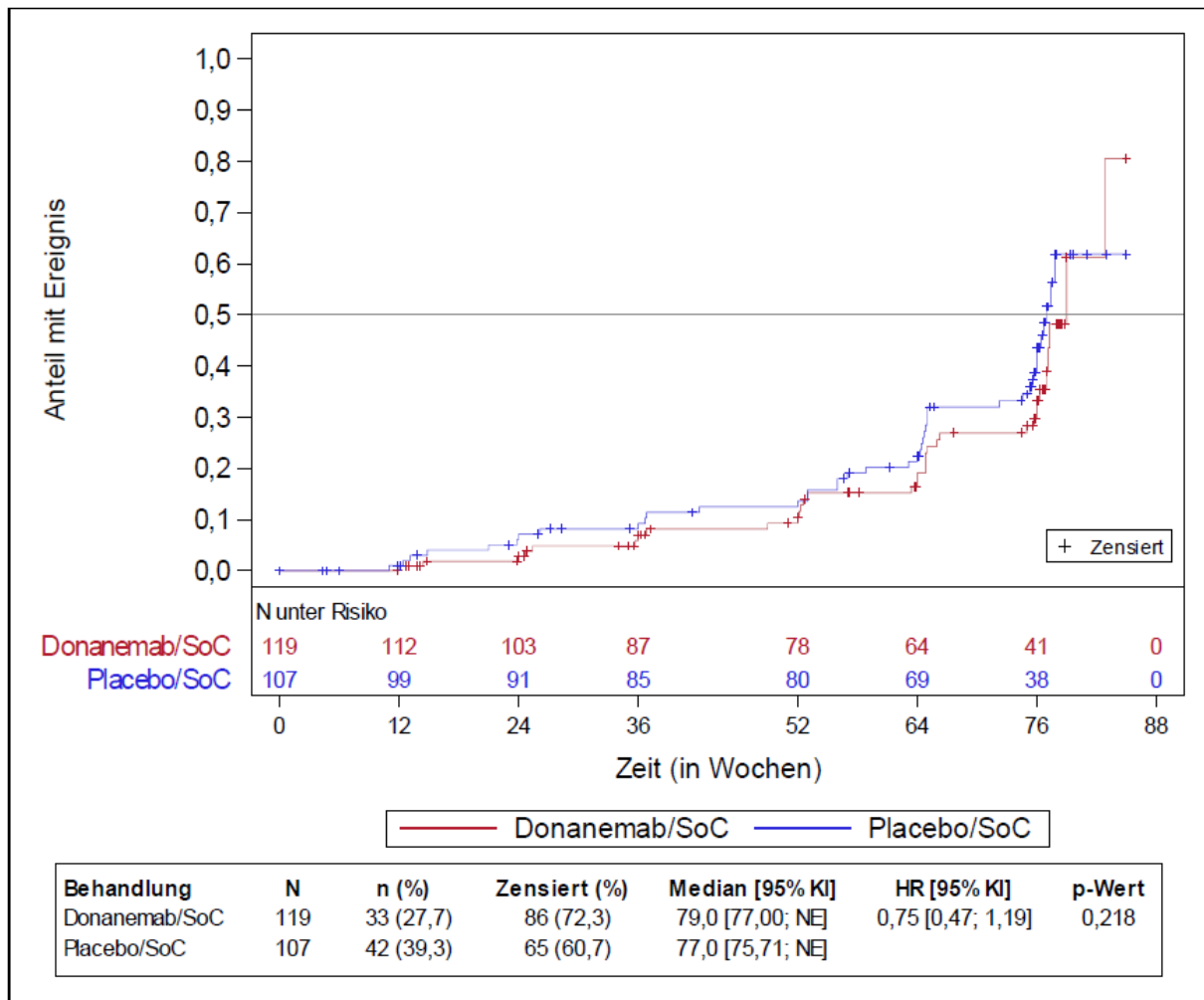


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-SB 4,5 bis 9

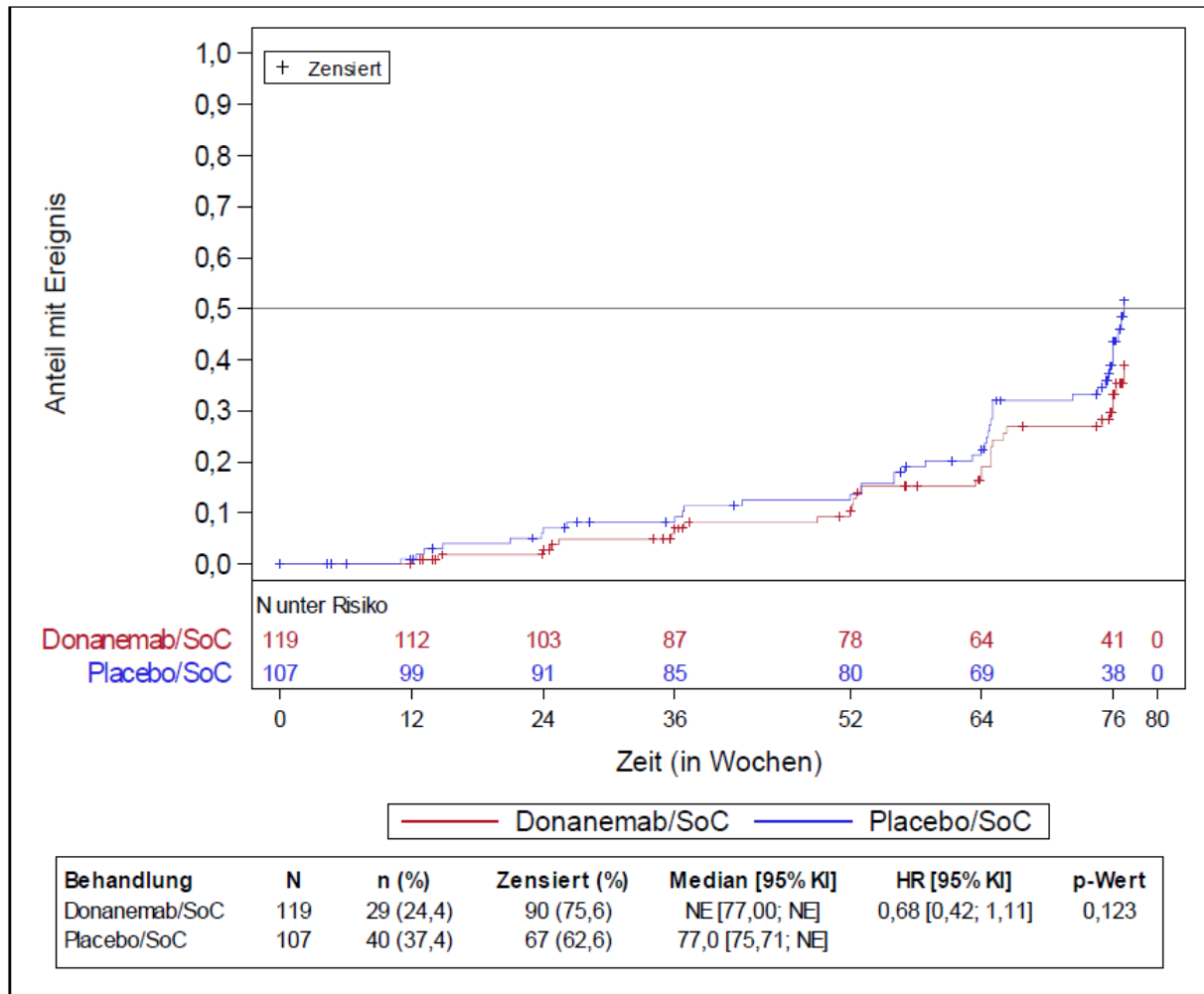


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik (CDR-SB) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-SB 4,5 bis 9; Sensitivitätsanalysen: Daten nach Tag 533 + 7 Tage gehen nicht ein (ergänzende Darstellung)

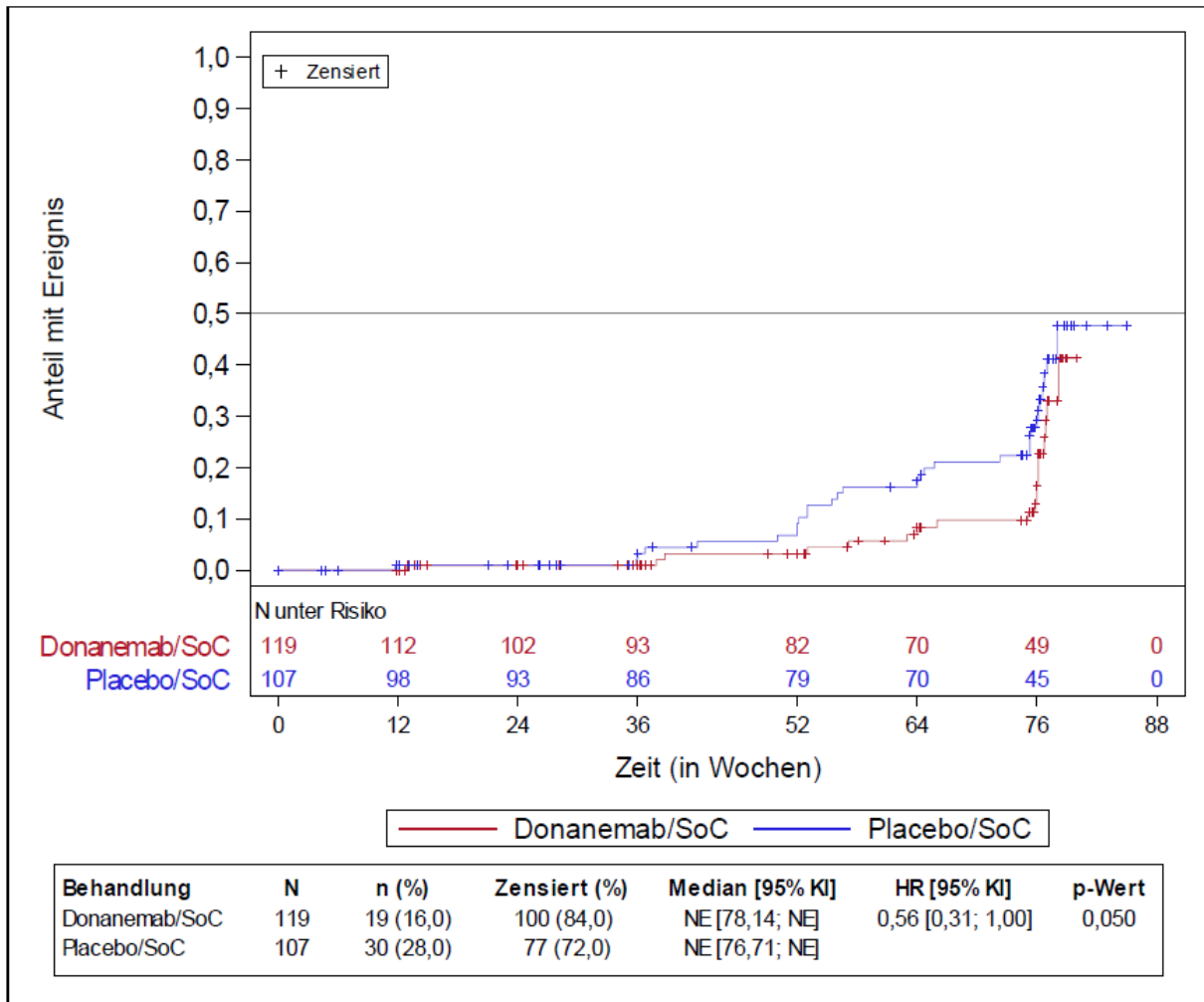


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kognition (ADAS-Cog13) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie CDR-SB 4,5 bis 9

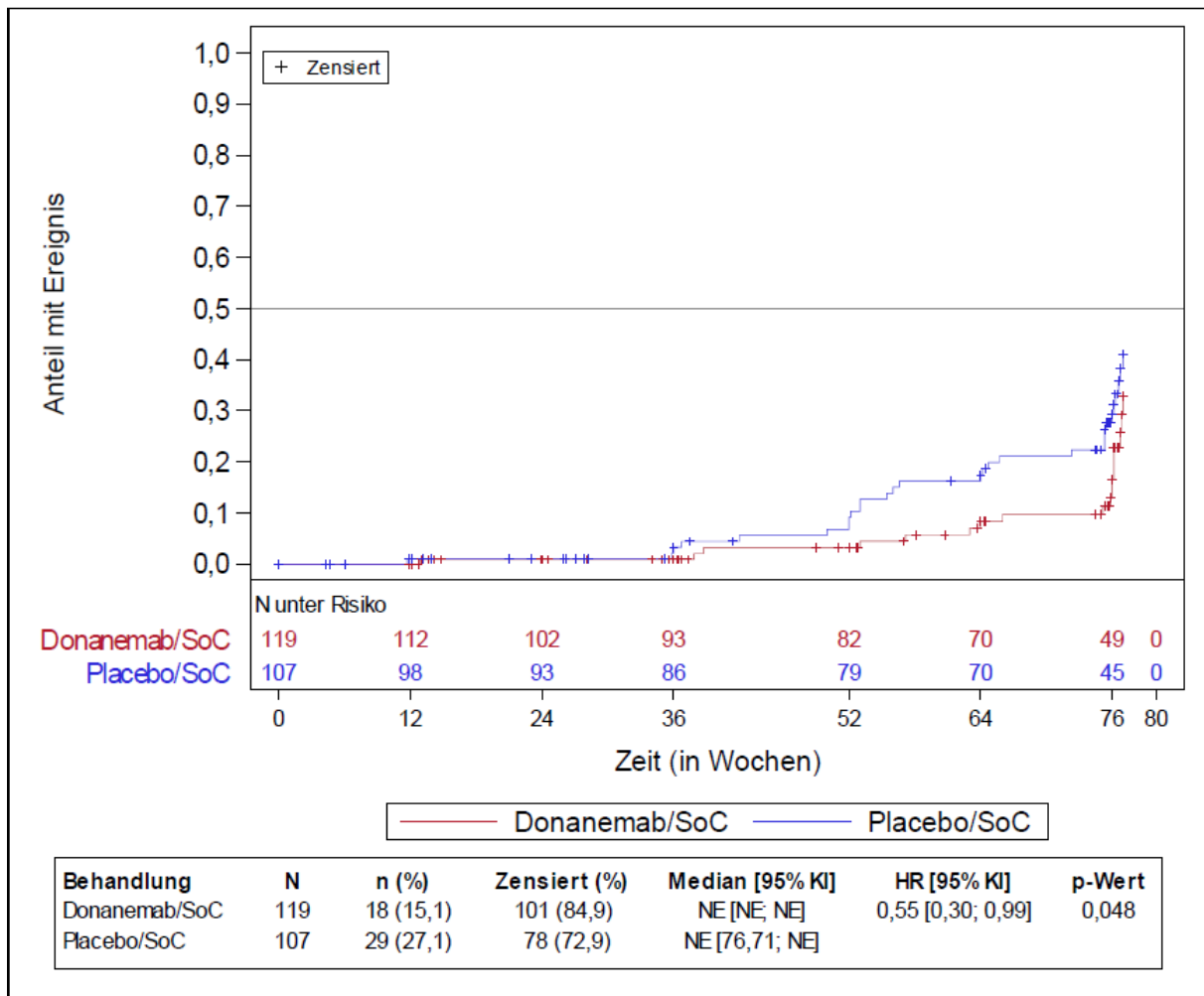


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kognition (ADAS-Cog13) der Studie AACI – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-SB 4,5 bis 9; Sensitivitätsanalysen: Daten nach Tag 533 + 7 Tage gehen nicht ein (ergänzende Darstellung)

Anhang G Fragestellung 2: Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs die Ereignisanteile der SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (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.

G.1 Teilpopulation mit AChEI-Therapie und CDR-GS 1 oder 2

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-GS 1 oder 2

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Donanemab + AChEI N = 120	Placebo + AChEI N = 110
AACI		
Gesamtrate UEs	107 (89,2)	90 (81,8)
Cardiac disorders	12 (10,0)	6 (5,5)
Gastrointestinal disorders	30 (25,0)	20 (18,2)
General disorders and administration site conditions	23 (19,2)	16 (14,5)
Infections and infestations	44 (36,7)	43 (39,1)
COVID-19	16 (13,3)	16 (14,5)
Injury, poisoning and procedural complications	31 (25,8)	29 (26,4)
Fall	15 (12,5)	11 (10,0)
Investigations	21 (17,5)	7 (6,4)
Metabolism and nutrition disorders	18 (15,0)	7 (6,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	26 (21,7)	21 (19,1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	11 (9,2)	7 (6,4)
Nervous system disorders	55 (45,8)	34 (30,9)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits	25 (20,8)	9 (8,2)
Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion	20 (16,7)	0 (0,0)
Headache	12 (10,0)	9 (8,2)
Psychiatric disorders	39 (32,5)	26 (23,6)
Renal and urinary disorders	15 (12,5)	6 (5,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (10,8)	9 (8,2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (14,2)	9 (8,2)
Vascular disorders	17 (14,2)	18 (16,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme übernommen AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-GS 1 oder 2

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Donanemab + AChEI N = 120	Placebo + AChEI N = 110
SOC^b		
AACI		
Gesamtrate SUEs	27 (22,5)	17 (15,5)
Infections and infestations	7 (5,8)	2 (1,8)
Nervous system disorders	6 (5,0)	4 (3,6)
a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme übernommen AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-GS 1 oder 2 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Donanemab + AChEI N = 120	Placebo + AChEI N = 110
SOC^a		
PT^a		
AACI		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	20 (16,7)	6 (5,5)
Gastrointestinal disorders	1 (0,8)	0 (0)
Retroperitoneal haemorrhage	1 (0,8)	0 (0)
Immune system disorders	1 (0,8)	0 (0)
Infusion related hypersensitivity reaction	1 (0,8)	0 (0)
Infections and infestations	1 (0,8)	0 (0)
COVID-19	1 (0,8)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (3,3)	2 (1,8)
Infusion related reaction	4 (3,3)	0 (0)
Respiratory fume inhalation disorder	0 (0)	1 (0,9)
Spinal compression fracture	0 (0)	1 (0,9)
Investigations	1 (0,8)	0 (0)
Hepatic enzyme increased	1 (0,8)	0 (0)

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-GS 1 oder 2 (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Donanemab + AChEI N = 120	Placebo + AChEI N = 110
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (2,5)	1 (0,9)
Chronic lymphocytic leukaemia	1 (0,8)	0 (0)
Lung adenocarcinoma stage IV	1 (0,8)	0 (0)
Plasma cell myeloma	1 (0,8)	0 (0)
Rectal cancer	0 (0)	1 (0,9)
Nervous system disorders	5 (4,2)	1 (0,9)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits	2 (1,7)	0 (0)
Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion	1 (0,8)	0 (0)
Dementia Alzheimer's type	1 (0,8)	0 (0)
Ischaemic stroke	0	1 (0,9)
Superficial siderosis of central nervous system	1 (0,8)	0 (0)
Psychiatric disorders	1 (0,8)	0 (0)
Agitation	1 (0,8)	0 (0)
Renal and urinary disorders	0 (0)	1 (0,9)
Chronic kidney disease	0 (0)	1 (0,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (1,7)	0 (0)
Pulmonary embolism	1 (0,8)	0 (0)
Respiratory arrest	1 (0,8)	0 (0)
Vascular disorders	1 (0,8)	1 (0,9)
Hypotension	1 (0,8)	0 (0)
Vein rupture	0 (0)	1 (0,9)
a. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme übernommen AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; CDR-GS: Clinical Dementia Rating – Global Score; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

G.2 Teilpopulationen mit AChEI-Therapie und CDR-SB 4,5 bis 9 Punkte

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-SB 4,5 bis 9

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Donanemab + AChEI N = 117	Placebo + AChEI N = 107
AACI		
Gesamtrate UEs	105 (89,7)	84 (78,5)
Cardiac disorders	12 (10,3)	6 (5,6)
Gastrointestinal disorders	30 (25,6)	21 (19,6)
General disorders and administration site conditions	21 (17,9)	15 (14,0)
Infections and infestations	44 (37,6)	39 (36,4)
COVID-19	18 (15,4)	14 (13,1)
Injury, poisoning and procedural complications	32 (27,4)	27 (25,2)
Fall	15 (12,8)	9 (8,4)
Investigations	18 (15,4)	8 (7,5)
Metabolism and nutrition disorders	20 (17,1)	8 (7,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	27 (23,1)	19 (17,8)
Nervous system disorders	57 (48,7)	32 (29,9)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits	26 (22,2)	8 (7,5)
Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion	22 (18,8)	0 (0,0)
Headache	13 (11,1)	9 (8,4)
Psychiatric disorders	39 (33,3)	25 (23,4)
Renal and urinary disorders	14 (12,0)	6 (5,6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (12,0)	9 (8,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	16 (13,7)	11 (10,3)
Vascular disorders	17 (14,5)	17 (15,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme übernommen		
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-SB 4,5 bis 9

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Donanemab + AChEI N = 117	Placebo + AChEI N = 107
SOC^b		
AACI		
Gesamtrate SUEs	25 (21,4)	16 (15,0)
Infections and infestations	7 (6,0)	2 (1,9)
Nervous system disorders	6 (5,1)	3 (2,8)
a. Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme übernommen AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-SB 4,5 bis 9 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Donanemab + AChEI N = 117	Placebo + AChEI N = 107
SOC^a		
PT^a		
AACI		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	19 (16,2)	5 (4,7)
Gastrointestinal disorders	1 (0,9)	0 (0)
Retroperitoneal haemorrhage	1 (0,9)	0 (0)
Infections and infestations	1 (0,9)	0 (0)
COVID-19	1 (0,9)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (3,4)	2 (1,9)
Infusion related reaction	4 (3,4)	0 (0)
Respiratory fume inhalation disorder	0 (0)	1 (0,9)
Spinal compression fracture	0 (0)	1 (0,9)
Investigations	1 (0,9)	0 (0)
Hepatic enzyme increased	1 (0,9)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (1,7)	1 (0,9)
Lung adenocarcinoma stage IV	1 (0,9)	0 (0)
Plasma cell myeloma	1 (0,9)	0 (0)
Rectal cancer	0 (0)	1 (0,9)

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI, Teilpopulationen mit CDR-SB 4,5 bis 9 (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Donanemab + AChEI N = 117	Placebo + AChEI N = 107
Nervous system disorders	6 (5,1)	0 (0)
Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits	2 (1,7)	0 (0)
Amyloid related imaging abnormality-oedema/effusion	2 (1,7)	0 (0)
Dementia Alzheimer's type	1 (0,9)	0 (0)
Superficial siderosis of central nervous system	1 (0,9)	0 (0)
Psychiatric disorders	1 (0,9)	0 (0)
Agitation	1 (0,9)	0 (0)
Renal and urinary disorders	0 (0)	1 (0,9)
Chronic kidney disease	0 (0)	1 (0,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (1,7)	0 (0)
Pulmonary embolism	1 (0,9)	0 (0)
Respiratory arrest	1 (0,9)	0 (0)
Vascular disorders	1 (0,9)	1 (0,9)
Hypotension	1 (0,9)	0 (0)
Vein rupture	0 (0)	1 (0,9)
a. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus der Stellungnahme übernommen AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		