

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit)

Vom 19. Februar 2026

Inhalt

| | | |
|-------|--|----|
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 3 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lecanemab (Leqembi) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 | Zweckmäßige Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.3 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 8 |
| 2.1.4 | Kurzfassung der Bewertung | 18 |
| 2.2 | Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 20 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 21 |
| 2.4 | Therapiekosten | 22 |
| 2.5 | Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können | 27 |
| 2.6 | Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V | 30 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 31 |
| 4. | Verfahrensablauf | 31 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lecanemab am 1. September 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. August 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht

und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lecanemab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lecanemab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lecanemab (Leqembi) gemäß Fachinformation

Leqembi wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.02.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lecanemab:

Best Supportive Care

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lecanemab:

Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz die Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) Donepezil, Galantamin und Rivastigmin zugelassen.

Der Wirkstoff Donanemab ist zur Behandlung von Erwachsenen mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung und leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote ApoE ε4-Träger oder ApoE ε4-Nichträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde, zugelassen.

Ein Trockenextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern ist zur Verbesserung einer altersbedingten kognitiven Beeinträchtigung und der Lebensqualität bei leichter Demenz zugelassen.

- zu 2. Als Maßnahme gemäß Heilmittel-Richtlinie bzw. Heilmittelkatalog kommt vorliegend Ergotherapie, z.B. Hirnleistungstraining, in Betracht.

- zu 3. Zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für den deutschen Versorgungskontext ist insbesondere die S3-Leitlinie Demenzen² relevant.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlung je nach Stadium der Alzheimer-Krankheit. Auch gemäß Zulassung stehen unterschiedliche Therapieoptionen für unterschiedliche Krankheitsstadien zur Verfügung: Symptomatische Antidementiva sind nicht zur Behandlung der leichten kognitiven Störung zugelassen, wohingegen eine Zulassung für AChEI zur Behandlung der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz besteht.

Im Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progradient verlaufende Erkrankung darstellt und Übergänge vom Stadium der leichten kognitiven Störung zu einer Demenz üblich sind.

Gemäß der S3-Leitlinie bemisst sich die klinische Differenzierung zwischen diesen Stadien an der Bewertung des Ausmaßes der Alltagskompetenzen. In Übereinstimmung mit der Zulassungslage geht überdies aus der S3-Leitlinie hervor, dass unterschiedliche Therapieempfehlungen für das Stadium der leichten kognitiven Störung und der leichten Demenz existieren.

Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen.

² DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.) S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.2, 17.07.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>

Patientenpopulation a: Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

Zur Behandlung der leichten kognitiven Störungen ist keine symptomatische Pharmakotherapie zugelassen. Auf Basis der S3-Leitlinie Demenzen sowie der sonstigen Evidenz lassen sich keine Empfehlungen zur pharmakologischen Behandlung der leichten kognitiven Störung ableiten. Eine Überlegenheit von AChEI im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Störung lässt sich auf Basis der Evidenz nicht ableiten. Vor diesem Hintergrund empfiehlt die S3-Leitlinie Demenzen keine Behandlung mit AChEI für Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Störung.

Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt ist zur Verbesserung einer altersbedingten kognitiven Beeinträchtigung und der Lebensqualität bei leichter Demenz zugelassen und besitzt auf Basis der Evidenz einen untergeordneten therapeutischen Stellenwert.

Der Wirkstoff Memantin ist nur zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz zugelassen und wird auch nur für diese gemäß der vorliegenden Evidenz empfohlen.

Bei dem Wirkstoff Donanemab handelt es sich analog zu Lecanemab um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Donanemab ist erst seit Kurzem zugelassen und in Deutschland verfügbar. Auf Basis der Evidenz liegen derzeit keine Empfehlungen bezüglich des Einsatzes dieses Wirkstoffes zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit vor.

Zusammenfassend werden Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt, Memantin, und Donanemab unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassung und des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe a bestimmt. Die Ausführungen treffen auch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b zu (siehe unten).

Gemäß der S3-Leitlinie werden kognitives Training bzw. kognitive Stimulation zur Verbesserung der Kognition bei Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Störung empfohlen. Diese Therapien sind als nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (Ergotherapie, z.B. Hirnleistungstraining) erbringbar.

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlungen zu einer pharmakologischen Behandlung der leichten kognitiven Störung aufgrund einer Alzheimer-Krankheit ableiten. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der Empfehlungen für nicht-medikamentöse Maßnahmen wird Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a bestimmt.

Als Best Supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Patientenpopulation b: Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Auf Basis

der verfügbaren Evidenz wird der Einsatz von AChEI zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im leichten bis mittelschweren Stadium der Alzheimer-Demenz empfohlen. In der S3-Leitlinie Demenzen weist diese Empfehlung den höchsten Empfehlungsgrad auf.

Im Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass in der Versorgung nicht alle Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz eine Behandlung mit AChEI erhalten. Als Gründe hierfür wurden Kontraindikationen und Nebenwirkungen benannt. Demgegenüber steht jedoch die starke Empfehlung der S3-Leitlinie für den Einsatz von AChEI, die auf hochwertiger Evidenz in Form von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen basiert und zudem den deutschen Versorgungskontext berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass AChEI nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als empfohlener Therapiestandard gelten und folglich die zweckmäßige Therapie für Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz darstellen.

Hinsichtlich der Wirkstoffe Ginkgo biloba, Memantin und Donanemab wird auf die obenstehenden Ausführungen verwiesen. Diese Wirkstoffe werden nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b erachtet.

In der Gesamtschau der Evidenzlage werden die AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, bestimmt. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden.

Die für Patientengruppe b bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Unter Berücksichtigung der S3-Leitlinien-Empfehlung für den Einsatz kognitiver Verfahren bei leichter Demenz wird auch für Patientenpopulation b darauf hingewiesen, dass nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (Ergotherapie, z.B. Hirnleistungstraining) zur Linderung der Symptome beitragen können.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a

Bislang wurde für Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Wie obenstehend erläutert, haben nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (Ergotherapie, z.B. Hirnleistungstraining) vorliegend einen relevanten Stellenwert, der sich in der Leitlinien-Empfehlung von kognitivem

Training oder kognitiver Stimulation für Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Störung widerspiegelt.

Da die Anwendung von nicht-medikamentösen Maßnahmen über beobachtendes Abwarten hinausgeht, erachtet der G-BA es als sachgerecht, vorliegend Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe a zu bestimmen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lecanemab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

Für Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

- b) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

Für Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie CLARITY AD vor.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 50 bis 90 Jahren mit leichter kognitiver Störung aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder leichter Alzheimer-Demenz eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten einen positiven Biomarker-Nachweis für eine Amyloid-Pathologie aufweisen; dieser konnte entweder durch die Bewertung einer Positronenemissionstomografie (PET) mit Amyloid-Tracer (Amyloid-PET) oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β erfolgen. Weitere Einschlusskriterien basieren u.a. auf der Clinical Dementia Rating Scale (CDR) sowie dem Mini Mental Status Test (MMST).

Sofern die Patientinnen und Patienten bereits eine symptomatische Medikation zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit (z.B. AChEI oder Memantin) erhalten, musste die Dosis seit mindestens 12 Wochen vor Baseline stabil gewesen sein. Patientinnen und Patienten, die bislang keine symptomatische Medikation zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit erhalten haben, konnten ebenfalls an der Studie teilnehmen.

Insgesamt wurden 1 795 Patientinnen und Patienten auf eine Behandlung mit Lecanemab im Interventions- oder mit Placebo im Vergleichsarm randomisiert. Die Dauer der doppelblinden Behandlungsphase betrug 18 Monate. Zusätzlich zu Lecanemab bzw. Placebo sollten die mit

symptomatischen Antidementiva vorbehandelten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ihre entsprechende Medikation möglichst unverändert fortführen. Sofern medizinisch notwendig, waren die Anpassung einer bestehenden antidementiven Medikation sowie die Initiierung einer antidementiven Therapie bei bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten erlaubt.

zu den für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD vor. Da die Gesamtpopulation der Studie weder die Einschränkungen der Zulassung in Hinblick auf den ApoE ε4-Trägerstatus und die Verwendung von Antikoagulanzien noch die für die Patientengruppen a und b differenziell bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt, werden die auf der Gesamtpopulation basierenden Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Im Anhang legt der pharmazeutische Unternehmer zudem Analysen zu unterschiedlichen Teilpopulationen vor. Für die Nutzenbewertung sind Daten relevant, die einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Zudem sind die Vorgaben der Zulassung für das zu bewertende Arzneimittel zu berücksichtigen.

Folglich werden entsprechend der Patientengruppen a und b vorliegend Auswertungen für folgende Teilpopulationen der Studie CLARITY AD als relevant erachtet:

- Patientengruppe a: Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Störung aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne symptomatische Antidementiva zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzien zu Baseline erhalten haben (N = 252 [Lecanemab] versus N = 245 [Placebo]); nachfolgend Studienteilpopulation a
- Patientengruppe b: Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit bestehender AChEI-Therapie zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzien zu Baseline zu Baseline erhalten haben (N = 139 [Lecanemab] versus N = 138 [Placebo]); nachfolgend Studienteilpopulation b

Dabei liegen aufgrund des Studiendesigns, das die Gabe von AChEI als mögliche Begleittherapie in beiden Studienarmen vorsieht, in Bezug auf Patientengruppe b (leichte Alzheimer-Demenz) lediglich Daten zu Lecanemab als Zusatztherapie zu AChEI vor, nicht aber zu Lecanemab in der Anwendung als Monotherapie.

zu den Limitationen der Studie CLARITY AD

fehlende Angaben zur Anwendung nicht-medikamentöser Maßnahmen

Die Anwendung nicht-medikamentöser Therapien war während der Studie grundsätzlich erlaubt, allerdings wurden diese nicht systematisch im Rahmen der Studie angeboten. Insgesamt ist davon auszugehen, dass nicht-medikamentöser Therapien angewendet wurden, sofern diese medizinisch indiziert und verfügbar waren.

Es liegen jedoch keine Angaben zum Anteil und zur Art der während der Studie angewendeten nicht-medikamentösen Therapien vor.

fehlende Angaben zur Anwendung der Behandlung mit AChEI

Der pharmazeutische Unternehmer legt Angaben zu den in der Studie eingesetzten medikamentösen Begleitbehandlungen zu Studienbeginn und im Studienverlauf vor, nicht jedoch zur Dosierung und zu den Zeitpunkten der AChEI-Therapieanpassungen. Diese wären jedoch notwendig, um die Zulassungskonformität der Anwendung für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe b prüfen zu können:

Gemäß den Angaben der entsprechenden Fachinformationen sollen AChEI unter der Berücksichtigung des klinischen Ansprechens und der Verträglichkeit in einem definierten Zeitintervall auf die höchste verträgliche Dosis titriert werden.

Insgesamt ergeben sich keine Hinweise darauf, dass AChEI bei den Patientinnen und Patienten der Studienteilpopulation b nicht gemäß Fachinformation eingesetzt wurden. Zur Überprüfung fehlen jedoch die entsprechenden Angaben.

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

Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit Lecanemab bei einer Progression der Erkrankung ins mittelschwere Stadium abzubrechen. Der Abbruch der Behandlung mit Lecanemab beim Übergang ins mittelschwere Stadium war in der Studie nicht vorgesehen. Die Weiterbehandlung mit Lecanemab bei Patientinnen und Patienten mit Progression ins mittelschwere Stadium im Rahmen der Studie entspricht somit nicht den Vorgaben der Zulassung. Angaben zum Anteil der hiervon betroffenen Patientinnen und Patienten in der Studie liegen nicht vor.

Überdies ist sowohl für Lecanemab als auch für AChEI eine regelmäßige Evaluation der kognitiven Funktion und klinischen Symptome angezeigt, um zu beurteilen, ob die Behandlung bei fehlender klinischer Wirksamkeit abgebrochen werden soll. Die Erfassung therapeutischer Effekte war in der Studie vorgesehen, jedoch nicht eine Gesamteinschätzung der Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich einer möglichen fehlenden Wirksamkeit mit entsprechenden Vorgaben zum Absetzen von Lecanemab oder AChEI.

Hinsichtlich der Behandlung mit AChEI ergeben sich zudem Unsicherheiten in Bezug auf die Initiierung einer entsprechenden Behandlung bei Progression von leichter kognitiver Störung zu leichter Demenz. Insgesamt fehlen Angaben zu den Gründen für die während der Studie erfolgten Anpassungen der Begleitmedikation.

Für beide nutzenbewertungsrelevanten Studienteilpopulationen verbleiben somit insgesamt Unsicherheiten, ob in der Studie die Behandlungen gemäß Fachinformation bei fehlender Wirksamkeit abgesetzt und ob adäquate Therapien beim Übergang ins nächste Krankheitsstadium eingesetzt wurden.

Trotz der beschriebenen Limitationen der Studie CLARITY AD werden die Behandlung im Interventionsarm sowie die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie für beide Patientengruppen als hinreichend adäquat umgesetzt erachtet. Folglich werden die Ergebnisse auf Basis der Studie CLARITY AD im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

- a) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen unerwünschten Ereignissen (UE).

Für den Endpunkt Gesamt mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden nach Teilpopulation, AChEI-Einnahme zu Baseline, ApoE-ε4-Status und Region stratifizierte Auswertungen für die auf Responderanalysen basierenden Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgereicht. Diese werden aus methodischen Gründen gegenüber den im Dossier vorgelegten unstratifizierten Auswertungen präferiert und entsprechend im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen.

Symptomatik mittels Clinical Dementia Rating (CDR)

Das CDR ist ein Messinstrument zur Erfassung des Schweregrads der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit, welches auf einem semistrukturierten Interview sowohl mit der Patientin bzw. dem Patienten als auch mit einer Pflegeperson basiert.

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.

Basierend auf den 6 Domänen-Scores können zwei verschiedene Gesamtscores gebildet werden:

Der CDR-Sum of Boxes (CDR-SB) wird gebildet, indem die 6 Domänen-Scores zu einem Summenscore aufaddiert werden, sodass der CDR-SB eine Skalenspannweite von 0 bis 18 aufweist.

Der CDR-Global Score (CDR-GS) wird durch einen Algorithmus gebildet, bei dem u. a. die Domäne Gedächtnis stärker gewichtet wird als die anderen 5 Domänen, und nimmt Punktewerte einer Ordinalskala von 0 bis 3 Punkten (0 Punkte: keine Demenz, 0,5 Punkte: fragliche Demenz, 1 Punkt: leichte Demenz, 2 Punkte: moderate Demenz, 3 Punkte: schwere Demenz) an. Dadurch ist es möglich, dass sich in mehreren Domänen Änderungen im Krankheitsverlauf ergeben, die jedoch in den Gesamtscore CDR-GS nicht einfließen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu beiden Gesamtscores vor. Insgesamt weist der CDR-SB gegenüber dem CDR-GS eine höhere Sensitivität, insbesondere bei früher Alzheimer-Krankheit, auf und kann besser als dieser zwischen leichter kognitiver Störung und leichter Demenz unterscheiden. Vor diesem Hintergrund werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Auswertungen zur Beurteilung der Symptomatik auf Basis des CDR-SB herangezogen.

Responderanalysen zur Verschlechterung zu Monat 18 auf Basis des CDR-SB

Es liegen Auswertungen auf Grundlage des CDR-SB zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte (2,7 Punkte entsprechen 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 für die Studienteilpopulation a vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Auf Basis dieser Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung auf Basis des CDR-SB

Im Stellungnahmeverfahren wurden Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung sowie bis zur bestätigten Verschlechterung auf Basis des o.g. Responsekriteriums (Verschlechterung des CDR-SB um mindestens 3 Punkte) nachgereicht. Diese werden aus den folgenden Gründen im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen:

Auch wenn Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in Abhängigkeit von der konkreten Datensituation grundsätzlich geeignet sein können, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Auswertungen zu einer bestätigten bzw. dauerhaften Verschlechterung gegenüber solchen zu einer erstmaligen Verschlechterung zu bevorzugen. Dies ist darin begründet, dass eine Verschlechterung, die über einen längeren Zeitraum anhält, eine höhere Relevanz hat und eher den progressiven Krankheitsverlauf abbildet als singuläre Verschlechterungen zu einzelnen Zeitpunkten.

Die vorgelegten Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung weisen zudem methodische Limitationen auf, die sich insbesondere durch unklare bzw. fehlende Angaben zu den Zensierungen ergeben. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurden Patientinnen und Patienten zensiert, die keine Verschlechterung bis Monat 18 aufwiesen. Es ist nicht ersichtlich, warum in den vorgelegten Auswertungen Zensierungen zu Monat 21 angegeben sind und inwiefern Patientinnen und Patienten mit Ereignis kurz nach Monat 18 (aber im Rahmen des Visitfensters) in die Analyse eingingen. Insgesamt bleibt unklar, ob in den vorgelegten Analysen zur erstmaligen Verschlechterung Ereignisse im Lecanemab-Arm, insbesondere in den Auswertungen zu Studienteilpopulation b, nicht berücksichtigt wurden.

Insbesondere vor dem Hintergrund der genannten methodischen Limitationen werden die Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in der Gesamtschau für nicht hinreichend sicher interpretierbar erachtet.

In den Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung war ein Ereignis festgelegt als Verschlechterung im CDR-SB um mindestens 3 Punkte an zwei aufeinanderfolgenden Visiten. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt und eine einmalige Verschlechterung ohne Folgeerhebung wurde nicht als bestätigte Verschlechterung gewertet.

Folglich wurden Patientinnen und Patienten mit erstmaliger Verschlechterung zu Monat 18 sowie solche mit einer einmaligen Verschlechterung, nach der keine Folgeerhebung stattfand (z.B. aufgrund von Studienabbruch), nicht als Patientinnen und Patienten mit Ereignis gezählt. Dies kann zur Verzerrung der Analysen führen, insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit erstmaliger Verschlechterung zu Monat 18 sowie der differenziellen, im Lecanemab-Arm geringeren Rückläufe. Geeignete Sensitivitätsanalysen liegen nicht vor. Somit sind die vorgelegten Analysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung nicht geeignet und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

stetige Analysen zur Veränderung von Baseline zu Monat 18 auf Basis des CDR-SB

Zudem liegen Auswertungen zur Veränderung im CDR-SB zu Monat 18, basierend auf dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM), vor. Die Veränderung im CDR-SB zu Monat 18 stellt den primären Endpunkt der Studie CLARITY AD dar und wurde vielfach in der Öffentlichkeit zitiert. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen zur Verschlechterung zu Monat 18 herangezogen. Die stetigen Analysen werden vorliegend aus Gründen der Transparenz ergänzend dargestellt.

Auf Basis der stetigen Analysen zeigt sich für die Patientenpopulation a kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Kognition mittels Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale 14 (ADAS-Cog14)

Der ADAS-Cog14 ist ein Funktionstest, der zur Bewertung des Schweregrads kognitiver Beeinträchtigung bei Alzheimer-Demenz entwickelt wurde.

Die Erhebung erfolgt in Form eines Interviews mit der Patientin bzw. dem Patienten. Die Items umfassen sowohl Aufgaben, die durch die Patientin bzw. den Patienten selbst durchzuführen sind (beispielsweise zur zeitlichen und räumlichen Orientierung), als auch subjektive Bewertungen durch die interviewende Person (beispielsweise zum Sprachverständnis). Der Score aller Items wird zu einem Summenscore aufaddiert; die Skalenspannweite des ADAS-Cog14 reicht von 0 bis 90 Punkten.

Es liegen Auswertungen auf Grundlage des ADAS-Cog14 zur Verschlechterung um mindestens 13,5 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 für die Studienteilpopulation a vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Auf Basis dieser Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D

Der Gesundheitszustand wurde mittels der VAS des EQ-5D erfasst, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zum eigenen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantworten. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die VAS des EQ-5D wird in der Kategorie Morbidität für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Es liegen Auswertungen auf Grundlage der EQ-5D VAS zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 für die Studienteilpopulation a vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Auf Basis dieser Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

zum Messinstrument Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS)

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

- ADAS-Cog12: 4 Items
- MMST: 2 Items
- CDR-SB: alle 6 Domänen

Das Ergebnis des CDR-SB geht somit vollständig in den ADCOMS ein; ebenso sind die 4 in den ADCOMS eingehenden Items des ADAS-Cog12 auch im ADAS-Cog14 enthalten.

Der ADCOMS ist somit gegenüber dem CDR-SB und dem ADAS-Cog14 redundant. Die im Dossier vorgelegten Auswertungen auf Basis des ADCOMS werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Aktivitäten des täglichen Lebens mittels Alzheimer's Disease Cooperative Study Mild Cognitive Impairment Activities of Daily Living Inventory (ADCS-MCI-ADL)

Im Dossier liegen Auswertungen zu Aktivitäten des täglichen Lebens auf Basis des ADCS-MCI-ADL vor. Dieses ist ein Messinstrument mittels Fremdeinschätzung zur Erfassung der Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Störung. 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).

Aktivitäten des täglichen Lebens werden grundsätzlich als patientenrelevant im Anwendungsgebiet der Alzheimer-Krankheit erachtet. Das Messinstrument ADCS-MCI-ADL wird jedoch nicht als valide und geeignet zur Erfassung von Aktivitäten des täglichen Lebens in der vorliegenden Indikation bewertet. Dies ist begründet in fehlenden Informationen zur Inhaltsvalidität, insbesondere zur Einbindung von Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet bei der Entwicklung des Instruments. Darüber hinaus wird das ADCS-MCI-ADL ausschließlich durch Fremdeinschätzung erhoben, obwohl davon auszugehen ist, dass Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit überwiegend noch in der Lage sind, Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens selbst zu beurteilen. Zudem geht aus den vorgelegten Quellen nicht hervor, dass das ADCS-MCI-ADL neben Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Störung auch für Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit konzipiert ist.

Vor diesem Hintergrund werden die Auswertungen auf Basis des ADCS-MCI-ADL nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Biomarker-assoziierte Endpunkte

Im Dossier wurden mehrere Biomarker-assoziierte Endpunkte zu Amyloid- und Tau-Pathologie vorgelegt. Die Erhebung erfolgte dabei mittels bildgebender Verfahren und Liquor-Diagnostik. Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sind die mit der Veränderung der Amyloid- und Tau-Pathologie verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität relevant. Eine Surrogatvalidierung mit Biomarker-assoziiertem Endpunkt als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt wurde nicht vorgelegt. Vor diesem Hintergrund werden die Biomarker-assoziierten Endpunkte nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Lebensqualität

Die Quality of Life in Alzheimer's Disease Scale (QOL-AD) ist ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Das Instrument erfasst mit insgesamt 13 Items die gesundheitsbezogene Lebensqualität separat durch Selbsteinschätzung (mittels eines strukturierten Interviews) und Fremdeinschätzung (mittels eines Fragebogens für Angehörige oder Pflegepersonen). Der Score aller 13 Items (jeweils Skala von 1 bis 4) wird zu einem Summenscore aufaddiert, sodass die Skalenspannweite von 13 bis 52 reicht.

In der Studie CLARITY AD wurde der QOL-AD sowohl in der patientenberichteten Form als auch in der fremdberichteten Form erhoben. Auf Grundlage der Validierungsstudie und unter Berücksichtigung der Baseline-Charakteristika wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in der Studie CLARITY AD überwiegend in der Lage waren, den QOL-AD selbst zu beantworten. Vor diesem Hintergrund wird die patientenberichtete Version des QOL-AD für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Diesbezüglich liegen Auswertungen zur Verschlechterung um mindestens 5,85 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 für die Studienteilpopulation a vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Auf Basis dieser Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Es liegen Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vor, die während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftraten.

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) wird die Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Gesamtraten der SUE und unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Auswertungen auf Basis der Studienteilpopulation a.

Im Detail zeigt sich im Endpunkt symptomatische ARIA-Ereignisse ein statistisch signifikanter Nachteil von Lecanemab. Dabei liegt eine Diskrepanz zwischen dem 95 %-Konfidenzintervall, das den Nulleffekt überdeckt, und dem p-Wert (< 0,05) vor.

Zudem zeigt sich im Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ebenfalls ein statistisch signifikanter Nachteil von Lecanemab.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Lecanemab zur Behandlung von Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, liegen Daten auf Basis der Studie CLARITY AD vor. Diese ist eine doppelblinde randomisierte Studie zum Vergleich von Lecanemab gegenüber Placebo über einen Behandlungszeitraum von 18 Monaten, ggf. zusätzlich zu einer fortgeführten Behandlung mit symptomatischen Antidementiva.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Lecanemab für die Patientenpopulation a werden Daten auf Basis einer Studienteilpopulation herangezogen, die einen Vergleich von Lecanemab gegenüber Best Supportive Care ermöglichen.

Bezüglich der Mortalität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunkt категорie Morbidität zeigt sich auf Basis der Responderanalysen für die Endpunkte Symptomatik mittels CDR-SB, Kognition mittels ADAS-Cog14 und Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkt kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Auswertungen auf Basis des QOL-AD.

In der Endpunkt kategorie Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Im Detail zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Lecanemab in den Endpunkten symptomatische ARIA-Ereignisse und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion.

Insgesamt werden keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Kategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

In der Gesamtschau lassen sich für die Patientenpopulation a auf Basis der Studie CLARITY AD in den Endpunkt kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede feststellen. Ein Zusatznutzen von Lecanemab zur Behandlung von Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, ist damit nicht belegt.

- b) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die patientenrelevanten Endpunkte, die im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden, sind für die Patientengruppe a und b identisch. Diesbezüglich wird auf die obenstehenden Ausführungen verwiesen. Nachfolgend werden die Ergebnisse auf Basis der herangezogenen Endpunkte beschrieben.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamt mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Symptomatik mittels Clinical Dementia Rating (CDR)

Es liegen Auswertungen auf Grundlage des CDR-SB zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte (2,7 Punkte entsprechen 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 für die Studienteilpopulation b vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Auf Basis dieser Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zudem liegen Auswertungen zur Veränderung im CDR-SB zu Monat 18 (MMRM-Analysen) vor. Für die Nutzenbewertung werden die Responderanalysen zur Verschlechterung zu Monat 18 herangezogen. Die stetigen Analysen werden vorliegend aus Gründen der Transparenz ergänzend dargestellt.

Auf Basis der stetigen Analysen zeigt sich für die Patientenpopulation b ein statistisch signifikanter Vorteil von Lecanemab gegenüber AChEI. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von - 0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Kognition mittels Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale 14 (ADAS-Cog14)

Es liegen Auswertungen auf Grundlage des ADAS-Cog14 zur Verschlechterung um mindestens 13,5 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 für die Studienteilpopulation b vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Auf Basis dieser Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D

Es liegen Auswertungen auf Grundlage der EQ-5D VAS zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 für die Studienteilpopulation b vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Auf Basis dieser Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Es liegen Auswertungen auf Grundlage des QOL-AD zur Verschlechterung um mindestens 5,85 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 für die Studienteilpopulation b vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Auf Basis dieser Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigt sich für Studienteilpopulation b jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Im Detail zeigt sich im Endpunkt symptomatische ARIA-Ereignisse ein statistisch signifikanter Nachteil von Lecanemab. Dabei liegt eine Diskrepanz zwischen dem 95 %-Konfidenzintervall, das den Nulleffekt überdeckt, und dem p-Wert (< 0,05) vor.

Zudem zeigt sich im Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ebenfalls ein statistisch signifikanter Nachteil von Lecanemab. Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lecanemab.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Lecanemab zur Behandlung von Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, liegen Daten auf Basis der Studie CLARITY AD vor. Diese ist eine doppelblinde randomisierte Studie zum Vergleich von Lecanemab gegenüber Placebo über einen Behandlungszeitraum von 18 Monaten, ggf. zusätzlich zu einer fortgeführten Behandlung mit symptomatischen Antidementiva.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Lecanemab für die Patientenpopulation b werden Daten auf Basis einer Studienteilpopulation herangezogen, die einen Vergleich von Lecanemab gegenüber Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin ermöglichen.

Bezüglich der Mortalität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunkt kategorie Morbidität zeigt sich auf Basis der Responderanalysen für die Endpunkte Symptomatik mittels CDR-SB, Kognition mittels ADAS-Cog14 und Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkt kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Auswertungen auf Basis des QOL-AD.

In der Endpunkt kategorie Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Im Detail zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Lecanemab in den Endpunkten symptomatische ARIA-Ereignisse und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion. Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lecanemab.

Insgesamt werden keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Kategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

In der Gesamtschau lassen sich für die Patientenpopulation b auf Basis der Studie CLARITY AD in den Endpunkt kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede feststellen. Ein Zusatznutzen von Lecanemab zur Behandlung von Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das Arzneimittel Legembi mit dem Wirkstoff Lecanemab zum Einsatz in folgendem Anwendungsgebiet:

„Legembi wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind.“

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientenpopulationen unterschieden:

- a) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

- b) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lecanemab wurde Best Supportive Care bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation werden Daten auf Basis einer Studienteilpopulation der doppelblinden randomisierten Studie CLARITY AD herangezogen, die einen Vergleich von Lecanemab gegenüber Best Supportive Care über einen Behandlungszeitraum von 18 Monaten ermöglichen.

Bezüglich der Mortalität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunkt категорie Morbidität zeigt sich auf Basis der Responderanalysen für die Endpunkte Symptomatik mittels CDR-SB, Kognition mittels ADAS-Cog14 und Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkt категорie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich auf Basis des QOL-AD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunkt категорie Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Im Detail zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Lecanemab in den Endpunkten symptomatische ARIA-Ereignisse und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion.

Insgesamt werden keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Kategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

In der Gesamtschau lassen sich für die Patientenpopulation a auf Basis der Studie CLARITY AD in den Endpunkt категорien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede feststellen. Ein Zusatznutzen von Lecanemab zur Behandlung von Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, ist damit nicht belegt.

Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lecanemab wurde Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation werden Daten auf Basis einer Studienteilpopulation der doppelblinden randomisierten Studie CLARITY AD herangezogen, die einen Vergleich von Lecanemab gegenüber Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin über einen Behandlungszeitraum von 18 Monaten ermöglichen.

Bezüglich der Mortalität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

In der Endpunkt категорie Morbidität zeigt sich auf Basis der Responderanalysen für die Endpunkte Symptomatik mittels CDR-SB, Kognition mittels ADAS-Cog14 und

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkt kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich auf Basis des QOL-AD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunkt kategorie Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Im Detail zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Lecanemab in den Endpunkten symptomatische ARIA-Ereignisse und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion. Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lecanemab.

Insgesamt werden keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Kategorie Nebenwirkungen abgeleitet.

In der Gesamtschau lassen sich für die Patientenpopulation b auf Basis der Studie CLARITY AD in den Endpunkt kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede feststellen. Ein Zusatznutzen von Lecanemab zur Behandlung von Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Nutzenbewertungsdossier zu Lecanemab vorgelegten Angaben weisen Limitationen auf, insbesondere in Bezug auf die Schätzung der Demenz-Prävalenz auf der Grundlage eines literaturbasierten Herleitungsansatzes sowie die über das Anwendungsgebiet hinausgehenden Einschränkungen hinsichtlich der verfügbaren Behandlungskapazitäten und der Patientenpräferenzen/Arztentscheidungen. Insgesamt stellen die Angaben aus dem Dossier zu Lecanemab eine Unterschätzung dar.

Dem vorliegenden Beschluss werden die auf einer Berechnung des IQWiG basierenden Angaben aus der Dossierbewertung A25-134³ zu Donanemab auf Grundlage der im Nutzenbewertungsdossier zu Donanemab vorgelegten Angaben herangezogen.

Diese beruhen u.a. auf einer Prävalenzschätzung auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse sowie auf einer Einschränkung auf ApoE ε4-Nichtträger und -Heterozygote gemäß Zulassung. Im Dossier zu Donanemab wurde in weiteren Schritten der Anteil von Patientinnen und Patienten ermittelt, die für eine Behandlung mit Donanemab anhand von sogenannten Appropriate Use Criteria (AUC) bzw. Appropriate Use Recommendations (AUR) auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien von Zulassungsstudien zu Lecanemab und Aducanumab infrage kommen. Gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden hierdurch u.a. Komorbiditäten und Überwachungsrichtlinien für unerwünschte Ereignisse UE, z. B. ARIA, berücksichtigt. Insgesamt führt der Schritt zu einer Einschränkung der Zielpopulation, die sich nicht aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet ergibt.

³ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1278/#nutzenbewertung>

Die im Beschluss herangezogenen Angaben basieren auf der Herleitung der Zahlen im Dossier zu Donanemab und ergeben sich unter Nicht-Berücksichtigung der Eingrenzung auf AUC bzw. AUR.

Die hierdurch resultierenden Angaben stellen die bis dato beste Annäherung an die GKV-Zielpopulation dar, insbesondere aufgrund der im Vergleich zum Verfahren von Lecanemab geeigneter Schätzung der Demenz-Prävalenz. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass bei Berücksichtigung von Kontraindikationen, z.B. eine Behandlung mit Antikoagulanzien, sowie weiterer Voraussetzungen (z.B. vorhergehende Registrierung im Controlled Access Programme [CAP]), von einer geringeren Patientenzahl auszugehen ist. Limitationen der Herleitung ergeben sich überdies u.a. in Bezug auf die Ermittlung des Anteilswertes der Patientinnen und Patienten mit Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit.

Insgesamt sind die Angaben mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Leqembi (Wirkstoff: Lecanemab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Januar 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/legembi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Lecanemab muss durch Fachärztinnen und -ärzte für Neurologie oder Fachärztinnen und -ärzte für Psychiatrie und Psychotherapie, die in der Behandlung von Alzheimer-Erkrankungen erfahren sind und Möglichkeiten zur zeitnahen Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT)-Diagnostik haben, erfolgen.

Vor Einleitung der Behandlung mit Lecanemab muss ein Test auf den ApoE ε4-Status durchgeführt werden sowie das Vorliegen einer Amyloid-Beta (Aβ)-Pathologie mittels eines geeigneten Tests bestätigt werden.

Während der Behandlung mit Lecanemab sollten etwa alle 6 Monate eine Überprüfung der kognitiven Funktion und eine Beurteilung der klinischen Symptome durchgeführt werden.

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

Gemäß Anlage III Nr. 10a der Arzneimittel-Richtlinie ist daher für die Weiterverordnung von Lecanemab die Verhinderung des Übergangs in eine mittelschwere Alzheimer-Krankheit alle 6 Monate zu überprüfen. Art, Dauer und Ergebnis des Einsatzes von Lecanemab sind zu dokumentieren.

Lecanemab kann Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) verursachen. Zusätzlich zu ARIA sind bei mit Lecanemab behandelten Patientinnen und Patienten intrazerebrale Blutungen mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm aufgetreten.

Vor Einleitung der Behandlung mit Lecanemab ist eine aktuelle (nicht älter als 6 Monate) Baseline-Gehirn-MRT einzuholen, um eine Beurteilung im Hinblick auf vorbestehende ARIA vorzunehmen. Ferner ist vor der 3., 5., 7. und 14. Infusion jeweils eine MRT durchzuführen. Wenn bei einer Patientin bzw. einem Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der

Behandlung Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten, sollte eine klinische Beurteilung, einschließlich MRT, erfolgen.

Die Behandlung mit Lecanemab sollte bei Patientinnen und Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, nicht eingeleitet werden.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten inkl. Patientenkarte enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen zu den o.g. Voraussetzungen für die Behandlung mit Lecanemab und Warnhinweise zu den Risiken von ARIA.

Die Einleitung der Behandlung sollte bei allen Patientinnen und Patienten über ein obligatorisches zentrales Registrierungssystem im Rahmen eines Programmes für kontrollierten Zugang (Controlled Access Programme, CAP) erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Therapiekosten für eine Best Supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best Supportive Care für die Patientengruppe a) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best Supportive Care hier auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann Best Supportive Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungs-modus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Lecanemab | kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage | 26,1 | 1 | 26,1 |
| Best Supportive Care | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Best Supportive Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | |

b) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungs-modus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|-------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Lecanemab | kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage | 26,1 | 1 | 26,1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin | | | | |
| Donepezil | kontinuierlich, 1 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Galantamin | kontinuierlich, 1 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Rivastigmin | kontinuierlich, 2 x täglich | 365,0 | 1 | 365,0 |

Verbrauch:

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg)⁴.

- a) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Lecanemab | 10 mg/kg KG 777 mg | 777 mg | 2 x 500 mg | 26,1 | 52,2 x 500 mg |
| Best Supportive Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Best Supportive Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |

- b) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|------------------------------------|-------------------------|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Lecanemab | 10 mg/kg KG = 777 mg | 777 mg | 2 x 500 mg | 26,1 | 52,2 x 500 mg |

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|----------------------|--|---|---|--|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin | | | | | |
| Donepezi | 5 mg – 10 mg | 5 mg – 10 mg | 1 x 5 mg – 1 x 10 mg | 365,0 | 365 x 5 mg – 365 x 10 mg |
| Galantamin | 16 mg – 24 mg | 16 mg – 24 mg | 1 x 16 mg – 1 x 24 mg | 365,0 | 365 x 16 mg – 365 x 24 mg |
| Rivastigmin | 3 mg – 6 mg | 6 mg – 12 mg | 2 x 3 mg – 2 x 6 mg | 365,0 | 730 x 3 mg – 730 x 6 mg |

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapienkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

- a) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind
- b) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabe- preis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---------------------------------------|---------------|---------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Lecanemab 500 mg | 1 KII | 788,86 € | 1,77 € | 43,05 € | 744,04 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Donepezil 5 mg | 98 FTA | 63,17 € | 1,77 € | 4,10 € | 57,30 € |
| Donepezil 10 mg | 98 FTA | 66,26 € | 1,77 € | 4,35 € | 60,14 € |
| Galantamin 16 mg | 84 REK | 57,72 € | 1,77 € | 3,67 € | 52,28 € |
| Galantamin 24 mg | 84 REK | 59,02 € | 1,77 € | 3,77 € | 53,48 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Rivastigmin 3 mg | 112 HKP | 69,90 € | 1,77 € | 4,63 € | 63,50 € |
| Rivastigmin 6 mg | 112 HKP | 73,02 € | 1,77 € | 4,88 € | 66,37 € |

Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; REK = Retard-Hartkapseln

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

Vor Behandlungsbeginn sowie vor der 3., 5., 7. und 14. Infusion müssen gemäß Fachinformation Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte eine zusätzliche MRT-Untersuchung erfolgen, wenn bei einer Patientin bzw. einem Patienten Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten.

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Leistung | Anzahl | Kosten pro Einheit | Kosten pro Patient pro Jahr |
|--------------------------|--|--------|--------------------|-----------------------------|
| Lecanemab | MRT-Untersuchung des Neurocraniums (GOP 34410) | 5 | 130,50 € | 652,50 € |

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht volumäglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Lecanemab (Leqembi); LEQEMBI® 100 mg/ml; Stand: September 2025

- b) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Lecanemab (Leqembi); LEQEMBI® 100 mg/ml; Stand: September 2025

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Leqembi handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossier in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers < 5 % (0,96 %).

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu insgesamt 8 Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einem Anteil von insgesamt 0,96 % Studienteilnehmenden an deutschen Prüfstellen vor.

Dabei ergeben sich in Bezug auf eine der Studien (Studie BAN2401-G000-303) Unsicherheiten in Bezug auf die Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer über alle Prüfstellen hinweg auf Basis einer Schätzung. Überdies ist unklar, ob die Rekrutierung für diese Studie bereits abgeschlossen ist.

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

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Januar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Mai 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 26. August 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lecanemab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. August 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lecanemab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. November 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2026 statt.

Mit Schreiben vom 13. Januar 2026 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Januar 2026 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Februar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|------------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. Januar 2023 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. Mai 2025 | Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 6. Januar 2026 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. Januar 2026 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 20. Januar 2026 3. Februar 2026 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Februar 2026 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 19. Februar 2026 | Beschlußfassung über die Änderung der AM-RL |

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken