

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
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

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	30
4.	Verfahrensablauf	30
5.	Beschluss	33
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	46
B.	Bewertungsverfahren.....	47
1.	Bewertungsgrundlagen	47
2.	Bewertungsentscheidung	47
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
2.2	Nutzenbewertung	47
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	48
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	49
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	53
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	54
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	55
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	58
5.1	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	58
5.2	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN).....	208
5.3	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH.....	235

5.4	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	241
5.5	Stellungnahme der Life Molecular Imaging GmbH	252
5.6	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	268
5.7	Stellungnahme der GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG.....	273
5.8	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	298
5.9	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	301
5.10	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	310
5.11	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.....	317
5.12	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	336
5.13	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	343
5.14	Stellungnahme der Biogen GmbH	350
5.15	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN).....	368
5.16	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Thomas Duning, Vorstand des Berufsverbandes Deutscher Neurologen, Chefarzt der Klinik für Neurologie mit Institut für klinische Neurophysiologie und Neurologische Frührehabilitation	388
5.17	Stellungnahme des Deutschen Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V.	402
5.18	Stellungnahme des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)	422
5.19	Stellungnahme von Prof. Dr. Timo Grimmer, für TUM Universitätsklinikum	435
5.20	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG).....	443
5.21	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	453
5.22	Stellungnahme des Berufsverbandes Deutscher Nuklearmediziner - BDN	476
5.23	Stellungnahme des PET e.V.....	503
5.24	Stellungnahme vom Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN), Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN), Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)	530
5.25	Stellungnahme des Verbandes der Elektro- und Digitalindustrie (ZVEI e. V.).....	543
D.	Anlagen	570
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	570
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	596

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lecanemab:

Best Supportive Care

- b) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lecanemab:

Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin

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

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-Nichtträger 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 progredient 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.

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.

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>

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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-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 ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-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) erhielten, 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 Antikoagulanzen 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 ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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 ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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 abubrechen. 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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

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

Morbidität

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden nach Teilpopulation, AChEI-Einnahme zu Baseline, ApoE- ϵ 4-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 Punktwerte 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 Visitenfensters) 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 Kompositskala, 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 ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-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 Endpunktkategorie 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 Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Auswertungen auf Basis des QOL-AD.

In der Endpunktkategorie 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 Endpunktkategorien 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 ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind, ist damit nicht belegt.

- b) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-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 Gesamtmortalität 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 ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-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 Endpunktkategorie 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 Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Auswertungen auf Basis des QOL-AD.

In der Endpunktkategorie 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 Endpunktkategorien 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 ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind, ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind
- b) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-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 Endpunktkategorie 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 Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich auf Basis des QOL-AD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie 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 Endpunktkategorien 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 Endpunktkategorie 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 Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich auf Basis des QOL-AD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie 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 Endpunktkategorien 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 ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-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 ϵ 4-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.

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 geeigneteren Schätzung der Demenz-Prävalenz. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass bei Berücksichtigung von Kontraindikationen, z.B. eine Behandlung mit Antikoagulanzen, sowie weiterer Voraussetzungen (z.B. vorhergehende Registrierung im Controlled Access

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

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/leqembi-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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lecanemab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ 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				

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					
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
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 Jahrestherapiekosten 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 (Apotheken abgabepreis)	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 €
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-Tab: 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. regelhafte 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 vollumfänglich 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

5. Beschluss

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 22. Januar 2026 (BAnz AT 12.03.2026 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden in alphabetischer Reihenfolge Angaben zu dem Wirkstoff Lecanemab wie folgt eingefügt:**

Lecanemab

Beschluss vom: 19. Februar 2026

In Kraft getreten am: 19. Februar 2026

BAnz AT 24.03.2026 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. April 2025):

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. Februar 2026):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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:

Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lecanemab gegenüber Best Supportive Care:

Ein Zusatznutzen ist 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lecanemab gegenüber Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie CLARITY AD: randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, Lecanemab versus Placebo

Mortalität

Endpunkt	Lecanemab		Placebo		Lecanemab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität^a					
	252	0 (0)	245	3 (1,2)	0,14 [0,01; 2,68] 0,080

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-111) und dem Addendum (A26-01), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Lecanemab			Placebo			Lecanemab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert
Symptomatik mittels CDR-SB (Responderanalyse)							
Verschlechterung zu Monat 18 ^b	216	22 (10,2)		217	25 (11,5)		0,85 [0,51; 1,44] 0,547
Endpunkt	Lecanemab			Placebo			Lecanemab vs. Placebo
	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 MW (SE)	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 MW (SE)	MWD [95 %-KI] p-Wert
Symptomatik mittels CDR-SB (stetige Analyse, ergänzend dargestellt)							
Veränderung zu Monat 18 ^d	242	2,6 (1,07)	0,92 (0,12)	240	2,7 (1,09)	1,05 (0,12)	-0,13 [-0,47; 0,20] 0,434
Endpunkt	Lecanemab			Placebo			Lecanemab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI] p-Wert
Kognition mittels ADAS-Cog14							
Verschlechterung zu Monat 18 ^e	213	11 (5,2)		215	12 (5,6)		0,86 [0,39; 1,89] 0,705
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS							
Verschlechterung zu Monat 18 ^f	216	37 (17,1)		218	36 (16,5)		1,02 [0,67; 1,55] 0,923

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Lecanemab		Placebo		Lecanemab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
QOL-AD					
Verschlechterung zu Monat 18 ^g	216	21 (9,7)	217	21 (9,7)	1,00 [0,57; 1,78] 0,992

Nebenwirkungen

Endpunkt	Lecanemab		Placebo		Lecanemab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^h					
	252	226 (89,7)	245	207 (84,5)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^h					
	252	37 (14,7)	245	28 (11,4)	1,28 [0,81; 2,03] 0,293
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	252	11 (4,4)	245	7 (2,9)	1,53 [0,60; 3,88] 0,530
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Symptomatische ARIA-Ereignisse ⁱ	252	6 (2,4)	245	0 (0)	12,64 [0,72; 223,18] 0,016
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UE) ^j	252	67 (26,6)	245	19 (7,8)	3,43 [2,13; 5,53] < 0,001
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Eine Zunahme des CDR-SB um $\geq 2,7$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). c. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden. d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). e. Eine Zunahme um $\geq 13,5$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 90). f. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). g. 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). h. unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse i. Betrachtet werden folgende Ereignisse: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H. j. operationalisiert über eine vom pharmazeutischen Unternehmer zusammengestellte PT-Liste					
Abkürzungen ACHel = Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA = Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien (amyloid-related imaging abnormalities); ARIA-E = ARIA mit Ödem; ARIA-H = ARIA mit Hämosiderinablagerung; CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT = Preferred Term; pU = pharmazeutischer Unternehmer; QOL-AD = Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SUE = schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = visuelle Analogskala					

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie CLARITY AD: randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, Lecanemab versus Placebo (jeweils in Kombination mit AChEI)

Mortalität

Endpunkt	Lecanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität^a					
	139	1 (0,7)	138	1 (0,7)	0,99 [0,06; 15,71] > 0,999

Morbidität

Endpunkt	Lecanemab + AChEI			Placebo + AChEI			Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Symptomatik mittels CDR-SB (Responderanalyse)							
Verschlechterung zu Monat 18 ^b	103	28 (27,2)		115	39 (33,9)		0,84 [0,56; 1,27] 0,410
Endpunkt	Lecanemab + AChEI			Placebo + AChEI			Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 MW (SE)	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 18 MW (SE)	
Symptomatik mittels CDR-SB (stetige Analyse, ergänzend dargestellt)							
Veränderung zu Monat 18 ^d	136	3,7 (1,29)	1,87 (0,24)	137	3,7 (1,38)	2,61 (0,23)	-0,74 [-1,40; -0,09] 0,026 <u>SMD^e</u> -0,30 [-0,57; -0,03]
Endpunkt	Lecanemab + AChEI			Placebo + AChEI			Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Kognition mittels ADAS-Cog14							
Verschlechterung zu Monat 18 ^f	99	14 (14,1)		111	26 (23,4)		0,63 [0,35; 1,14] 0,130
Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS							
Verschlechterung zu Monat 18 ^g	103	16 (15,5)		113	25 (22,1)		0,66 [0,38; 1,17] 0,155

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Lecanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
QOL-AD					
Verschlechterung zu Monat 18 ^h	104	10 (9,6)	113	19 (16,8)	0,56 [0,28; 1,15] 0,115

Nebenwirkungen

Endpunkt	Lecanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Lecanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)ⁱ					
	139	127 (91,4)	138	111 (80,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)ⁱ					
	139	20 (14,4)	138	14 (10,1)	1,42 [0,75; 2,70] 0,293
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	139	10 (7,2)	138	4 (2,9)	2,48 [0,80; 7,73] 0,126
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
symptomatische ARIA Ereignisse ^j	139	7 (5,0)	138	1 (0,7)	6,95 [0,87; 55,74] 0,034
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UE) ^k	139	32 (23,0)	138	10 (7,2)	3,18 [1,63; 6,21] < 0,001
Harnwegsinfektionen (PT, UE)	139	5 (3,6)	138	17 (12,3)	0,29 [0,11; 0,77] 0,008
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Eine Zunahme des CDR-SB um $\geq 2,7$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). c. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden. d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). e. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Hierbei liegt das 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. f. Eine Zunahme um $\geq 13,5$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 90).					

- g. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
- h. Eine Abnahme um $\geq 5,85$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 13 bis 52).
- i. unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse
- j. Betrachtet werden folgende Ereignisse: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H.
- k. operationalisiert über eine vom pharmazeutischen Unternehmer zusammengestellte PT-Liste

Abkürzungen

AChEI = Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog14 = Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item Version; ARIA = Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien (amyloid-related imaging abnormalities); ARIA-E = ARIA mit Ödem; ARIA-H = ARIA mit Hämosiderinablagerung; CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT = Preferred Term; pU = pharmazeutischer Unternehmer; QOL-AD = Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE = schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = visuelle Analogskala

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

- a) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind
und
- b) Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind

circa 131 000 bis 440 000 Patientinnen und Patienten

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/leqembi-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 ϵ 4-Status durchgeführt werden sowie das Vorliegen einer Amyloid-Beta (A β)-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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lecanemab	38 838,89 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	652,50 €
Gesamt:	39 491,39 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Dezember 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Lecanemab	Zuschläge für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610 €

- 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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lecanemab	38 838,89 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	652,50 €
Gesamt:	39 491,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Donepezil	213,41 € - 223,99 €
Galantamin	227,17 € - 232,38 €
Rivastigmin	413,88 € - 432,59 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Lecanemab	Zuschläge für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- 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.
- 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

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 ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

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 < 5 % Prozent.

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Februar 2026 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 24.03.2026 B4

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. August 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Lecanemab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. Januar 2026 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Absatz 3 S.2, 92 Absatz3a SGB V i.V.m. § 7 Absatz 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lecanemab
- **Handelsname:** Leqembi
- **Therapeutisches Gebiet:** Alzheimer-Krankheit (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Eisai GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-09-01-D-1054

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 954,52 kB)

Modul 2

(PDF 1,10 MB)

Modul 3

(PDF 2,18 MB)

Modul 4

(PDF 4,38 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 22,89 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1257/>

01.12.2025 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,15 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lecanemab (Leqembi)

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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

- a. **Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lecanemab: Beobachtendes Abwarten

- b. **Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lecanemab: Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin

Stand der Information: Mai 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2,11 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 182,80 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2025
 - Mündliche Anhörung: 12.01.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2026 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lecanemab - 2025-09-01-D-1054*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 12.01.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12. Januar 2026 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Lecanemab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Eisai GmbH	19.12.2025
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	13.12.2025
UCB Pharma GmbH	15.12.2025
Lilly Deutschland GmbH	16.12.2025
Life Molecular Imaging GmbH	17.12.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	18.12.2025
GE HealthCare	18.12.2025
Roche Pharma AG	19.12.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	19.12.2025
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	19.12.2025
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. Unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e.V.	19.12.2025
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa	19.12.2025
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	19.12.2025
Biogen GmbH	19.12.2025
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	19.12.2025
Prof. Dr. med. Thomas Duning, Klinik für Neurologie am Klinikum Bremen Ost	21.12.2025
Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V. (DNG)	21.12.2025
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)	21.12.2025
Prof. Dr. Timo Grimmer, Neurologie TUM Universitätsklinikum	21.12.2025
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	21.12.2025
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)	22.12.2025
Für folgende Stellungnehmer liegt keine Stellungnahmeberechtigung gemäß § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 19 Absatz 1 Verfo vor:	
Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. (BDN)	16.12.2025
PET e.V.	16.12.2025
Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN) Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN) Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)	21.12.2025
Verband der Elektro- und Digitalindustrie (ZVEI e.V.)	22.12.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Eisai GmbH						
Frau Pfeiffer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Mehlig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Kockelmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Eheberg	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)						
Herr Prof. Dr. Drzezga	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
UCB Pharma GmbH						
Herr Dr. Möllers	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Hummel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH						
Herr Dr. Dichter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Heisser	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Life Molecular Imaging GmbH						
Frau Schalabi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Hemstedt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Herr Dykukha	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Oehler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GE HealthCare						
Frau Dr. Scharl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Rode-Kluge	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Simon	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Martin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Dr. Kluth-Pepper	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Hoppe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						

Frau Dr. Libri	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. Unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e.V.						
Herr Prof. Dr. Jessen	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Frau Scheumann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Biogen GmbH						
Frau Patel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Henning	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)						
Herr Prof. Dr. Dodel	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. med. Thomas Duning, Klinik für Neurologie am Klinikum Bremen Ost						
Herr Prof. Dr. Duning	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V. (DNG)						
Herr Prof. Dr. Frölich	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Perneczky	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)						
Herr Prof. Dr. Petzold	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Timo Grimmer, Neurologie TUM Universitätsklinikum						
Herr Prof. Dr. Grimmer	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)						
Frau Dr. Köbcke	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
Frau Prof. Dr. von Arnim	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)						
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Herr Prof. Dr. Lempert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	19. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Lecanemab (LEQEMBI®) Verfahrensnummer: 2025-09-01-D-1054
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eisai nimmt nachfolgend in den Teilen 1 und 2 Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Lecanemab (LEQEMBI®), um zum einen auf den Bericht des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Berichtsnummer Nr. 2139 vom 01.12.2025 einzugehen, und zum anderen aktuelle Daten zu LEQEMBI® aus der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD und aus dem Einsatz im klinischen Alltag nach Zulassung in anderen Ländern zu teilen. Diese Stellungnahme bezieht sich auf den Einsatz von Lecanemab (LEQEMBI®) 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 (Eisai GmbH 2025c).¹ Inhalt der Stellungnahme Teil 1: Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten • Das Wichtigste in Kürze • Einleitung zur Stellungnahme • Herleitung des Zusatznutzens über die Gesamtpopulation der Zulassungsstudie Clarity AD	

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Stellungnahme auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Zusätzliche Daten aus der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD • Erfahrungen aus anderen Ländern • Fazit Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten	
Das Wichtigste in Kürze <u>1. Einleitung und medizinischer Hintergrund</u> Die Alzheimer-Krankheit ist eine schwerwiegende, bisher unaufhaltsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die erhebliche Auswirkungen auf Patienten, Angehörige und das Gesundheitssystem hat. Sie führt zu einem dramatischen Verlust von kognitiven und Alltagsfähigkeiten und in Folge zu völliger Abhängigkeit der Patienten von Betreuung und Pflege. Zudem ist die Alzheimer-Krankheit deutlich lebensverkürzend. Die bislang etablierten symptomatischen Behandlungsmethoden führen lediglich zu einer zeitlich befristeten Linderung der Symptome. Sie verlangsamen das Fortschreiten der zugrundeliegenden Erkrankung nicht. Lecanemab (LEQEMBI®) ist die erste in Europa verfügbare krankheitsmodifizierende Therapie, die das Fortschreiten der frühen Alzheimer-Krankheit nachweislich verlangsamen kann und nicht nur symptomatisch wirkt. Die Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung im Rahmen des Verfahrens nach § 35a SGB V und adressiert insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens von Lecanemab bei erwachsenen Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI und leichter Demenz	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind. Das therapeutische Zeitfenster für Lecanemab ist die frühe Alzheimer-Krankheit. Die frühe Alzheimer-Krankheit stellt ein Kontinuum dar, das Patienten mit MCI bis hin zu Patienten mit leichter Demenz umfasst. Da die Amyloid-Akkumulation und die nachgeschalteten neurodegenerativen Prozesse zu nicht mehr reversiblen neurologischen Schäden führen, muss eine krankheitsmodifizierende Therapie in diesem biologisch bedeutsamen therapeutischen Zeitfenster eingesetzt zu werden, bevor es durch die Progression der Erkrankung unwiederbringlich geschlossen wird. <u>2. Paradigmenwechsel in der Therapie der frühen Alzheimer-Krankheit</u> Lecanemab ist die einzig verfügbare kausale Therapie der frühen Alzheimer-Krankheit, die durch die duale Wirkung an mehreren Stellen der Amyloid-Beta (Aβ)-Aggregation eingreift. Lecanemab löst nicht nur die Amyloid-Plaques auf, sondern entfernt auch die toxischen Protofibrillen. Dies führt zu einer relevanten Verlangsamung der Krankheitsprogression und ermöglicht Patienten länger in früheren, leichteren Stadien mit höherer Selbstständigkeit und Lebensqualität zu verbleiben. Der einzigartige Wirkmechanismus sowie die geringe Immunogenität führen zu einer kontinuierlichen Wirksamkeit und ermöglichen eine langfristige Behandlung. Über diesen innovativen Therapieansatz adressiert Lecanemab einen zuvor ungedeckten therapeutischen Bedarf und ermöglicht erstmals eine kausale Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit. Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist entscheidend für einen kontinuierlichen und kumulierenden Behandlungsvorteil.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemäß aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien wird ein frühzeitiger Behandlungsbeginn mit krankheitsmodifizierenden Therapien empfohlen. <u>3. Bisherige Therapieoptionen</u> Vor der Zulassung von Lecanemab waren die verfügbaren Behandlungsmethoden auf symptomatische Ansätze limitiert (Acetylcholinesterase-Inhibitoren [AChEI] wie Donepezil, Rivastigmin, Galantamin). Diese greifen nicht in die Progression der Erkrankung ein, sondern führen lediglich zu einer vorübergehenden Symptomlinderung. <u>4. Evidenz und Zusatznutzen</u> Mit der pivotalen Zulassungsstudie Clarity AD liegt eine multinationale, randomisierte, kontrollierte Phase 3 Studie mit 1795 Patienten vor, die über 18 Monate beobachtet wurden. Lecanemab erreichte den primären Endpunkt Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (CDR-SB) sowie alle patientenrelevanten sekundären Endpunkte mit statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen gegenüber dem Kontrollarm. Die offene Verlängerungsphase der Studie Clarity AD belegt einen zunehmenden Wirksamkeitsvorteil bei fortgesetzter Lecanemab-Therapie über 48 Monate im Vergleich zu unbehandelten Kontrollkohorten wie ADNI oder BioFINDER. Der Behandlungseffekt von Lecanemab nimmt mit der Behandlungsdauer zu, das Risiko für das Fortschreiten in das nächste Krankheitsstadium wird signifikant reduziert (34 % Risikoreduktion gegenüber der ADNI-Kohorte). Daraus folgt für den Vergleich gegenüber der ADNI-Kohorte eine Verzögerung der Progression um 10,7 Monate in einem Zeitraum von 48 Monaten.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beim Vergleich mit der BioFINDER-Kohorte waren es mit 14,2 Monaten sogar mehr als ein Jahr. Lecanemab zeigt somit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ einen beträchtlichen Zusatznutzen in den patientenrelevanten Endpunkten: Verlangsamung der Progression, Erhalt der Alltagskompetenz und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. <u>5. Methodische Argumentation zur Bewertung des Zusatznutzens</u> Eine Aufteilung der Studienpopulation nach Krankheitsstadium oder Begleittherapien ist nicht zielführend und ignoriert patientenindividuelle Therapieziele. Die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD spiegelt die Versorgungsrealität und den innovativen Therapieansatz von Lecanemab wieder. Die ZVT-Bestimmung des G-BA entspricht nur teilweise der deutschen Versorgungsrealität, in der Patienten mit MCI aufgrund einer zugrundeliegenden Alzheimer-Krankheit häufig off-label mit AChEI behandelt werden und bei Weitem nicht alle Patienten mit leichter Demenz regelhaft AChEI erhalten. Die Studie Clarity AD hingegen bildet diese Realität vollständig ab. Die Bewertung des Zusatznutzens sollte und kann auch deshalb auf Basis der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD erfolgen, da keine relevanten Interaktionen zwischen Subgruppen (z.B. Stadium oder Begleittherapie) und der Wirksamkeit von Lecanemab bestehen. Die Subgruppenanalysen zeigen durchgehend konsistente Ergebnisse. Die von Eisai aus Transparenzgründen bereits im Dossier eingereichten und	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit dieser Stellungnahme weiter ergänzten Analysen zu verschiedenen Teilpopulationen bestätigen die Wirksamkeit von Lecanemab. <u>6. Sicherheit und Verträglichkeit</u> Lecanemab weist ein vorhersehbares und gut beherrschbares Verträglichkeitsprofil auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse sind lokale infusionsbedingte Reaktionen und amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung (Amyloid-related Imaging Abnormality, ARIA), die überwiegend mild bis moderat ausgeprägt sind und meist asymptomatisch verlaufen. Die Langzeitdaten der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD über vier Jahre bestätigen das Verträglichkeitsprofil ohne neue Sicherheitssignale. <u>7. Erfahrungen aus anderen Ländern (Real-World Evidence [RWE])</u> RWE-Studien aus den USA, Israel und Japan bestätigen das Verträglichkeitsprofil von Lecanemab in der klinischen Praxis. Die Compliance ist hoch, die ARIA-Raten entsprechen denen der klinischen Studien und sind abhängig vom ApoE ε4-Status. In der US-amerikanischen LEADER-Studie blieben 84 % der Patienten stabil oder zeigten eine Verbesserung nach durchschnittlich einem Jahr Lecanemab Behandlung. <u>8. Zentrale Empfehlungen</u> Lecanemab stellt einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit dar. Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit sollten einen frühzeitigen Zugang zu wirksamen,	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
krankheitsmodifizierenden Therapien der frühen Alzheimer-Krankheit wie Lecanemab erhalten, um den größtmöglichen Nutzen zu erzielen. Für die Nutzenbewertung von Lecanemab sollte und kann die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD herangezogen werden, um die bestverfügbare Evidenz zu nutzen und die Versorgungsrealität vollständig abzubilden. Der beträchtliche Zusatznutzen von Lecanemab in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit ist durch die vorliegenden Daten aus klinischen Studien und der Versorgungspraxis aus Sicht von Eisai belegt und entsprechend anzuerkennen. <u>9. Fazit</u> Lecanemab stellt einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit dar. Erstmalig haben Patienten mit der Lecanemab-Therapie die Chance auf eine Verzögerung der Krankheitsprogression und so mehr Lebenszeit in einem Status besserer Kognition und Alltagskompetenz. Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien und der Versorgungspraxis belegen einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich Wirksamkeit und Lebensqualität unter Berücksichtigung der Sicherheit und Verträglichkeit. Die Nutzenbewertung sollte sich an der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD orientieren und die Versorgungsrealität sowie die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse berücksichtigen.	
Einleitung zur Stellungnahme <i>Lecanemab</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Antikörper Lecanemab (LEQEMBI®) ist die erste in Europa verfügbare krankheitsmodifizierende Therapie, die im Gegensatz zu rein symptomatischen Therapien das Fortschreiten der frühen Alzheimer-Krankheit nachweislich verlangsamen kann und nicht nur auf die Symptome der Krankheit wirkt. Auf diesen Paradigmenwechsel in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit wurde seit Jahrzehnten gewartet und mit enormen Investitionen in Grundlagenforschung und klinischen Studien hingearbeitet. Gemäß wissenschaftlichem Konsens wirken gegen Aβ gerichtete Therapien krankheitsmodifizierend auf die der Alzheimer-Krankheit zugrunde liegenden pathologischen Prozesse. Mit seiner einzigartigen dualen Wirkung gegen lösliche und unlösliche Formen greift Lecanemab dabei an mehreren Stellen der Aβ-Aggregation ein. Damit bewirkt Lecanemab zum einen eine rasche Auflösung der für die Alzheimer-Krankheit charakteristischen Plaques. Zum anderen ist Lecanemab die einzig verfügbare Therapie, die als kontinuierliche Behandlung auch die hochgradig neurotoxischen Protofibrillen entfernt, die eine Vorstufe neuer Plaques darstellen und auch für sich allein neuronale Schädigungen verursachen. Die kontinuierliche Wirksamkeit von Lecanemab ergibt sich nicht nur aus dem einzigartigen Wirkmechanismus, sondern auch seiner geringen Immunogenität. So entwickelten nur 3,4 % der mit Lecanemab behandelten Patienten der Phase 3 Studie Clarity AD Anti-Drug-Antikörper (ADA) und nur 1,9 % neutralisierende Antikörper. ADA haben dementsprechend praktisch keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Lecanemab (Eisai 2025). Mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus kann Lecanemab das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit nachweislich relevant verlangsamen und Patienten können länger in früheren, leichter	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ausgeprägten Krankheitsstadien mit höherer Selbstständigkeit und Lebensqualität verbleiben. <i>Frühe Alzheimer-Krankheit</i> Die Alzheimer-Krankheit ist eine schwerwiegende, bisher unaufhaltsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die erhebliche Auswirkungen auf Patienten, Angehörige und das Gesundheitssystem hat. Die Alzheimer-Krankheit wird heute auf dem Boden allgemein anerkannter medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse als Kontinuum verstanden, das von einer präklinischen, asymptomatischen Phase bis hin zur schweren Demenz reicht. Bei der Alzheimer-Krankheit kommt es durch charakteristische neuropathologische Prozesse zu einem stetig zunehmenden Verlust von Synapsen und Neuronen. Diese progredienten, neurodegenerativen Veränderungen führen zu einem zunehmenden und irreversiblen Verlust kognitiver Fähigkeiten (Corey-Bloom 2002; DeTure 2019). Das Kontinuum der Alzheimer-Krankheit kann zwar in unterschiedliche klinische Stadien unterteilt werden, deren Übergänge sind jedoch fließend und patientenindividuell (Bleß 2021). Der frühen Alzheimer-Krankheit werden Patienten mit MCI und Patienten mit leichter Demenz zugeordnet. Dies sind die ersten Stadien, in denen die zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozesse zu spür- und messbaren Beeinträchtigungen für die betroffenen Patienten führen (DGN 2025). <i>Therapeutischer Bedarf und Behandlungsoptionen</i>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lecanemab adressiert einen zuvor nicht gedeckten therapeutischen Bedarf zur kausalen Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit, der trotz intensiver Forschung, insbesondere in den letzten Jahrzehnten, vor Lecanemab nicht erreicht werden konnte. Durch einen frühzeitigen Therapiebeginn mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie wie Lecanemab kann ein kumulierender Vorteil der Behandlung über den Zeitverlauf und somit ein größtmöglicher und längerer Erhalt der Kognition und Funktion erreicht werden (Alzheimer's Research UK 2024; Arshavsky 2014). Die vor der Zulassung von Lecanemab verfügbaren Behandlungsmethoden der Alzheimer-Krankheit waren rein auf symptomatische Ansätze limitiert. Diese verschaffen den Patienten lediglich vorübergehende Symptomerleichterungen der durch die Alzheimer-Krankheit bedingten kognitiven Symptome, greifen jedoch nicht in die Progression der Erkrankung selbst ein. Die zugrundeliegende Erkrankung schreitet unter der symptomatischen Therapie unverändert fort. Aktuell sind zur symptomatischen Behandlung der leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit die AChEI Donepezil, Rivastigmin und Galantamin in Deutschland zugelassen und werden durch die S3-Leitlinie empfohlen (DGN 2025). Diese werden im Versorgungsalltag auch off-label bei Patienten mit MCI eingesetzt, besonders dann, wenn das MCI auf eine zugrundeliegende Alzheimer-Krankheit zurückgeführt werden kann (Bartels 2020; Benson 2025). Mit Lecanemab hingegen steht erstmals eine krankheitsmodifizierende Therapie für Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit zur Verfügung. Somit kann die Alzheimer-Krankheit so frühzeitig wie noch nie zuvor wirksam behandelt werden, was von nationalen wie internationalen	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Leitlinien empfohlen wird (DGN 2025; NICE 2018). Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn ist entscheidend für die positive Beeinflussung des weiteren Krankheitsverlaufs. Eine Behandlung, die bereits in der frühen Phase des Alzheimer-Kontinuums initiiert wird, setzt an einem aussichtsreichen Therapiezeitpunkt an, um den absehbaren progressiven Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen. Aufgrund zuvor fehlender wirksamer Therapieoptionen konnte dieses vielversprechende therapeutische Zeitfenster im Verlauf der Alzheimer-Krankheit für eine Intervention bislang nicht genutzt werden. <i>Clarity AD</i> Mit der pivotalen Zulassungsstudie Clarity AD liegt eine multinationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase 3 Studie vor, in der Lecanemab gegenüber Placebo bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit untersucht wurde. Dabei hatten Patienten in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Studienprotokoll Zugang zu sowohl symptomatischen Therapieoptionen, wenn dies gemäß Arzt und Patient als angemessen erschien, als auch zu nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen, um die Versorgungsrealität so gut wie möglich abbilden zu können. Es wurde ein besonderes Augenmerk daraufgelegt, Patienten zu rekrutieren, die das gesamte Spektrum der frühen Alzheimer-Krankheit ausgewogen repräsentieren, von Patienten am Beginn einer MCI aufgrund einer nachgewiesenen Alzheimer-Krankheit bis hin zu Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit. Insgesamt nahmen 1.795 Patienten teil, deren Behandlung über einen Zeitraum von 18 Monaten in der doppelt verblindeten randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT)-Phase verfolgt wurde. Dabei wurden sowohl	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
relevante, die pathophysiologischen Prozesse abbildende Biomarker, als auch eine große Bandbreite an etablierten und validierten klinischen Endpunkten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Die Ergebnisse für diese Endpunkte wurden ausführlich im Dossier dargestellt und zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Studie Clarity AD stellt die beste verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet (AWG) dar und entspricht den Empfehlungen der EMA-Guideline zu klinischen Untersuchungen in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit (EMA 2018). In der Studie erreichte Lecanemab den primären Endpunkt (CDR-SB) sowie alle patientenrelevanten sekundären Endpunkte. Die mit Lecanemab behandelten Patienten wiesen statistisch hoch signifikante und klinisch relevante Unterschiede in kognitiven und funktionellen Endpunkten sowie Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zum Kontrollarm auf. Erwartungsgemäß konnte gezeigt werden, dass Lecanemab die Aβ-Last, bestimmt anhand des Amyloid-Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mittels Centiloid-Skala, bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit eindrucksvoll senken konnte (van Dyck 2023). <i>Zusatznutzen</i> Wie im von Eisai zur Nutzenbewertung eingereichten Dossier ausführlich dargelegt, zeigte Lecanemab insgesamt gegenüber der ZVT „krankheitsverlaufs begleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ in der Studie Clarity AD statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in den patientenrelevanten Endpunkten, die die Verlangsamung der Krankheitsprogression, die Reduktion des Risikos	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 In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der Studie CLARITY AD für beide Patientenpopulationen in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede feststellen. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lecanemab wie folgt bewertet: a) <u>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</u> 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einer Verschlechterung des Schweregrads der frühen Alzheimer-Krankheit sowie den Erhalt von Aktivitäten des täglichen Lebens der Patienten abbilden. Die beeindruckenden und konsistenten Ergebnisse in den ergänzend dargestellten Biomarker Endpunkten bilden die biologische Basis für die Ergebnisse zu den direkt patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich Morbidität und auch gesundheitsbezogener Lebensqualität. Es konnte für Lecanemab eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des klinischen und therapierelevanten Nutzens in kognitiven und funktionellen Endpunkten belegt werden. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Lecanemab wurden mit großer Sorgfalt umfassend erhoben und im Dossier ausführlich beschrieben. Lecanemab weist ein vorhersehbares und gut beherrschbares Verträglichkeitsprofil auf. In der Gesamtschau ergibt sich gegenüber der ZVT „krankheitsverlaufs begleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und dementsprechend ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lecanemab in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind.	b) <u>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</u> 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.
Herleitung des Zusatznutzens über die Gesamtpopulation der Zulassungsstudie Clarity AD Zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Lecanemab sollte die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD herangezogen werden. Für diese wurde gegenüber der ZVT „krankheitsverlaufs begleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ die Wirksamkeit und	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verträglichkeit von Lecanemab im Dossier nachgewiesen. Eine Aufteilung der Studienpopulation in Teilpopulationen nach Krankheitsstadium oder Begleittherapien oder beidem ist nicht zielführend und ignoriert patientenindividuelle therapeutische Herangehensweisen und unterschiedliche Therapieziele von Lecanemab und symptomatischen Therapien. Außerdem zeigen die im Dossier umfassend dargestellten statistischen Analysen der relevanten Subgruppen eindeutig, dass auch hinsichtlich der über Interaktions-p-Werte überprüften Wechselwirkungen zwischen den Subgruppenmerkmalen und der Wirksamkeit von Lecanemab kein statistisch nachweisbarer Unterschied besteht. Für den Einsatz von Lecanemab ist es erwiesenermaßen unerheblich, ob dies im Stadium der MCI oder leichte Demenz erfolgt; dies ist konsistent zum anhand der Biomarker-Endpunkte nachgewiesenen Wirkprinzip. Solange der dann nicht mehr reversible neurologische Schaden durch die Aβ-Akkumulation und die nachgeschalteten neurodegenerativen Prozesse noch nicht so umfassend sind, dass eine Verlangsamung der Erkrankung keinen weiteren Vorteil mehr bringen kann, ist Lecanemab geeignet, in diesem biologisch bedeutsamen therapeutischen Zeitfenster eingesetzt zu werden, bevor es durch die Progression der Erkrankung unwiederbringlich geschlossen wird. Folglich ist die Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD zur Bewertung des Zusatznutzens sachgerecht und angemessen und wird dem neuartigen Wirkprinzip und der darauf basierenden grundsätzlichen Änderung in der Therapie der frühen Alzheimer-Krankheit gerecht.	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 Antikoagulanzen 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 des Dossiers 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline zu Baseline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In den folgenden Absätzen wird auf sieben wesentliche Punkte zum Verständnis der Evidenz von Lecanemab im AWG frühe Alzheimer-Krankheit eingegangen: 1. Die durch den G-BA bestimmte ZVT wird vollständig durch die ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ umfasst. 2. Durch die vom G-BA bestimmte ZVT wird ein erheblicher Anteil von Patienten, die Teil der deutschen Versorgungsrealität sind, in der Zusatznutzenbewertung nicht berücksichtigt. 3. Die frühe Alzheimer-Krankheit ist ein Kontinuum und stellt das therapeutische Zeitfenster dar, in dem Arzneimittel, die den Verlauf der zugrundeliegenden Erkrankung beeinflussen sollen, angewendet werden müssen. 4. Symptomatische Therapien sind kein Ersatz für krankheitsmodifizierende Therapien. 5. Die Unterteilung der Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit in Patienten, bei denen Lecanemab als Add-on zu AChEI gegeben wird und Patienten, die eine Lecanemab Monotherapie bekommen, ist nicht sachgerecht. 6. Durch Interaktions-p-Werte kann ausgeschlossen werden, dass relevante Effektmodifikationen zwischen Stadium oder symptomatischer Behandlung und Wirksamkeit von Lecanemab vorlagen. 7. Ein Zuschnitt der Studienpopulation der Clarity AD auf die Zulassungspopulation ist aus methodischer und statistischer Sicht nicht notwendig, die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind aber	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.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
konsistent zur Zulassungspopulation, in der sich der Zusatznutzen für Lecanemab ebenfalls zeigt. <u>Die durch den G-BA bestimmte ZVT wird vollständig durch die ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ umfasst.</u> Als ZVT für Lecanemab wurden vom G-BA im Rahmen des am 09. Februar 2023 stattgefundenen Beratungsgesprächs im AWG der frühen Alzheimer-Krankheit für Erwachsene mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit (im Folgenden auch als Teilpopulation a bezeichnet) ein beobachtendes Abwarten und für Erwachsene mit leichter Alzheimer-Demenz (im Folgenden auch als Teilpopulation b bezeichnet) eine symptomatische Behandlung mit den AChEI Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin, welche als symptomatische Begleittherapie in beiden Behandlungsarmen eingesetzt werden konnten, bestimmt (G-BA 2023). Aus der Diskussion mit dem G-BA und der Niederschrift geht dabei hervor, dass der G-BA die Grundvoraussetzungen für die beiden Teilpopulationen in der Studie Clarity AD verwirklicht sieht. In der Studie Clarity AD wurden sowohl Patienten mit und ohne eine zeitgleich stattfindende symptomatische Therapie eingeschlossen. Symptomatische Therapien waren dabei nicht auf den Kontrollarm beschränkt. Für die Verblindung der Studie war eine Gabe von Placebo im Kontrollarm der Studie angemessen. Somit liefert die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 Studie Clarity AD Daten für das gesamte Kontinuum der frühen Alzheimer-Krankheit und deckt beide vom G-BA bestimmte Teilpopulationen gleichermaßen ab. Für die Nutzenbewertung von Lecanemab im	Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen 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 vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorliegenden AWG der frühen Alzheimer-Krankheit kann das „krankheitsverlaufs begleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ als ZVT im Sinne einer individualisierten Therapie herangezogen werden, da beide vom G-BA definierte Teilpopulationen von dieser ZVT umfasst werden. Das „krankheitsverlaufs begleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ wurde in der pivotalen Studie Clarity AD adäquat umgesetzt. Es umfasst dabei das beobachtende Abwarten (entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT für Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit; Teilpopulation a) bis hin zum Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien (entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT für Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit; Teilpopulation b), wenn dies vom Arzt und dem Patienten als angemessen erachtet wird. <u>Durch die vom G-BA bestimmte ZVT wird ein erheblicher Anteil von Patienten, die Teil der deutschen Versorgungsrealität sind, in der Zusatznutzenbewertung nicht berücksichtigt.</u> Die ZVT-Bestimmung des G-BA entspricht nur teilweise der deutschen Versorgungsrealität, in der Patienten mit MCI aufgrund einer zugrundeliegenden Alzheimer-Krankheit häufig off-label mit AChEI behandelt werden und bei Weitem nicht alle Patienten mit leichter Demenz regelhaft AChEI erhalten. Wie von Eisai ausführlich in Modul 3 des Dossiers dargelegt, werden MCI-Patienten in der klinischen Praxis häufig symptomatisch behandelt (Benson 2025; Kasper 2020). Dies dürfte zum einen durch die fehlenden zugelassenen Therapiemöglichkeiten bei MCI bei gleichzeitig vorliegenden Belastungen für Patienten und Angehörige begründet sein	Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. <u>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</u> Zur Behandlung der leichten kognitiven Störung 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. 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. <u>Patientenpopulation b: Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-</u>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(Kasper 2020). Zum anderen liegt der Off-Label-Einsatz der symptomatischen Therapien auch darin begründet, dass eine trennscharfe Unterteilung von Patienten mit MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit schwierig ist, da der Übergang zwischen einer MCI und einer Demenz fließend ist (DGN 2025). Die Symptomatik einer Alzheimer-Krankheit wird im Stadium der MCI von Patienten individuell unterschiedlich belastend empfunden und das Kennzeichen der Demenz, der Verlust der Fähigkeit, sich im Alltag selbständig zurechtzufinden, manifestiert sich graduell. Daher ist es nachvollziehbar, dass Ärzte und Patienten, auch in diesem Stadium eine Therapiemöglichkeit wahrnehmen. Gemäß einer Umfrage bei 215 deutschen Expertenzentren leiten 40 % der dort behandelnden Fachärzte bei MCI-Patienten mit positivem Biomarkernachweis eine Therapie mit AChEI ein (Bartels 2020). Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) erkennt ebenfalls einen Off-Label-Einsatz der AChEI – zumindest in Facharztpraxen – aufgrund des kontinuierlichen Übergangs von MCI zur leichten Demenz sowie der vorliegenden Evidenz für die Wirksamkeit der AChEI bei leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit in Verbindung mit der Empfehlung eines frühen Behandlungsbeginns an (DGPPN 2023). Auch eine aktuelle Online-Befragung von 45 Experten aus deutschen Gedächtnisambulanzen bestätigt, dass dies eine gängige Praxis im Versorgungsalltag ist (Benson 2025). Eine kürzlich durchgeführte Auswertung von über drei Jahren erhobenen Daten des Deutschen Demenzregisters – einer deutschlandweiten Registerstudie des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen mit zum Auswertungszeitpunkt 601	<u>Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind</u> 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. 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. 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 Antikoagulanzen 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eingeschlossenen Patienten – untermauert diese Einschätzung zur deutschen Versorgungsrealität. Von 163 Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit erhielten fast die Hälfte (49 %) symptomatische Antidementiva, wobei die meisten dieser Patienten (88 %) AChEI erhielten (DemReg 2025; Eisai GmbH 2025b). Ebenso entspricht es nicht der deutschen Versorgungsrealität, dass alle Patienten mit einer leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit AChEI behandelt werden. Gemäß einer Studie von Bohlken et al. wurden im Jahr 2015 in Facharztpraxen ca. 60 % und in Hausarztpraxen lediglich 29 % aller Patienten mit Alzheimer-Demenz mit AChEI behandelt (Bohlken 2018). Dies unterstreicht die Position von Eisai, dass bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, insbesondere in Hausarztpraxen, bei Weitem nicht von einem regelhaften Einsatz der AChEI gesprochen werden kann. Diese Einschätzung wird auch seit Jahren kontinuierlich durch die Angaben zu AChEI im Arzneiverordnungsreport (AVR) bestätigt (Ludwig 2021, 2023, 2024, 2025). Ferner untermauern die Daten des Deutschen Demenzregisters diese Einschätzung. So haben von den 121 in das Demenzregister eingeschlossenen Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit 38 % keine symptomatische Therapie zu Baseline in Anspruch genommen (DemReg 2025; Eisai GmbH 2025b). Dass in der Studie Clarity AD ein Teil der Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit eine symptomatische Behandlung erhalten hat und wiederum nicht alle Patienten mit leichter Demenz symptomatisch behandelt wurden, spiegelt somit die deutsche Versorgungsrealität wider. Diese Patienten für die Nutzenbewertung nicht zu berücksichtigen, ist aus Sicht von Eisai nicht nachvollziehbar. Die von Eisai herangezogene ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen	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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

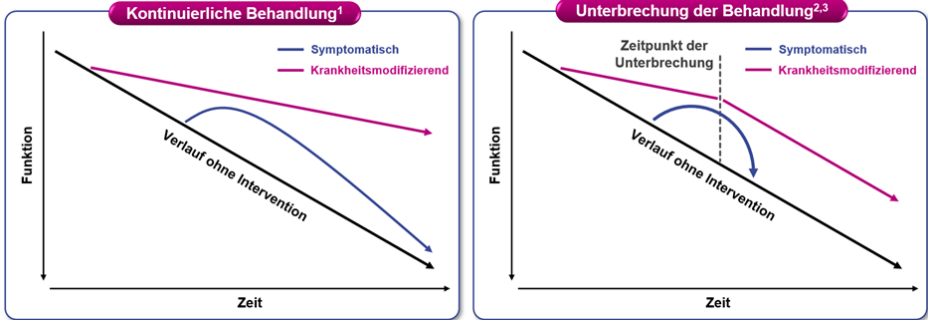
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nach ärztlicher Maßgabe“, die als eine individualisierte Therapie verstanden werden kann, schließt diese vom G-BA nicht berücksichtigten und vom AWG für Lecanemab gemäß Zulassung umfassten Patientengruppen vollumfänglich mit ein. <u>Die frühe Alzheimer-Krankheit ist ein Kontinuum und stellt das therapeutische Zeitfenster dar, in dem Arzneimittel, die den Verlauf der zugrundeliegenden Erkrankung beeinflussen sollen, angewendet werden müssen.</u> Das zugelassene AWG für Lecanemab ist die frühe Alzheimer-Krankheit. Die Alzheimer-Krankheit wird heute als Kontinuum verstanden, das von einer präklinischen, asymptomatischen Phase bis hin zur schweren Demenz reicht. Da die funktionellen Defizite, die sich im Vollbild einer Demenz manifestieren, nicht reversibel sind, muss eine Behandlung, die auf das Voranschreiten der Alzheimer-Krankheit abzielt, so früh wie möglich einsetzen. Für Lecanemab wurde daher die frühe Alzheimer-Krankheit als therapeutisches Zeitfenster erkannt, da hier die ersten Beeinträchtigungen vorliegen, die Schäden aber noch nicht so ausgeprägt sind, als dass ein Eingreifen in den zugrundeliegenden Krankheitsprozess nicht mehr zu einer relevanten Beeinflussung bzw. Verzögerung des Verlaufs führen könnte. Unter diesem Gesichtspunkt sind vor allem die Aussagen des IQWiG, welche die Behandlungsbedürftigkeit von Patienten mit MCI bei zugrundeliegender Alzheimer-Krankheit in Frage stellen könnte, sehr kritisch zu sehen. Diese Aussagen decken sich nicht mit dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in diesem Gebiet. Patienten	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit MCI, bei der über Biomarker bestätigt wurde, dass eine Alzheimer-Krankheit zugrunde liegt, haben eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit, in den kommenden Jahren in das Demenzstadium und damit dem Verlust der Selbsthilfefähigkeit voranzuschreiten. Beim Vorliegen von sowohl einer Amyloid-Pathologie als auch hyperphosphoryliertes Tau-Protein (p-Tau) oder Gesamt-Tau (t-Tau)-Markern weisen nach 3 Jahren bereits 60 %, nach 5 Jahren sogar 90 % der Patienten eine leichte Demenz auf. Für Patienten, bei denen entweder nur die Amyloid-Pathologie oder die Tau-Marker vorlagen, waren es immerhin 45 % bzw. 50 % der Patienten, die in das Stadium der leichten Demenz übergingen (Rostamzadeh 2020). Aufgrund der progredienten Natur der Alzheimer-Krankheit ist davon auszugehen, dass sich diese Progressionstendenz in schwerere Erkrankungsstadien auch jenseits von 5 Jahren fortsetzen wird. Rostamzadeh et al. empfehlen den Einsatz von Biomarkern zur Abklärung der Ursache der MCI und warnen vor dem potenziell raschen Verlauf der MCI hin zur leichten Demenz, wenn eine durch Biomarker gesicherte Alzheimer-Krankheit zugrunde liegt. Auf diesen Erkenntnissen basiert auch der Einsatz von krankheitsmodifizierenden Therapien wie Lecanemab bei Patienten mit MCI aufgrund einer nachgewiesenen Alzheimer-Krankheit. Das Ziel einer Lecanemab-Behandlung ist es, die zugrundeliegende Progression so effektiv wie möglich zu verlangsamen. Dies führt auch dazu, dass sich die kognitiven und funktionellen Defizite, die mit dem Voranschreiten der Alzheimer-Krankheit assoziiert sind, später verschlechtern oder manifestieren. Somit ist eine Unterteilung der Patientenpopulation bei der Nutzenbewertung von Lecanemab in Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und Patienten mit	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit aus wissenschaftlicher Sicht nicht sachgerecht und angemessen. <u>Symptomatische Therapien sind kein Ersatz für krankheitsmodifizierende Therapien</u> Wie bereits dargelegt, zielt Lecanemab im Gegensatz zu den rein symptomatischen Therapien auf die der Alzheimer-Krankheit zugrunde liegenden pathologischen Prozesse ab und verzögert, wie die Studiendaten eindrücklich belegen, das Fortschreiten der Erkrankung. Auch aus Sicht des G-BA ist Lecanemab nicht mit den symptomatischen Antidementiva gleichzusetzen. Der G-BA grenzt in den Tragenden Gründen zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III, Nummer 10 Lecanemab deutlich von den symptomatischen Antidementiva ab, indem er für Lecanemab eine eigene Regelung (10a) vorgesehen hat und indem er explizit hervorhebt, dass es sich um den ersten monoklonalen Antikörper zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit handelt, der sich von den bisher verfügbaren Antidementiva dahingehend unterscheidet, dass er auf zugrundeliegende Krankheitsprozesse abzielt (G-BA 2025b). Lecanemab hat ein grundsätzlich anderes Therapieziel als die zugelassenen symptomatischen Antidementiva. Daher ist es zur Beurteilung von der Wirksamkeit von Lecanemab auch weniger bedeutsam, wo sich der Patient innerhalb des Kontinuums der frühen Alzheimer-Krankheit befindet, und dies sollte daher auch nicht ausschlaggebend für die Bestimmung der ZVT sein.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die derzeit verfügbaren symptomatischen Therapien sind beschränkt auf die Stabilisierung der Neurotransmission auf synaptischer Ebene. Die durch die AChEI temporär erreichten Symptomerleichterungen entwickeln sich nach deren Absetzen wieder zurück. Im Gegensatz dazu zeigte bereits die Phase 2-Studie 201, dass die Patienten nach Absetzen der Therapie mit Lecanemab weiterhin von den klinischen Vorteilen der zuvor erfolgten Behandlung profitierten und bessere kognitive und funktionelle Werte beibehielten als jene, die Placebo erhalten hatten (McDade 2022) (siehe Abbildung 1). Die symptomatischen Therapien sind aufgrund ihres abweichenden Wirkansatzes sowie ihres unterschiedlichen Behandlungsziels kein Ersatz für Lecanemab im Versorgungsalltag, sondern vielmehr eine mögliche Begleittherapie.  Abbildung 1: Schematische Darstellung der Auswirkungen verschiedener Behandlungsansätze im Vergleich zum natürlichen Voranschreiten der Erkrankung Modifiziert und übersetzt nach: 1. (Alzheimer's Research UK 2024).; 2. (McDade 2022); 3. (Rogers 1998) Betrachtet man das Therapieziel von Lecanemab und das therapeutische Zeitfenster, in dem Lecanemab gegeben wird, so lässt sich feststellen, dass es vor der Zulassung von Lecanemab in Europa in	Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein. Abzustellen ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. 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. 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.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
diesem AWG keine Behandlung mit einem vergleichbaren Therapieziel gab. Hinsichtlich des Erreichens einer Verlangsamung der Alzheimer-Krankheit sind die beiden vom G-BA bestimmten Bestandteile der ZVT, das beobachtende Abwarten (Teilpopulation a) und der Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien (Teilpopulation b), gleichermaßen ungeeignet, das von Lecanemab verfolgte Therapieziel zu erreichen. Die ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ berücksichtigt die wesentlichen Bestandteile der vom G-BA bestimmten ZVT und die individuelle Situation der Patienten, ohne dabei außer Acht zu lassen, dass der Einsatz von Lecanemab ein anderes Therapieziel verfolgt. Sowohl das beobachtende Abwarten als auch die symptomatische Therapie repräsentieren eher die Begleitumstände, unter denen Lecanemab gegeben wird, als echte Therapiealternativen. Dies spiegelt sich auch in dem gemeinsamen Verständnis von G-BA und Eisai im Rahmen des Beratungsgesprächs wider, dass die Studie Clarity AD zur Ableitung des Zusatznutzens für beide vom G-BA vorgeschlagenen Teilpopulationen relevant ist. <u>Die Unterteilung der Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit in Patienten, bei denen Lecanemab als Add-on zu AChEI gegeben wird und Patienten, die eine Lecanemab Monotherapie bekommen, ist nicht sachgerecht</u> Abweichend zur Aufteilung des G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs hat die IQWiG die Teilpopulation der Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit weiter unterteilt. Es teilt diese Patienten zum einen in Patienten, die für eine Add-on-Therapie von Lecanemab zu den AChEI in Frage kommen und zum anderen in Patienten, die für eine Monotherapie mit Lecanemab	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geeignet sind, auf. Dieses eigenmächtige Vorgehen des IQWiG ist aus mehreren Gründen nicht sachgerecht und sollte folglich auch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Lecanemab herangezogen werden. Diese Unterteilung spiegelt nicht die bereits im Rahmen der Stellungnahme und im Dossier ausführlich beschriebenen Unterschiede zwischen symptomatischen Therapieansätzen und krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen wider. Darüber hinaus entspricht die Unterteilung auch nicht dem zugelassenen AWG von Lecanemab. Davon abgesehen ist die zugrundeliegende Logik auch nicht korrekt, da das IQWiG hier einen Vergleich vorschlägt, der zwei unterschiedliche Patientenpopulationen einander gegenüberstellt, d.h. ein Vergleich von Patienten, die Lecanemab erhalten und zeitgleich keine symptomatische Therapie bekommen, mit Patienten, bei denen eine symptomatische Therapie gerade begonnen wird. Der Einsatz von Lecanemab ist unabhängig vom Einsatz (oder Nicht-Einsatz) der symptomatischen Therapie-Optionen zu sehen, da beide Ansätze gänzlich unterschiedliche Therapieziele verfolgen und die Entscheidung, wann eine Therapie mit Lecanemab oder mit symptomatischen Therapien begonnen wird, auf gänzlich unterschiedlichen Kriterien basiert. Somit stellen die symptomatischen Therapien hinsichtlich des Therapieziels keine Alternative zu Lecanemab dar, wodurch es unerheblich ist, wann die Therapien begonnen wurden, wie lange sie fortgeführt wurden und wann diese beendet wurden. Wie im Dossier anhand der Interaktions-p Werte statistisch eindrücklich gezeigt wurde, ergab sich die gemessene Wirksamkeit von Lecanemab unabhängig vom Einsatz von symptomatischen Therapien. Eine Einteilung der Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit in Patienten, die Lecanemab	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
als Add-on-Therapie zu AChEI bekommen und Patienten, die Lecanemab als Monotherapie bekommen, erkennt diese Unterschiede und legt sogar einen direkten Vergleich von Lecanemab mit den AChEI nahe. Die Patienten aus der Studie Clarity AD repräsentieren die Versorgungsrealität im Sinne einer individualisierten Therapie, denn sie erhielten entweder eine Behandlung mit symptomatischen Therapien oder nicht. Da es sich bei der Studie Clarity AD um eine RCT handelt, sollten die Bedingungen im jeweiligen Therapiearm bei Randomisierung so vergleichbar wie möglich gehalten werden, allerdings war es allen Patienten zu jedem Zeitpunkt der Studie gestattet, eine symptomatische Therapie zu beginnen, zu verändern oder zu beenden. Auch dies verdeutlicht den grundsätzlich anderen Therapieansatz, der mit Lecanemab verfolgt wird und dass die symptomatischen Therapien in beiden Armen der Studie weniger als gleichwertige Therapieoptionen im Sinne des primären Therapieziels von Lecanemab gesehen wurden, sondern vielmehr als optionale Begleitmedikationen erfasst wurden. Mit der ZVT „krankheitsverlaufs begleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ wird abgebildet, dass alle Patienten entsprechend ihrer individuellen Bedürfnisse behandelt werden und gleichermaßen in den Vergleich einfließen, so dass eine Bewertung von Lecanemab im Versorgungskontext möglich wird. Außerdem berücksichtigt die Herangehensweise des IQWiG nicht den grundlegenden Paradigmenwechsel, den die Einführung einer krankheitsmodifizierenden Therapie wie Lecanemab auf ein AWG hat, in dem zuvor keine solchen Therapieansätze verfügbar waren. Es sollte daher noch einmal in aller Deutlichkeit gesagt werden, dass symptomatische Therapien aufgrund des unterschiedlichen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieziels keine Option für einen direkten Vergleich hinsichtlich der Wirksamkeit einer krankheitsmodifizierenden Therapie sein können. Auch in der Fachinformation von Lecanemab findet sich kein Hinweis darauf, dass Lecanemab als Begleit- oder Kombinationstherapie zu den symptomatischen Therapieoptionen wie den AChEI zu sehen ist. Um genau zu sein, werden die AChEI weder als Gruppe noch im Einzelnen in der Fachinformation von Lecanemab erwähnt. Gemäß der Fachinformation wird Lecanemab immer als Monotherapie gegeben, da im relevanten Abschnitt unter 4.1 „Anwendungsgebiete“ keine Kombinationstherapien erwähnt werden. Dies widerspricht nicht der zeitgleichen Gabe von symptomatischen Therapien, die ja ein anderes Therapieziel haben. Daher ist es nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG seine Entscheidung damit begründet, dass aus der Fachinformation hervorgeht, dass die Behandlung von Lecanemab entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie erfolgen kann. <u>Durch Interaktions-p-Werte kann ausgeschlossen werden, dass relevante Effektmodifikationen zwischen Stadium oder symptomatischer Behandlung und Wirksamkeit von Lecanemab vorlagen.</u> Auch wenn gemäß des relevanten Zeitfensters für eine Therapie mit Lecanemab und des unterschiedlichen Therapieziels bedeutsame Unterschiede zwischen Lecanemab als erster in Deutschland verfügbarer krankheitsmodifizierenden Therapie und den symptomatischen Therapien besteht, wurde im Rahmen des Dossiers überprüft, ob der Zeitpunkt innerhalb der frühen Alzheimer-Krankheit, zu dem Lecanemab gegeben wird oder die zeitgleich angebotene	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
symptomatische Behandlung Faktoren sind, welche die Wirksamkeit von Lecanemab signifikant und relevant beeinflussen. Dazu wurden die folgenden Subgruppen gebildet und hinsichtlich des Einflusses auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lecanemab untersucht: • Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit (Ja; Nein) • Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (Keine; AChEI; Memantin; AChEI und Memantin) • Klinische Subgruppe (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit; Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) • Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und keine; MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und AChEI allein; MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und Memantin; Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und keine; Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und AChEI allein; Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und Memantin) Es wurden keine Hinweise auf einen relevanten Einfluss der Subgruppen auf die Wirksamkeit von Lecanemab gefunden. Für die Subgruppe „Klinische Subgruppe“ gab es für keinen Endpunkt einen statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert. Bei den anderen Subgruppen lagen vereinzelte signifikante Interaktions-p-Werte vor,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wobei sich kein konsistentes Bild abzeichnete, sodass von Zufallsbefunden ausgegangen werden kann. Dafür spricht auch, dass der primäre Endpunkt davon nicht betroffen und bei keinem der betroffenen Wirksamkeitsendpunkte das Ergebnis der Interaktionstests konsistent zwischen der Responder-Analyse und den Veränderungen gegenüber Baseline war. Basierend auf den Interaktions-p-Werten ergibt sich ein überzeugendes Bild, dass weder das Vorhandensein oder die Abwesenheit einer symptomatischen Therapie zu Baseline, noch der Punkt, an dem sich der Patient im Kontinuum der frühen Alzheimer-Krankheit zu Baseline befindet, einen statistisch nachweisbaren relevanten Einfluss auf die nachgewiesene Wirksamkeit von Lecanemab für Patienten hat. <u>Ein Zuschnitt der Studienpopulation der Studie Clarity AD auf die Zulassungspopulation ist aus methodischer und statistischer Sicht nicht notwendig, aber auch in der Zulassungspopulation zeigt sich ein Zusatznutzen für Lecanemab.</u> Das AWG für Lecanemab hat sich nach dem Beratungsgespräch im Laufe des Zulassungsverfahrens bei der Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) geändert. Jedoch ergeben sich daraus keine Konsequenzen für die Bestimmung der ZVT. Lecanemab wird gemäß der Zulassung bei Patienten angewendet, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, wohingegen homozygote ApoE ε4-Träger aus dem AWG ausgeschlossen sind. Auch ist die Verwendung von Antikoagulanzen für die Behandlung mit Lecanemab gemäß der Fachinformation eine Kontraindikation. In der Studie Clarity AD waren Patienten mit homozygotem ApoE ε4-	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Trägerstatus eingeschlossen sowie der Einsatz von Antikoagulanzen erlaubt. In Summe lag der Anteil der Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus oder der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline in der Studie Clarity AD jedoch unter der relevanten und von IQWiG und G-BA akzeptierten Schwelle von 20 % (IQWiG 2023). Das IQWiG argumentiert in seinem Bericht zur Nutzenbewertung auf Seite I.40, dass diese in seinem eigenen Methodenpapier festgelegte Schwelle nachrangig ist, da der ApoE ε4-Trägerstatus einen potenziellen Effektmodifikator darstellt. Einen Nachweis für diese Effektmodifikation bleibt das IQWiG schuldig. Im Gegensatz dazu hat Eisai im Dossier dargelegt, dass im Rahmen der entsprechenden Subgruppenanalysen hinsichtlich des ApoE ε4-Trägerstatus (Träger versus [vs.] Nichtträger) sowie des ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Nichtträger vs. heterozygote Träger vs. homozygote Träger) und der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline <u>keine</u> relevante und endpunktübergreifende Effektmodifikation vorliegt. Dementsprechend wurden im Nutzendossier die deutlich aussagekräftigeren Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD herangezogen und so ein aus statistischer Sicht unnötiger Powerverlust durch einen Zuschnitt der Studienpopulation vermieden, welcher die Interpretation der Ergebnisse erschweren würde. Der medizinische Zusatznutzen von Lecanemab wurde somit auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD dargestellt. Die Ergebnisse zu dem Zuschnitt der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD auf die letztendliche Zulassungspopulation waren aus Transparenzgründen bereits im Dossier in Anhang 4-G enthalten und die zusätzlichen vom IQWiG angeforderten Subgruppenanalysen sind	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dieser Stellungnahme im spezifischen Teil beigefügt (siehe S. 60). Auch bei einem Zuschnitt liegen immer noch statistisch signifikante Vorteile gegenüber dem Kontrollarm hinsichtlich der Wirksamkeit von Lecanemab bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit vor (siehe S. 65 ff.). Für die Nutzenbewertung ist es somit unerheblich, ob diese Patienten von der Betrachtung ausgeschlossen werden. Es ist zudem angesichts der Größe dieses Patientenanteils in der Studie Clarity AD und aufgrund der Interaktions-p-Werte auch nicht nötig. <u>Zusammenschau</u> In der Zusammenschau kommt Eisai zu dem Schluss, dass die im Dossier dargelegten Ergebnisse hinsichtlich der nachgewiesenen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lecanemab in der Gesamtpopulation bei der Bestimmung des Zusatznutzens wie im Dossier dargestellt berücksichtigt werden sollten. Es wurden in der Stellungnahme sowohl die medizinischen Hintergründe hinsichtlich des therapeutischen Zeitfensters und des Therapieziels von Lecanemab als auch die Versorgungsrealität im AWG frühe Alzheimer-Krankheit noch einmal klar dargelegt. Daraus zeigt sich, dass Lecanemab nicht mit dem Therapiefenster und dem Therapieziel der symptomatischen Therapien vergleichbar ist. Daher ist ein Vergleich gegenüber der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“, welche beide Bestandteile der ZVT des G-BA berücksichtigt, sachgerecht. Ein Vergleich, wie ihn der G-BA initial vorgeschlagen hat und ihn das IQWiG noch einmal eigenmächtig abgeändert hat, wird dem neuartigen Wirkprinzip, der einzigartigen dualen Wirkung von Lecanemab und dem Verständnis der Alzheimer-Krankheit als Kontinuum nicht gerecht. Aus der nun zur Verfügung stehenden	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

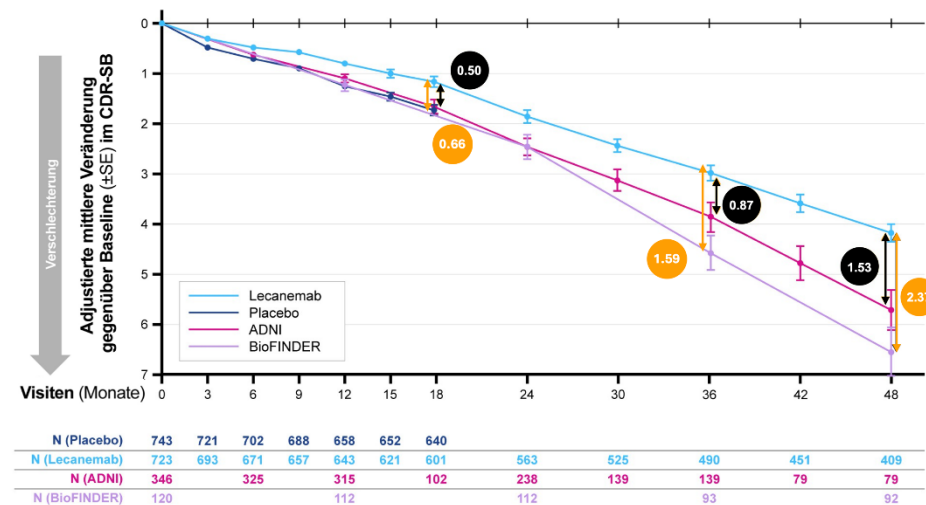
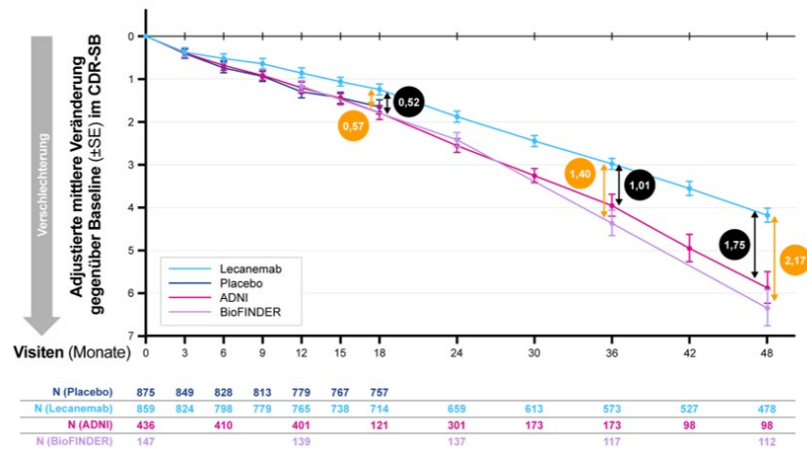
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
krankheitsmodifizierenden Behandlung mit Lecanemab resultiert ein völlig neuer, bisher für Patienten nicht realisierbarer, Therapieansatz für die frühe Alzheimer-Krankheit. Diese medizinische Sichtweise wurde weiterhin umfänglich und transparent durch statistische Analysen untermauert, in denen überprüft wurde, ob überhaupt ein relevanter Effekt durch das Stadium der frühen Alzheimer-Krankheit, die begleitende Therapie oder beides zusammengekommen, vorliegen kann. Basierend auf den Analysen liegen keine konsistenten und relevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation vor. Dementsprechend steht auch aus statistischer Sicht der Betrachtung der aussagekräftigeren Gesamtpopulation der Studie Clarity AD zur Einschätzung des Zusatznutzens nichts entgegen. Wie im nächsten Abschnitt der Stellungnahme gezeigt, sind die im Dossier dargestellten Ergebnisse auch über die für die Nutzenbewertung herangezogene Studiendauer hinaus konsistent, wie die nunmehr vorliegenden und publizierten Daten aus der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD eindrücklich zeigen.	
Zusätzliche Daten aus der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD Mit Lecanemab behandelte Patienten profitieren auch über 18 Monate hinaus weiterhin von der Therapie, wie die Daten der offenen Verlängerungsphase der Phase 3 Studie Clarity AD eindrucksvoll belegen. In der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD zeigte sich ein zunehmender Wirksamkeitsvorteil bei fortgesetzter Lecanemab-Therapie über 48 Monate, also 4 Jahre im Vergleich zu unbehandelten gematchten Kontrollgruppen (ADNI und BioFINDER-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kohorte). Die Behandlung mit Lecanemab führt somit im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung zu einem zunehmenden Effekt über die Zeit und ermöglicht es Patienten damit insbesondere, länger in früheren Stadien der Alzheimer-Krankheit mit höherer Selbstständigkeit und Lebensqualität zu verbleiben. Dies unterstreicht die krankheitsmodifizierende Wirkung und spricht für eine frühe, kontinuierliche Behandlung mit Lecanemab (van Dyck 2025a). Zudem wurde das Verträglichkeitsprofil von Lecanemab in der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD bestätigt, da keine neuen Sicherheitssignale bei einer kontinuierlichen Behandlung mit Lecanemab über 48 Monate auftraten. Da den Patienten aus dem Kontrollarm der Studie Clarity AD den ethischen Grundsätzen der medizinischen Forschung entsprechend die Möglichkeit gegeben wurde, nach 18 Monaten mit einer aktiven Therapie behandelt werden zu können, liegen über die 18 Monate hinaus keine vergleichenden Daten zu einer randomisierten Kontrollgruppe vor. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurden für die Auswertungen der Daten der offenen Verlängerung zwei kontrollierte Beobachtungskohorten zum Vergleich gegenüber Lecanemab herangezogen. Im Vergleich zu der ADNI-Kohorte, die nordamerikanische Patienten mit MCI und mit beginnender Alzheimer-Demenz umfasst, ergab sich für Lecanemab-Patienten für die mittlere Veränderung zu Baseline auf dem CDR-SB eine zunehmend vorteilhafte Differenz von 0,52 Punkten nach 18 Monaten, 1,01 Punkten nach 36 Monaten und 1,75 Punkten nach 48 Monaten (siehe Abbildung 2). Im Vergleich zu der BioFINDER-Kohorte, die schwedische Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit umfasst, ergab sich im Lecanemab-Arm ebenfalls eine	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zunehmend vorteilhafte Differenz bei der mittleren Veränderung zu Baseline im CDR-SB von 0,57 Punkten nach 18 Monaten, 1,40 Punkten nach 36 Monaten und 2,17 Punkten nach 48 Monaten (siehe Abbildung 2) (van Dyck 2025a). Diese Ergebnisse werden auch bestätigt, wenn man für den Vergleich die Populationen ohne homozygote ApoE ε4-Träger betrachtet. Nach 18 Monaten betrug hier die Differenz zwischen dem Lecanemab-Arm und den Beobachtungskohorten im CDR-SB 0,50 (ADNI) bzw. 0,66 (BioFINDER) Punkte, nach 36 Monaten 0,87 bzw. 1,59 Punkte und nach 48 Monaten 1,53 bzw. 2,37 Punkte (siehe Abbildung 3) (Froelich 2025). Beide Beobachtungskohorten zeigen in den ersten 18 Monaten einen der Placebo-Gruppe der Studie Clarity AD ähnlichen Verlauf des CDR-SB-Score. Zwischen 18 Monaten und 48 Monaten zeigt sich in den Kohorten eine beschleunigte Verschlechterung. Dies ist im Einklang mit der Beschleunigung des Verfalls kognitiver und funktioneller Leistungen, wie er im natürlichen Verlauf der Alzheimer-Krankheit beobachtet wird (Wilson 2012).	



Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abbildung 3: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im CDR-SB über 48 Monate der mit Lecanemab-behandelten Patienten der Studie Clarity AD im Vergleich zu den kontrollierten Beobachtungskohorten ADNI- und BioFINDER – heterozygote ApoE ε4-Träger und Nichtträger. Die Dauer der Placebo-Gabe innerhalb der Clarity AD endete nach 18 Monaten. Quelle: (Froelich 2025), übersetzt Lecanemab verlängert zudem die Verweildauer der Patienten in früheren Stadien der Erkrankung, mit einer Reduktion des Risikos für das Fortschreiten in das nächste Krankheitsstadium und einem im Laufe der Zeit zunehmenden absoluten Behandlungsvorteil. Das relative Risiko für das Fortschreiten in das nächste Krankheitsstadium wurde mit der Lecanemab-Behandlung statistisch signifikant um 34 % im Vergleich zur ADNI-Kohorte reduziert (HR 0,661; 95 %-KI [0,560; 0,779]; $p < 0,0001$). Auch für die Population ohne homozygote ApoE ε4-Träger zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos zum Fortschreiten ins nächste Krankheitsstadium um 32 % im Vergleich zur ADNI-Kohorte (HR 0,681; 95 %-KI [0,567; 0,819]; $p = 0,00004$). Aus dieser mit Lecanemab erreichten statistisch signifikant verzögerten Progression ergibt sich nach 48 Monaten ein Zeitgewinn von 10,7 Monaten (Gesamtpopulation) bzw. 9,8 Monaten (heterozygote ApoE ε4-Träger und ApoE ε4-Nichtträger) gegenüber der ADNI-Kohorte, d.h. Lecanemab-Patienten erreichen nach 48 Monaten eine mittlere Verschlechterung im CDR-SB gegenüber Baseline, die die natürliche Verlaufskontrolle bereits etwa 10 Monate früher erfahren hat. Gegenüber der BioFINDER Kohorte beträgt dieser Zeitgewinn nach 48 Monaten 13,1 (Gesamtpopulation) bzw. 14,2 Monate (heterozygote ApoE ε4-Träger und ApoE ε4-Nichtträger) (Froelich 2025; van Dyck 2025a).	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Mehrheit der Patienten mit einer geringen Tau-Belastung zu Baseline zeigt unter Lecanemab Behandlung eine Stabilisierung oder sogar Verbesserung im CDR-SB nach 48 Monaten. Die Studie Clarity AD umfasste eine optionale Tau-PET-Substudie. Im Rahmen dieser Substudie wurden Patienten mit geringer Tau-Akkumulation im Gehirn, d.h. Patienten mit weniger weit vorgeschrittener Alzheimer-Pathologie innerhalb der Gesamtstudienpopulation, identifiziert. Von den Patienten mit geringer Tau-Akkumulation zeigten nach 48 Monaten Lecanemab-Behandlung 69 % keine Verschlechterung und 56 % zeigten sogar eine Verbesserung gegenüber Baseline im CDR-SB-Score (van Dyck 2025a). Auch in der Population ohne homozygote ApoE ε4-Träger zeigten von den Patienten mit geringer Tau-Akkumulation nach 48 Monaten Lecanemab-Behandlung 73 % keine Verschlechterung und 61 % eine Verbesserung gegenüber Baseline im CDR-SB-Score (Froelich 2025). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Einleitung und Aufrechterhaltung einer Behandlung mit Lecanemab im Frühstadium der Alzheimer-Krankheit dazu beitragen kann, die klinische Verschlechterung relevant zu verlangsamen und langfristig einen anhaltenden Nutzen zu erzielen. Weitere Informationen zu den Daten der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD sind im spezifischen Teil dieser Stellungnahme zu finden (siehe S. 82 ff.). Am 07. Dezember 2025 wurden die 36-Monatsdaten der Studie Clarity AD auch in einer Vollpublikation umfassend veröffentlicht (van Dyck 2025b). Die in dieser Publikation vorgestellten Analysen zeigen, dass sich die anhaltende Wirksamkeit von Lecanemab nicht nur auf den CDR-SB beschränkt, sondern sich auch für die Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item version (ADAS-Cog14), die Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living scale	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
for mild cognitive impairment (ADCS MCI-ADL), die Quality of life in Alzheimer's disease scale (QOL-AD), den European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version (EQ-5D-5L) und im Zarit Burden Interview (ZBI) zeigt. Von Patienten mit geringer oder keiner Tau- bzw. niedriger Amyloid-Belastung (anhand einer Amyloid-Last von < 60 Centiloids definiert) zeigen 59 % bzw. 46 % keine Veränderung und 51 % bzw. 33 % sogar eine Verbesserung im CDR-SB nach 36 Monaten Behandlung mit Lecanemab. Die Ergebnisse für die ADAS-Cog14 und die ADCS MCI-ADL waren vergleichbar mit denen des CDR-SB. Des Weiteren zeigen die Analysen, dass die Patienten, die ursprünglich dem Kontrollarm zugeordnet waren und erst in der offenen Verlängerung Lecanemab erhalten haben, ebenfalls von der Behandlung mit Lecanemab profitieren, aber nicht die Ergebnisse im CDR-SB erreichen, wie sie für die Patienten beobachtet wurden, die bereits zu Beginn der doppelblinden Studienphase Lecanemab bekommen hatten. Dies unterstreicht die Bedeutung eines frühen Behandlungsbeginns mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. Kürzlich auf dem Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) Kongress gezeigte Modellierungen zeigen, dass jedes weitere Jahr einer Behandlung mit Lecanemab die Krankheitsprogression weiter verzögern könnte im Vergleich zum Behandlungsstopp, selbst wenn die Amyloid Plaques bereits entfernt wurden (Dickson 2025; Eisai Co., Ltd. 2025c; Whetten 2025). So zeigte die Analyse, die unter Hinzunahme der Daten der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD und der Daten 16 klinischer Studien zu monoklonalen Antikörpern die Progression der Alzheimer-Krankheit über 10 Jahre untersuchte, dass mit einer durchgehenden Lecanemab-Behandlung der Progress von MCI zur mittelschweren Demenz um 3,5 Jahre im Vergleich zur ADNI-Kohorte	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verzögert werden könnte. Bei Patienten mit niedriger Amyloid-Belastung (Amyloid-Last < 60 Centiloids) könnte die Verzögerung sogar bei 8,3 Jahren liegen. Es liegen somit für Lecanemab robuste Daten aus einer großen randomisierten Phase 3 Studie, einer offenen Verlängerung dieser Studie und aus Modellierungen vor, die eindrucksvoll die durch Lecanemab erreichte Verzögerung der Progression der frühen Alzheimer-Krankheit und den daraus resultierenden Zeitgewinn für die Patienten sowie den Wert einer frühzeitigen und kontinuierlichen Behandlung mit Lecanemab zeigen.	
Erfahrungen aus anderen Ländern Zur Anwendung von Lecanemab in der klinischen Praxis liegen mehrere RWE-Studien mit tausenden Patienten aus den USA, Israel sowie Japan vor, wo Lecanemab bereits 2023 (USA, Japan) bzw. 2024 (Israel) zugelassen wurde. In den vorliegenden Studien erfolgten die Patientenauswahl, die Behandlung mit Lecanemab und die Sicherheitsüberwachung gemäß der zugelassenen Indikation des jeweiligen Landes (Bregman 2025; Honig 2024; Iwatsubo 2024; Kile 2024; Paczynski 2025; Shields 2024). Lecanemab wurde von den meisten Patienten gut vertragen und die Compliance der Patienten war im Allgemeinen hoch. Das in den RWE-Studien berichtete Verträglichkeitsprofil war dem in den klinischen Studien für Lecanemab beobachteten ähnlich. Die ARIA-Gesamtrate schwankte in den verfügbaren RWE-Studien zwischen 4,4 und 24 % (USA: 22 %, 24 %; Israel: 18,6 %; Japan: 4,4 %), wobei zu beachten ist, dass in den USA auch homozygote ApoE ε4-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Träger behandelt werden. Die Daten aus der Versorgungsrealität bestätigen, dass die Häufigkeit von ARIA in deutlichem Zusammenhang mit der Anzahl der APOE ε4-Allele steht. Bei homozygoten ApoE ε4-Trägern war die ARIA-Rate deutlich höher (38-44 %) als bei heterozygoten ApoE ε4-Trägern (15-17 %) und Nichtträgern (11 %). Die beobachteten ARIA verliefen in der überwiegenden Zahl der Fälle asymptomatisch und fielen mild bis moderat aus. Die meisten ARIA traten in den ersten Behandlungsmonaten auf und traten nach 6 Monaten deutlich weniger häufig auf. Die Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung (ARIA-E)-Raten und Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung (ARIA-H)-Raten entsprachen denen aus den klinischen Studien der Phasen 2 (Studie 201) und 3 (Clarity AD). ARIA-E traten früh auf, waren manchmal schwerwiegend, verliefen jedoch in der Regel asymptomatisch und klangen zumeist innerhalb von 3 Monaten ab. Im Dezember 2025 wurde auf dem CTAD-Kongress eine Interimsanalyse der retrospektiven, multizentrischen LEADER Studie vorgestellt. Für diese Interimsanalyse wurden Daten von 178 Patienten aus 9 verschiedenen Studienorten in den USA ausgewertet. Ziel der Auswertung war es zu beurteilen, ob die Alzheimer-Krankheit bei den Patienten unter Lecanemab-Behandlung fortschreitet, stabil bleibt oder sich verbessert. ‚Verbessert‘ wurde definiert als eine Verbesserung des Krankheitsstadiums von leichter Alzheimer-Demenz zu MCI, ‚stabil‘ als keine Veränderung gegenüber dem Ausgangsstadium (MCI oder leichter Demenz) und ‚fortgeschritten‘ als Fortschreiten von MCI zu leichter oder moderater Demenz. Etwa 84 % der Patienten blieben stabil oder zeigten eine Verbesserung nach einer durchschnittlichen	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlungszeit von 375 Tagen. Durchgehend hohe Raten an Stabilisierung oder Verbesserung wurden in allen Subgruppen beobachtet, einschließlich Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit und ApoE ε4-Trägerstatus. Patienten, die sich verbesserten, hatten tendenziell eine längere Behandlungsdauer, erhielten mehr Lecanemab-Dosen, hatten weniger Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen und zeigten im Vergleich zu stabilen oder fortgeschrittenen Patienten numerisch geringere funktionelle Einschränkungen zu Beginn (Schreiber 2025).	
Fazit Eisai kommt zu dem Schluss, dass basierend auf den Daten der Zulassungsstudie Clarity AD, die bereits umfänglich im Dossier dargestellt, wurden und neuen Daten aus der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD, sowie auf Erfahrungen aus anderen Ländern, ein Nachweis für den Zusatznutzen von Lecanemab für Patienten im AWG der frühen Alzheimer-Krankheit vorliegt. Lecanemab ist die erste krankheitsmodifizierende Therapie für die frühe Alzheimer-Krankheit, die in Deutschland verfügbar ist, die das Fortschreiten der Erkrankung nachweislich verlangsamt und es somit den Patienten ermöglicht länger in früheren und weniger belastenden Stadien der Erkrankung zu verweilen. Die Studie Clarity AD und deren offene Verlängerungsphase zeigen einen signifikanten Zusatznutzen von Lecanemab gegenüber der ZVT „krankheitsverlaufs begleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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 In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der Studie CLARITY AD für beide Patientenpopulationen in den Endpunktkategorien Mortalität,

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
insbesondere in Bezug auf die Verlangsamung der Progression, Erhalt der Alltagskompetenz und Verbesserung der Lebensqualität. Erfahrungen aus anderen Ländern und Daten aus der offenen Verlängerungsphase mit kontrollierten Beobachtungskohorten bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit auch über den Zeitraum von 18 Monaten hinaus. Eisai bittet daher den G-BA, dass für die Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD herangezogen wird, um die bestmögliche Evidenz und die Versorgungsrealität abzubilden.	Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede feststellen. Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lecanemab wie folgt bewertet: a) <u>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</u> 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) <u>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</u> 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.24, Z.12-18	<u>Anmerkung:</u> <i>„Die durchschnittliche Dauer dieses Stadiums beträgt 3 bis 7 Jahre [6], wobei die Prognose zum Übergang ins Stadium der leichten Alzheimer-Demenz sehr unterschiedlich ist und von verschiedenen Faktoren abhängt [5,7]. Untersuchungen zeigen, dass nach 5 oder mehr Jahren ca. 38 % der Patientinnen und Patienten mit MCI eine Alzheimer-Demenz entwickeln [8,9] und es potenziell durchaus einen relevanten Anteil an MCI-Patientinnen und Patienten gibt, der niemals in das Stadium der leichten Alzheimer-Demenz übergeht [10,11].“</i> <u>Stellungnahme:</u> Eisai erachtet die vom IQWiG skizzierte Wahrscheinlichkeit für eine Progression von MCI aufgrund einer nachgewiesenen Alzheimer-Krankheit zu leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit für deutlich zu niedrig. Die herangezogenen Quellen sind zum einen nicht geeignet, um auf die Patientengruppe, für die Lecanemab zugelassen ist, angewendet zu werden. Zum anderen wurde die Kernaussage der Arbeit, die im Kontrast zur	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aussage des IQWiG steht, nicht berücksichtigt. Basierend auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, muss eine deutlich ungünstigere Prognose für Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit angenommen werden. Das IQWiG gibt an, dass innerhalb von 5 oder mehr Jahren lediglich 38 % der Patientinnen und Patienten mit MCI eine leichte Demenz entwickeln. Die vom IQWiG herangezogenen Publikationen, die das belegen sollen, sind nicht geeignet, die Prognose von Patienten, die für eine Behandlung mit Lecanemab in Frage kommen, darzustellen. Zum einen findet sich die Zahl nur in einer der angeführten Quellen und passt nicht zum neuesten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in diesem Gebiet. Gemäß der herangezogenen Meta-Analyse von Mitchell und Shiri-Feshki lag die kumulative Wahrscheinlichkeit in den sechs eingeschlossenen Studien mit einer Beobachtungszeit von 5 oder mehr Jahren lediglich bei 38,2 % (Mitchell 2009). Dabei berücksichtigt das IQWiG jedoch nicht, dass diese Zahlen auf Studien basieren, die vor fast 20 Jahren publiziert und bei Patienten durchgeführt wurden, die nicht ins AWG von Lecanemab fallen, da für diese Patienten keine auf Biomarkern basierte gesicherte Diagnose der Alzheimer-Krankheit vorlag. Dies traf sowohl auf die Patienten mit MCI als auch auf die Patienten mit Demenz zu. Solche Patienten dürften gemäß der Zulassung nicht mit Lecanemab behandelt werden. Insbesondere bei der MCI-Diagnose muss berücksichtigt werden, dass ein MCI auf	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sehr unterschiedliche Ursachen zurückzuführen sein kann, was eine erhebliche Auswirkung auf den weiteren Krankheitsverlauf haben kann. Die Prognose für Patienten mit MCI auf Grund von vaskulären Ursachen, Schlafmangel oder Depression unterscheidet sich wesentlich von der Prognose für Patienten mit MCI aufgrund einer Alzheimer-Krankheit. Die zweite aufgeführte Publikation (Rostamzadeh 2020), die eine Progressionsrate von 38 % in 5 Jahren belegen soll, ist wesentlich aktueller, stützt aber die Interpretation des IQWiG nicht. Die Autoren weisen explizit darauf hin, dass bei Patienten, für die sowohl eine Amyloid-Pathologie als auch p-Tau oder t-Tau-Marker vorlagen, bereits nach 3 Jahren 60 % der Patienten eine leichte Demenz aufwiesen. Die Berechnung für 5 Jahre ergab, dass zu dem Zeitpunkt 90 % der Patienten das Stadium der leichten Demenz erreicht haben. Für Patienten, bei denen entweder nur die Amyloid-Pathologie oder die Tau-Marker vorlagen, waren es immerhin 45 % bzw. 50 % der Patienten, die in das Stadium der leichten Demenz übergingen (Rostamzadeh 2020). Die Autoren schließen, dass durch die Früherkennung der Alzheimer-Krankheit individuelle Prognosen zum Krankheitsverlauf und zur Prädiktion der Demenz gemacht werden können. Patienten mit MCI aufgrund einer Alzheimer-Krankheit haben ein fast 90 %iges Risiko innerhalb von 5 Jahren eine leichte Demenz zu entwickeln. Da die Alzheimer-Krankheit nicht heilbar ist, können diese Prognoseabschätzungen	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Folgen für die Lebensplanung und das psychische Wohlbefinden der Betroffenen haben, weshalb regelmäßige Verlaufskontrollen mit Angeboten zu Präventions- und frühen Therapiemaßnahmen empfohlen werden (Rostamzadeh 2020). Lecanemab ermöglicht einen frühzeitigen Eingriff in den Krankheitsverlauf. Dadurch haben die Patienten die Chance auf mehr Lebenszeit in einem weniger schweren Stadium der Alzheimer-Krankheit mit besserer Kognition und Alltagskompetenz. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, dass Patienten mit einer auf Biomarker-Ebene nachgewiesenen Alzheimer-Krankheit eine ungünstige Prognose haben und somit ein frühzeitiger Eingriff ins Krankheitsgeschehen durch eine krankheitsmodifizierende Behandlung im Sinne des Patienten ist. Durch den anhaltenden und kumulierenden Effekt einer Behandlung mit Lecanemab kann der Eintritt in ein weiter fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung effektiv verzögert werden. Das ermöglicht es dem Patienten sich länger im Alltag zurecht zu finden und an diesem selbstständig zu partizipieren.	
	<u>Anmerkung:</u>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.125, Z.27-36 S.126, Z.4-9	<i>„Der pU berücksichtigt mit seinem Vorgehen einer fragestellungsübergreifenden zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der AChEI und von Memantin sowie die Empfehlungen der Leitlinien. Dabei betrachtet er [...] auch diejenigen Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die off-label mit AChEI oder Memantin behandelt wurden, sowie Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz, die nicht behandelt wurden oder Memantin erhielten.“</i> <i>„Bei leichter Alzheimer-Demenz gibt es nachvollziehbare Gründe für eine Nichtbehandlung wie fehlende Wirksamkeit, Nebenwirkungen, bestehende Kontraindikationen oder auch Patientenwunsch; wobei die Größe dieser Gruppe im deutschen Versorgungskontext unklar ist (in der Studie CLARITY AD erhielten etwa 1/3 der Patientinnen und Patienten mit der Diagnose leichte Alzheimer-Demenz keine AChEI).“</i> <u>Stellungnahme:</u> Um zu überprüfen, ob der medizinische Zusatznutzen von Lecanemab auch in der Population von Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind und keine Antikoagulanzen sowie kein Memantin erhalten haben	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(nachfolgend als EU-Teilpopulation leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Memantin bezeichnet), wurde eine gepoolte Analyse durchgeführt. Als Basis der gepoolten Analyse dienten die Ergebnisse der folgenden Subgruppen-Kategorien aus der Subgruppenanalyse „Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline“ der EU-Gesamtpopulation (siehe Anhang 1): • Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und keine symptomatische Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline • Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und AChEI allein Die gepoolten Analysen wurden anhand von festen Effekten mittels der Software Review Manager Version 5.3 durchgeführt. Bei binären Analysen wurde die Mantel-Haenszel-Methode und bei Ereigniszeitanalysen die Inverse-Varianz-Methode angewendet. Dargestellt werden die gepoolten Patienten mit Ereignis, Patienten in der Analyse und Effektschätzer für die jeweiligen Endpunkte. Die Auswahl der Endpunkte beschränkt sich auf die wichtigsten patientenrelevanten Endpunkte, die für die Ableitung des Zusatznutzens von Lecanemab relevant sind.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
	Tabelle 1: Ergebnisse für die gepoolten Analysen der EU-Teilpopulation leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Memantin <table><tr><th rowspan="2">Endpunkt</th><th>Lecanemab</th><th>Placebo</th><th>Lecanemab vs. Placebo</th></tr><tr><th>n/N</th><th>n/N</th><th>Effektschätzer [95 %-KI]</th></tr><tr><td colspan="4">Morbidität</td></tr><tr><td>Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im globalen CDR-Score</td><td>12/227</td><td>32/222</td><td>HR 0,37 [0,19; 0,72]</td></tr><tr><td>Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte im CDR-SB</td><td>38/174</td><td>55/175</td><td>RR 0,71 [0,50; 1,02]</td></tr><tr><td>Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte in der ADAS-Cog14</td><td>23/169</td><td>32/170</td><td>RR 0,74 [0,45; 1,22]</td></tr><tr><td>Verschlechterung um ≥ 0,3 Punkte im ADCOMS</td><td>51/171</td><td>73/173</td><td>RR 0,72 [0,54; 0,96]</td></tr><tr><td>Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D-5L VAS</td><td>24/175</td><td>35/173</td><td>RR 0,69 [0,43; 1,11]</td></tr><tr><td colspan="4">Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td></tr><tr><td>Verschlechterung um ≥ 7,95 Punkte in der ADCS MCI-ADL</td><td>39/164</td><td>61/164</td><td>RR 0,65 [0,46; 0,91]</td></tr></table>	Endpunkt	Lecanemab	Placebo	Lecanemab vs. Placebo	n/N	n/N	Effektschätzer [95 %-KI]	Morbidität				Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im globalen CDR-Score	12/227	32/222	HR 0,37 [0,19; 0,72]	Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte im CDR-SB	38/174	55/175	RR 0,71 [0,50; 1,02]	Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte in der ADAS-Cog14	23/169	32/170	RR 0,74 [0,45; 1,22]	Verschlechterung um ≥ 0,3 Punkte im ADCOMS	51/171	73/173	RR 0,72 [0,54; 0,96]	Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D-5L VAS	24/175	35/173	RR 0,69 [0,43; 1,11]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität				Verschlechterung um ≥ 7,95 Punkte in der ADCS MCI-ADL	39/164	61/164	RR 0,65 [0,46; 0,91]	
Endpunkt	Lecanemab		Placebo	Lecanemab vs. Placebo																																					
	n/N	n/N	Effektschätzer [95 %-KI]																																						
Morbidität																																									
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im globalen CDR-Score	12/227	32/222	HR 0,37 [0,19; 0,72]																																						
Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte im CDR-SB	38/174	55/175	RR 0,71 [0,50; 1,02]																																						
Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte in der ADAS-Cog14	23/169	32/170	RR 0,74 [0,45; 1,22]																																						
Verschlechterung um ≥ 0,3 Punkte im ADCOMS	51/171	73/173	RR 0,72 [0,54; 0,96]																																						
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D-5L VAS	24/175	35/173	RR 0,69 [0,43; 1,11]																																						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																																									
Verschlechterung um ≥ 7,95 Punkte in der ADCS MCI-ADL	39/164	61/164	RR 0,65 [0,46; 0,91]																																						

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verschlechterung um ≥ 5,85 Punkte in der QOL-AD	14/176	25/173	RR 0,57 [0,31; 1,05]	
	Verträglichkeit				
	Jegliches UE	212/237	180/230	RR 1,14 [1,06; 1,24]	
	SUE	32/237	23/230	RR 1,35 [0,82; 2,24]	
	Schweres UE	18/237	13/230	RR 1,34 [0,67; 2,67]	
	UE, das zum Therapieabbruch führte	18/237	7/230	RR 2,49 [1,06; 5,85]	
	Jegliche UE von besonderem Interesse				
	ARIA-E	18/237	3/230	RR 5,87 [1,76; 19,59]	
	ARIA-H	25/237	20/230	RR 1,22 [0,70; 2,13]	
	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	58/237	16/230	RR 3,52 [2,08; 5,94]	
	Schwerwiegende UE von besonderem Interesse				
	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	3/237	0/230	RR 3,88 [0,44; 34,29]	
	Jegliche UE nach PT				
	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	58/237	16/230	RR 3,52 [2,08; 5,94]	
	Für die relevanten Endpunkte schwerwiegende und schwere ARIA-E und ARIA-H, schwere Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion gemäß AEOSI sowie schwerwiegende und schwere Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion gemäß PT konnte keine gepoolte Analyse durchgeführt werden, da die				

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entsprechenden Subgruppenanalysen der EU-Gesamtpopulation aufgrund der Nicht-Erfüllung der Rule of 10 nicht durchgeführt werden konnten. Quelle: (Eisai GmbH 2025f) AEOSI: Adverse event of special interest (UE von besonderem Interesse); ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item version; ADCOMS: Alzheimer's disease composite score; ADCS MCI-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living scale adapted for mild cognitive impairment; ARIA-E: Amyloid-related imaging abnormalities - edema / effusion (Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung); ARIA-H: Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits (Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung); EU: Europäische Union; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; EQ-5D-5L VAS: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Die gepoolte Analyse der EU-Teilpopulation leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Memantin zeigt für die Endpunkte Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 1 Punkt im globalen CDR-Score, Verschlechterung um $\geq 0,3$ Punkte im ADCOMS und Verschlechterung um $\geq 7,95$ Punkte in der ADCS MCI-ADL einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Lecanemab im Vergleich zu Placebo.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Endpunkte jegliches UE, UE, das zum Therapieabbruch führte, jegliches AEOSI ARIA-E, jegliches AEOSI Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion und jegliche PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Lecanemab im Vergleich zu Placebo. Die zugehörigen Forest plots der gepoolten Analyse befinden sich in Anhang 2 dieser Stellungnahme. Fazit In der Gesamtschau zeigen sich für die EU-Teilpopulation leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Memantin klinische und patientenrelevante Vorteile in der Wirksamkeit und somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Lecanemab. Die signifikanten Behandlungsunterschiede in der Verträglichkeit betrafen überwiegend Ereignisse, die der nicht-schwerwiegenden und nicht-schweren Kategorie zuzuordnen sind. Lecanemab zeigt dementsprechend auch in der EU-Teilpopulation leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Memantin ein vorhersehbares und gut beherrschbares Verträglichkeitsprofil. Insgesamt bestätigen die gepoolten Analysen der EU-Teilpopulation leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Memantin die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD und	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dementsprechend den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Lecanemab. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine. Eisai bittet den G-BA die Ergebnisse der gepoolten Analyse für die EU-Teilpopulation leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Memantin und das Fazit zur Kenntnis zu nehmen.	

S.I.38, Z.33-38; S.I.39, Z.1-6 S.I.39, Z.8-13 S.I.44, Z.1-2 S.I.44, Z.3-7	<u>Anmerkung:</u> „Wie bereits beschrieben legt der pU in Modul 4 A Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD vor. Diese Auswertungen berücksichtigen nicht die Einschränkung der Zulassung durch die EMA. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus und Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline in der Gesamtpopulation beträgt 19,6 % (siehe hierzu auch I Anhang B). Auswertungen für die Patientinnen und Patienten, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote Träger sind und keine Antikoagulanzen zu Baseline angewendet haben, legt der pU im Rahmen der Subgruppenauswertungen zum Merkmal „ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline“ in Anhang 4-G vor. Da die Gesamtpopulation der Studie weder die Einschränkungen der Zulassung noch die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Fragestellungen (siehe Tabelle 4) berücksichtigt, ist diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.“ „Die in den Subgruppenanalysen zur Gesamtpopulation ausgewertete Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote Träger sind und keine Antikoagulanzen zu Baseline angewendet haben (im Folgenden Lecanemab Zulassungspopulation), berücksichtigt zwar die Vorgaben der Zulassung von Lecanemab, jedoch nicht die vom G-BA festgelegten Fragestellungen. Daher ist auch diese Population für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.“ „Tabelle 8: Datenlage bei den relevanten Teilpopulationen der Studie CLARITY AD – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. zweckmäßige Vergleichstherapie“	

S.I.68, Z.22-29	<i>„Im Dossier liegen keine Angaben zu Patientencharakteristika, Studienverlauf (Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten), Beobachtungsdauern und Rückläufe der Fragebogen der patientenberichteten Endpunkte, symptomatischen ARIA, weiteren spezifischen UEs sowie zu Subgruppenanalysen für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen vor.“</i>	
S.I.177, Z.25-26 S.I.190, Z.27-28	<i>„Jedoch sind die vom pU in Anhang 4-G des Dossiers vorgelegten Angaben zu UEs auf SOC- und PT-Ebene nicht vollständig. Es liegen nur Ergebnisse nach SOC und PT vor, zu denen in den Teilpopulationen MCI ohne Antidementiva bzw. leichte Alzheimer-Demenz mit AChEI-Therapie (Teilpopulation ohne Berücksichtigung der Zulassungsvorgaben) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Armen auftraten. Folglich ist unklar, ob weitere SOC's und PTs das Kriterium ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm erfüllten, die nicht in Anhang 4-G dargestellt wurden. Die in I Anhang H dargestellten häufigen SOC's und PTs zu Fragestellung 1 und Fragestellung 2 sind daher potenziell unvollständig.“</i> <i>„Es liegen jedoch keine Subgruppenergebnisse zur relevanten Teilpopulation vor.“</i> <i>„Es liegen jedoch keine Subgruppenergebnisse zur relevanten Teilpopulation vor.“</i> <u>Stellungnahme:</u> Die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD ist zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lecanemab geeignet und zeigt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die fehlenden Angaben zu den einzelnen Populationen liegen vor.	
		Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Wie bereits im allgemeinen Teil der Stellungnahme dargelegt, stimmt Eisai der Aussage des IQWiG nicht zu, dass eine gemäß der Zulassung zugeschnittene Studienpopulation, die ausschließlich erwachsene Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind und keine Antikoagulanzen verwenden (nachfolgend als EU-Gesamtpopulation bezeichnet), umfasst, zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lecanemab relevant ist (siehe Abschnitt „Herleitung des Zusatznutzens über die Gesamtpopulation der Zulassungsstudie Clarity AD“ unter allgemeine Anmerkung). Des Weiteren stimmt Eisai der Aussage des IQWiG nicht zu, dass die gemäß der G-BA-ZVT zugeschnittene EU-Population, die ausschließlich erwachsene Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI ohne Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung (Fragestellung 1 in der Nutzenbewertung) sowie leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit AChEI (Fragestellung 2 in der Nutzenbewertung) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind und keine Antikoagulanzen verwenden (nachfolgend als EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT bezeichnet), umfasst, zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lecanemab relevant ist. Vielmehr erachtet Eisai das im Nutzendossier beschriebene Vorgehen, die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lecanemab anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Zulassungsstudie Clarity AD vorzunehmen, als valide und sachgerecht (siehe Abschnitt „Herleitung des Zusatznutzens über die Gesamtpopulation der Zulassungsstudie Clarity AD“ unter allgemeine Anmerkung). Der Anteil der Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit in der Studie Clarity AD, die homozygote ApoE ε4-Träger waren oder Antikoagulanzen zu Baseline verwendet hatten, betrug 19,8 % im Lecanemab-Arm und 19,4 % im Placebo-Arm (Eisai GmbH 2025e).	<u>zu den für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen</u> 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 Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline zu Baseline erhalten haben (N = 139 [Lecanemab] versus N = 138 [Placebo]); nachfolgend Studienteilpopulation b

Somit liegt der Anteil der Patienten in der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD, für die Lecanemab in der EU nicht zugelassen ist, unter der relevanten und vom IQWiG und G-BA akzeptierten Schwelle von 20 % (IQWiG 2023). Darüber hinaus konnte im Rahmen der entsprechenden Subgruppenanalysen hinsichtlich des ApoE ε4-Trägerstatus (Träger versus [vs.] Nichtträger) sowie des ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Nichtträger vs. heterozygote Träger vs. homozygote Träger) und der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline keine relevante und endpunktübergreifende Effektmodifikation festgestellt werden. Das IQWiG argumentiert in seinem Bericht zur Nutzenbewertung auf Seite I.40, dass diese in seinem eigenen Methodenpapier festgelegte Schwelle nachrangig ist, da der ApoE ε4-Trägerstatus einen potenziellen Effektmodifikator darstellt. Einen Nachweis für diese Effektmodifikation bleibt das IQWiG jedoch schuldig. Auch aufgrund statistisch nicht signifikanter Interaktions-p-Werte für die Subgruppenanalysen der Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT sowie EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT gegenüber der Gesamtpopulation ist es aus statistischer Sicht adäquat, die Gesamtpopulation zu bewerten. Des Weiteren entspricht die Aufteilung in diese beiden Teilpopulationen nicht dem Verständnis der Alzheimer-Krankheit als Kontinuum und auch nicht der deutschen Versorgungsrealität, in der sowohl Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oftmals mit AChEI off-label behandelt werden als auch Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit häufig keine AChEI erhalten (siehe Abschnitt „Herleitung des Zusatznutzens über die Gesamtpopulation der Zulassungsstudie Clarity AD“ unter allgemeine Anmerkung). Dementsprechend wurden im Nutzendossier die deutlich aussagekräftigeren Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD herangezogen und so ein aus statistischer Sicht unnötiger Powerverlust durch einen Zuschnitt der	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.

Studienpopulation vermieden, welcher die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Der medizinische Zusatznutzen von Lecanemab sollte somit auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD abgeleitet werden. Zusätzlich untersuchte Eisai aus Transparenzgründen den Einfluss des Ausschlusses der Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus oder der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline aus der Studienpopulation auf die Studienergebnisse und reicht dementsprechend die vollständigen Ergebnisse für die EU-Gesamtpopulation und die EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT im Rahmen der Stellungnahme nach. Da wie oben beschrieben nur die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD für die Nutzenbewertung relevant ist, werden im Folgenden die zusätzlichen Studienergebnisse für die EU-Gesamtpopulation mit denen der Gesamtpopulation verglichen. Die vollumfänglichen Ergebnisse der zusatznutzenrelevanten Haupt- und Subgruppenanalysen zur EU-Gesamtpopulation sind im Anhang 1 dargestellt. Zusätzliche ergänzende Analysen für die EU-Gesamtpopulation sowie die vollumfänglichen Ergebnisse zur aus Sicht von Eisai nicht nutzenbewertungsrelevanten EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT sind im Quelldokument hinterlegt (Eisai GmbH 2025f). Die zusätzlichen Analysen der zugeschnittenen EU-Gesamtpopulation, die ausschließlich Patienten umfasst, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind und keine Antikoagulanzen zu Baseline verwendet hatten, bestätigen den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lecanemab gegenüber der ZVT auf Basis der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD. Insgesamt entsprechen die Ergebnisse der EU-Gesamtpopulation denen der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD. Es liegt folglich kein relevanter Einfluss durch den Ausschluss der Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus	

oder der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline aus der Studienpopulation vor.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Bewertung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien für die Gesamtpopulation und die EU-Gesamtpopulation von Lecanemab in der Studie Clarity AD.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens von Lecanemab vs. Placebo (operationalisiert gemäß der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“) für die Gesamtpopulation und die EU-Gesamtpopulation der Studie Clarity AD

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] Gesamtpopulation	Effektschätzer [95 %-KI] EU- Gesamtpopulation	Ergebnis- sicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität			
UE, das zum Tod führte	RR 0,86 [0,289; 2,538]	RR 0,86 [0,291; 2,549]	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Morbidität			
Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 0,5$ Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit im globalen CDR-Score	HR 0,704 [0,558; 0,887]	HR 0,679 [0,526; 0,876]	Beleg / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich

Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte im CDR- SB	RR 0,80 [0,644; 0,989]	RR 0,73 [0,572; 0,924]	
Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte in der ADAS-Cog14	RR 0,77 [0,559; 1,061]	RR 0,70 [0,492; 0,988]	
Verschlechterung um ≥ 0,3 Punkte im ADCOMS	RR 0,80 [0,669; 0,965]	RR 0,77 [0,632; 0,942]	
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D-5L VAS	RR 0,75 [0,601; 0,945]	RR 0,81 [0,633; 1,039]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Verschlechterung um ≥ 7,95 Punkte in der ADCS MCI-ADL	RR 0,73 [0,607; 0,876]	RR 0,72 [0,590; 0,887]	Beleg / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Verschlechterung um ≥ 5,85 Punkte in der QOL-AD	RR 0,74 [0,547; 1,007]	RR 0,78 [0,560; 1,089]	
Verträglichkeit			
Gesamtraten			
Jegliches UE	RR 1,08 [1,044; 1,127]	RR 1,09 [1,043; 1,139]	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
SUE	RR 1,25 [0,975; 1,592]	RR 1,27 [0,972; 1,669]	
Schweres UE	RR 1,10 [0,785; 1,533]	RR 1,32 [0,907; 1,932]	
UE, das zum Therapieabbruch führte	RR 2,28 [1,479; 3,525]	RR 2,01 [1,202; 3,356]	
Jegliche UE von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied)			

ARIA-E	RR 7,52 [4,427; 12,792]	RR 7,14 [3,581; 14,238]
ARIA-H	RR 1,91 [1,485; 2,460]	RR 1,91 [1,376; 2,645]
ARIA-H superfizielle Siderose	RR 2,38 [1,441; 3,926]	RR 2,22 [1,193; 4,144]
ARIA-H zerebrale Mikroblutung	RR 1,85 [1,399; 2,449]	RR 1,83 [1,264; 2,657]
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	RR 3,59 [2,775; 4,636]	RR 3,66 [2,720; 4,912]
SUE von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied)		
Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.		
Schweres UE von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied)		
Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.		
Quelle: (Eisai GmbH 2025e, 2025f) ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item version; ADCOMS: Alzheimer's disease composite score; ADCS MCI-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living scale adapted for mild cognitive impairment; ARIA-E: Amyloid-related imaging abnormalities - edema / effusion (Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung); ARIA-H: Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits (Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung); CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; EQ-5D-5L VAS: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Mortalität

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lecanemab erfolgte in der Nutzenbewertung für den Endpunkt Mortalität über den Endpunkt UE, das zum Tod führte. Die Analyse des Endpunkts Unerwünschtes Ereignis (UE), das zum Tod führte, zeigte sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die EU-Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo (siehe Tabelle 2). Insgesamt sind nur wenige Todesfälle in beiden Populationen aufgetreten (Lecanemab-Arm: 0,7 % vs. Placebo-Arm: 0,8 %). Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse zeigte sich somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV weiterhin kein Beleg für einen Zusatznutzen für Lecanemab gegenüber der ZVT in der Nutzenkategorie Mortalität. Morbidität Die Analysen der Endpunkte Zeit bis zur Verschlechterung im globalen Clinical Dementia Rating (CDR)-Score um $\geq 0,5$ Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte im CDR-SB sowie Verschlechterung um $\geq 0,3$ Punkte im ADCOMS zeigten sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die EU-Gesamtpopulation einen therapierelevanten Nutzen durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 2). Die Analyse der Verschlechterung um $\geq 13,5$ Punkte in der ADAS-Cog14 zeigte für die Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo, während sie für die EU-Gesamtpopulation einen therapierelevanten Nutzen durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zeigte (siehe Tabelle 2).	

Die Analyse der Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D-5L VAS zeigte für die Gesamtpopulation einen therapierelevanten Nutzen durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo, während sie für die EU-Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo zeigte (siehe Tabelle 2). In der Gesamtschau zeigte sich bezüglich der Nutzenkategorie Morbidität sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die EU-Gesamtpopulation eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Gesundheitsbezogene Lebensqualität Die Analyse der Verschlechterung um $\geq 7,95$ Punkte in der ADCS MCI-ADL zeigte sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die EU-Gesamtpopulation einen therapierelevanten Nutzen durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 2). Die Analyse der Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte in der QOL-AD zeigte sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die EU-Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo (siehe Tabelle 2). In der Gesamtschau zeigte sich bezüglich der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die EU-Gesamtpopulation eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	

Verträglichkeit Die Analysen der Endpunkte zur Verträglichkeit zeigten sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die EU-Gesamtpopulation für die Gesamtraten zu schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) und schweres UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo. In der Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads sowie der UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich für beide Populationen ein statistisch signifikanter Nachteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 2). In den Analysen zu den UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads zeigten sich ebenfalls für beide Populationen statistisch signifikante Nachteile für Lecanemab im Vergleich zu Placebo bei ARIA-E, ARIA-H, ARIA-H superfizielle Siderose, ARIA-H zerebrale Mikroblutung und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (siehe Tabelle 2). Hinsichtlich der SUE und schweren UE von besonderem Interesse traten sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die EU-Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede auf. Insgesamt war der geringe Anteil der Patienten mit schwerwiegenden oder schweren UE von besonderem Interesse zwischen der Lecanemab- und Placebo-Gruppe für beide Populationen vergleichbar. Zusätzlich zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Populationen in den Analysen zu den UE, SUE, schweren UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (Preferred Terms, PT) (siehe Anhang 1). In der Gesamtschau zeigte sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die EU-Gesamtpopulation ein ähnliches Verträglichkeitsprofil von Lecanemab und Placebo in den	

	Gesamtraten der UE, SUE und schweren UE. Die signifikanten Behandlungsunterschiede in den UE von besonderem Interesse und UE nach SOC und PT betrafen in beiden Populationen überwiegend Ereignisse, die der nicht-schwerwiegenden und nicht-schweren Kategorie zuzuordnen sind. Die aufgetretenen UE waren im vorliegenden AWG zudem vorhersehbar und gut beherrschbar. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse zeigte sich somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die EU-Gesamtpopulation kein Beleg für einen Zusatznutzen für Lecanemab gegenüber der ZVT in der Nutzenkategorie Verträglichkeit. Wie oben beschrieben sind die vollumfänglichen Ergebnisse der zusatznutzenrelevanten Haupt- und Subgruppenanalysen zur EU-Population im Anhang 1 dargestellt. Zusätzliche ergänzende Analysen für die EU-Gesamtpopulation sowie zur aus Sicht von Eisai nicht nutzenbewertungsrelevante EU-Teilpopulation gemäß G-BA ZVT sind im Quelldokument hinterlegt (Eisai GmbH 2025f). Das IQWiG weist in seinem Bericht auf fehlende Angaben zur EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT hin (siehe Tabelle 8 in der Nutzenbewertung (IQWiG 2025)). Die laut des IQWiG fehlenden Angaben zur Charakterisierung der Teilpopulation, Angaben zum Studienverlauf sowie zu Therapie- und Studienabbrüchen im Nutzendossier sind dadurch bedingt, dass die EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT aus den oben genannten Gründen aus Sicht von Eisai nicht für die Nutzenbewertung relevant ist. Diese Angaben wurden dementsprechend im Modul 4 A nur für die nutzenbewertungsrelevante Gesamtpopulation sowie für die weiteren im Anhang 4-G dargestellten ergänzenden Populationen inkludiert (Eisai GmbH 2025d, 2025e). Aus Transparenzgründen wurden im Anhang 4-G des Modul 4 A dennoch ergänzende Subgruppenanalysen, die die EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT umfassten, dargestellt (Eisai GmbH 2025d). Die	

	Subgruppenanalysen wurden gemäß der Formatvorlage des Modul 4 und des IQWiG-Methodenpapiers nur dann erstellt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingingen. Bei binären Daten mussten darüber hinaus in mindestens einer Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen (sogenannte „Rule of 10“). Bei Auswertungen der UE nach SOC und PT gilt zusätzlich die Vorgabe, dass nur Subgruppenanalysen zu den Ereignissen dargestellt werden sollen, die in der Hauptanalyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zeigen. Dementsprechend waren nur die Subgruppenergebnisse zu den Endpunkten im Anhang 4-G enthalten, die die Vorgaben gemäß der Modulvorlage erfüllten. Wie oben beschrieben werden die vollumfänglichen Haupt- und Subgruppenanalysen für alle Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit der aus Sicht von Eisai nicht nutzenbewertungsrelevanten EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT inkl. Charakterisierung der Teilpopulation und Angaben zum Studienverlauf sowie zu Therapie- und Studienabbrüchen im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht und sind im Quelldokument hinterlegt (Eisai GmbH 2025f). Fazit Insgesamt zeigte Lecanemab gegenüber der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ in der Studie Clarity AD sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die EU-Gesamtpopulation statistisch signifikante, klinisch relevante und vergleichbare Vorteile in der Verlangsamung der Krankheitsprogression und in der Reduzierung des Risikos einer Verschlechterung des Schweregrads der frühen Alzheimer-Krankheit sowie in dem Erhalt von Aktivitäten des täglichen Lebens der Patienten. In der Gesamtschau wird die bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens und dementsprechend der Beleg für einen beträchtlichen	

	Zusatznutzen von Lecanemab in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, bestätigt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD gemäß der Darstellung im Nutzendossier zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lecanemab heranzuziehen, um für die Nutzenbewertung die bestverfügbare und vollumfängliche Evidenz zu berücksichtigen. Nach Auffassung von Eisai ist die EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT für die Nutzenbewertung nicht relevant.	
S.I42, Z. 9-12 S.I.43, Z.1-7	<u>Anmerkung:</u> <i>„Weiterhin ist anzumerken, dass gemäß Zulassung die Anwendung von Lecanemab als Monotherapie und auch in Kombination mit anderen antidementiven Therapien erfolgen kann. In die Studie CLARITY AD wurden in Bezug auf die für Fragestellung 2 relevante, vorbehandelte Patientengruppe nur Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 12 Wochen bestehender sowie stabiler AChEI-Therapie eingeschlossen und diese Therapie wurde im Studienverlauf unverändert fortgeführt. Aufgrund des Studiendesigns sind für Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz in der vorliegenden Nutzenbewertung nur Aussagen zur Add-on Therapie von Lecanemab zu einer bestehenden AChEI-Therapie (im Folgenden Lecanemab + AChEI) möglich. Fragestellung 2 umfasst jedoch auch die Monotherapie von Lecanemab im Vergleich mit AChEI. Aussagen dazu sind jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich, da keine geeigneten Daten vorliegen.“</i>	

	<u>Stellungnahme:</u> Eisai möchte darauf hinweisen, dass die Unterteilung der Teilpopulation b (Fragestellung 2), die das IQWiG eigenmächtig vorschlägt, weder medizinisch sinnvoll ist, noch die Ausführungen hinsichtlich der ZVT des G-BA wiedergibt und einen direkten Vergleich von Patientengruppen vorschlägt, die sich hinsichtlich ihrer Charakteristika unterscheiden. Das IQWiG schlägt vor, die Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit in zwei weitere distinkte Teilpopulationen zu unterteilen. Die eine Teilpopulation soll, wie auch der G-BA das im Rahmen des Beratungsgesprächs ausgeführt hat, einen Vergleich von Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und symptomatischer Behandlung mit und ohne Lecanemab ermöglichen. Bei dieser Teilpopulation werden die AChEI nicht direkt mit Lecanemab verglichen, weswegen sie sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm der Studie vorliegen können. Die symptomatische Behandlung stellt vielmehr die medizinische Begleitmedikation dar, die im Rahmen der Studie beobachtet wird. Dies ergibt sich auch aus der Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs. Bei der zweiten Teilpopulation der Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die das IQWiG eigenmächtig definiert hat, soll gemäß dem IQWiG Lecanemab in Monotherapie gegen eine neueinsetzende Therapie mit AChEI verglichen werden. Diese Herangehensweise zeigt, dass das IQWiG den Paradigmenwechsel in der Therapie der frühen Alzheimer-Krankheit durch Lecanemab nicht berücksichtigt. Der Einsatz von Lecanemab ist, wie schon im Abschnitt „Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten“ beschrieben, unabhängig vom Einsatz (oder Nicht-Einsatz) der symptomatischen Therapie-Optionen zu sehen, da beide Ansätze gänzlich unterschiedliche Therapieziele verfolgen und die Entscheidung, wann eine Therapie mit	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

	Lecanemab oder mit symptomatischen Therapieoptionen begonnen wird, auf gänzlich unterschiedlichen Kriterien basiert. In dem Zusammenhang sollte auch erwähnt werden, dass es nicht korrekt ist von Lecanemab als Monotherapie bzw. als Add-on Therapie zu sprechen. Dies geht auch so aus der Fachinformation von Lecanemab hervor, in der die AChEI nicht erwähnt werden, also keine klassische Begleit- oder Kombinationstherapie sind, die in Abschnitt 4.1 benannt würde. Bei dem vom IQWiG vorgeschlagenen Vergleich von Lecanemab in Monotherapie, also ohne symptomatische Therapien, gegenüber einer neu begonnenen symptomatischen Therapie mit AChEI, würden außerdem unterschiedliche Patientenpopulationen in beiden Vergleichsarmen betrachtet werden. Zum einen Patienten, bei denen keine symptomatische Therapie angezeigt ist und die daher auch keine bekommen. Diese Patienten wären im Lecanemab-Arm. Und zum anderen Patienten, bei denen eine symptomatische Therapie mit AChEI angezeigt ist. Diese Patienten wären im Kontrollarm der Studie. Es würden somit ausschließlich Patienten, die für eine symptomatische Therapie geeignet sind mit Patienten, die für eine entsprechende Therapie nicht geeignet sind, verglichen werden. Ein solcher Vergleich würde einen Selektionsbias einführen, der normalerweise durch eine RCT vermieden wird. Der vorgeschlagene Vergleich würde nur dann relevante Ergebnisse hervorbringen, wenn Lecanemab und die symptomatischen Therapien gleichwertige Alternativen wären, zwischen denen der behandelnde Arzt und der Patient entscheiden. Dies ist jedoch nicht der Fall, weshalb beide therapeutischen Ansätze auch gemeinsam eingesetzt werden können. Dies ist der Grund, warum die symptomatischen Therapien in der Studie Clarity AD nicht auf den Kontrollarm beschränkt waren und warum die ZVT „krankheitsverlaufs begleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ die individuellen Bedürfnisse der Patienten sachgerecht abbildet.	

	Davon abgesehen ist es auch nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG bei der Nutzenbewertung von Lecanemab überhaupt eine solche Einteilung vornimmt, obwohl es in anderen vergleichbaren Fällen, in denen ein Wirkstoff mit und ohne begleitende Therapie betrachtet wurde, keine entsprechende Unterteilung in einen Monotherapie-Effekt und einen Add-on-Effekt vornimmt (z.B. bei Biologika in der Indikation Psoriasis). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA die eigenmächtige und nicht sachgerechte Unterteilung der Teilpopulation b (Fragestellung 2), wie durch das IQWiG vorgeschlagen, bei der Nutzenbewertung von Lecanemab nicht zu berücksichtigen. Darüber hinaus plädiert Eisai dafür die Nutzenbewertung von Lecanemab für beide Teilpopulationen anhand der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ durch Betrachtung der Gesamtpopulation der Clarity AD vorzunehmen.	
S.I.45, Z.14-19	<u>Anmerkung:</u> <i>„18 Monate werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als Mindestdauer akzeptiert. Dennoch wären in dieser progredienten Erkrankung, die insbesondere im frühen Verlauf eher langsam fortschreitet, längere Beobachtungsdauern wünschenswert. Der pU verzichtet darauf die Daten der Verlängerungsphase der Studie CLARITY AD in Modul 4 A darzustellen und mit Daten zum Langzeitverlauf unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen.“</i> <u>Stellungnahme:</u>	

Das IQWiG erkennt an, dass eine Studiendauer von 18 Monaten im Anwendungsgebiet von Lecanemab ausreichend ist. Dies steht im Einklang mit der Bewertung der EMA, die auf Grundlage der Studie Clarity AD eine Zulassung für Lecanemab ausgesprochen hat, sowie den offiziellen Anforderungen der EMA. Gemäß der „Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer’s disease“ der EMA sollte die Studiendauer mit Blick auf das Behandlungsziel angemessen sein. Die Mindestdauer von konfirmatorischen Studien hängt dabei von der erwarteten Progressionsrate und der angenommenen Wirksamkeit des Prüfpräparats ab. Für krankheitsmodifizierende Therapien zur Behandlung von Patienten mit leichter bis mittelschwerer und prodromaler Alzheimer-Demenz/MCI aufgrund von Alzheimer-Krankheit wird von der EMA eine Mindeststudiendauer von 18 Monaten als angemessen angesehen (EMA 2018) Weiterhin ist anzumerken, dass die Dauer einer randomisierten kontrollierten Studie so festgelegt werden sollte, dass ein Gleichgewicht zwischen dem Bedarf an wissenschaftlicher Aussagekraft und dem Schutz der Studienteilnehmer erreicht wird. Die Studie sollte dabei lang genug sein, um den Nutzen des neuen Arzneimittels bewerten zu können, aber gleichzeitig eine bestimmte Dauer nicht überschreiten, sodass die Studienteilnehmer vor einer potenziellen Verzögerung einer wirksamen Behandlung geschützt werden. Auch in der Deklaration von Helsinki der World Medical Association (WMA), in welcher die Ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen dargelegt werden, wird hervorgehoben, dass es der vorrangige Zweck der medizinischen Forschung ist, neues Wissen hervorzubringen, dieses Ziel jedoch niemals Vorrang vor den Rechten und Interessen der einzelnen Versuchspersonen haben darf (WMA 2024).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Neben den Daten aus der 18-monatigen Behandlungsphase (Doppelblindphase) der Studie Clarity AD Studie liegen für Lecanemab zusätzlich Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit aus der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD vor. Patienten, die an der Doppelblindphase der Studie Clarity AD teilgenommen haben, hatten die Möglichkeit, an der offenen Verlängerungsphase teilzunehmen und unverblindet mit Lecanemab behandelt zu werden, unabhängig davon, ob sie in der Doppelblindphase dem Lecanemab-Arm oder dem Placebo-Arm zugeordnet waren. Alle Patienten, die an der offenen Verlängerungsphase teilnahmen, erhielten Lecanemab in derselben Dosierung und nach demselben Schema wie in der Doppelblindphase. 95 % der Patienten, die die Doppelblindphase der Studie Clarity AD (18 Monate) abgeschlossen hatten, entschieden sich für die Weiterbehandlung in der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD, wobei 478 Patienten bereits seit vier Jahren mit Lecanemab behandelt werden (Eisai Co., Ltd. 2025b). Die offene Verlängerungsphase der Studie Clarity AD ist derzeit noch laufend. Da den Patienten aus dem Kontrollarm der Studie Clarity AD Doppelblindphase den ethischen Grundsätzen der medizinischen Forschung entsprechend die Möglichkeit gegeben wurde, nach 18 Monaten mit einer aktiven Therapie behandelt werden zu können, liegen über die 18 Monate hinaus keine vergleichenden Daten zu einer randomisierten Kontrollgruppe vor. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, werden für die Auswertungen der Daten der offenen Verlängerung zwei kontrollierte Beobachtungskohorten zum Vergleich gegenüber Lecanemab herangezogen (Eisai Co., Ltd. 2024; van Dyck 2024; van Dyck 2025a). ADNI Die Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)-Kohorte umfasst Personen mit MCI und mit beginnender Demenz aufgrund	

der Alzheimer-Krankheit aus einer nordamerikanischen Bildungsstudie mit natürlichen Verlaufsdaten, die den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie Clarity AD entsprechen. Aus der ADNI-Datenbank wurde a priori während der Studienplanung der Studie Clarity AD eine gematchte Beobachtungskohorte verwendet, um den natürlichen Krankheitsverlauf der Alzheimer-Krankheit vorherzusagen. Die ADNI-Kohorte wurde für den gleichen Zeitraum nachverfolgt wie die Clarity AD-Studienpopulation. BioFINDER BioFINDER ist eine groß angelegte, langfristige prospektive schwedische Studie, deren Ziel es ist, eine Früherkennung zu etablieren und die Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankungen aufzuklären (Eisai Co., Ltd. 2025b). Die Probanden der BioFINDER-Kohorte ähneln den Probanden der Studie Clarity AD und der ADNI-Kohorte, mit der Ausnahme, dass sich alle BioFINDER-Probanden im MCI-Stadium aufgrund der Alzheimer-Krankheit befinden und keine Probanden mit leichter Demenz einbezogen werden. Die demografischen und klinischen Ausgangsmerkmale der Clarity AD-Patientenpopulation und der ADNI- und BioFINDER-Kohorte sind vergleichbar. Da in die BioFINDER Kohorte nur MCI-Patienten eingeschlossen wurden, ist der CDR-SB zu Baseline niedriger als in der Clarity AD-Studienpopulation oder der ADNI-Kohorte (siehe Tabelle 3). Tabelle 3: Baseline Charakteristika der ADNI- und BioFINDER-Kohorte im Vergleich zur Gesamtpopulation der Studie Clarity AD	

	Clarity AD Gesamtpopulation (Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo)	ADNI	BioFINDER
N	1795	436	147
Alter			
Mittelwert (SD)	71,3 (7,83)	73,8 (7,38)	72,5 (4,93)
Median	72,0	74,4	73,2
ApoE ε4-Trägerstatus			
Träger, n (%)	1231 (68,6)	305 (70,0 %)	102 (69,4 %)
Nichtträger, n (%)	564 (31,4)	131 (30,0 %)	45 (30,6 %)
Klinische Subgruppe, n (%)			
MCI aufgrund der Alzheimer- Krankheit	1107 (61,7)	267 (61,2 %)	147 (100 %)
Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer- Krankheit	688 (38,3)	169 (38,8 %)	0
CDR-SB-Score zu Baseline			
Mittelwert (SD)	3,20 (1,340)	2,66 (1,662)	1,42 (0,80)
Median	3,00	2,50	1,00
Quelle: (van Dyck 2025a), übersetzt ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)			
Eine vierjährige Therapie mit Lecanemab verlangsamte das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit und ermöglichte damit den Patienten im Vergleich zum natürlichen Verlauf der Erkrankung			

länger im frühen Stadium der Alzheimer-Krankheit zu verbleiben. Mit Lecanemab behandelte Patienten profitieren im Zeitverlauf demnach auch über 18 Monate hinaus weiterhin und zunehmend von der Therapie. In der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD zeigte sich ein zunehmender Behandlungseffekt (gemessen anhand des primären Studienendpunkts CDR-SB) bei fortgesetzter Lecanemab-Therapie über 48 Monate im Vergleich zu den unbehandelten gematchten Kontrollgruppen. Im Vergleich zur ADNI-Kohorte wie auch zu der schwedischen BioFINDER-Kohorte blieben die kognitiven und funktionellen Leistungen unter Lecanemab im Zeitverlauf besser erhalten. Lecanemab verzögerte dabei das Fortschreiten in das nächste Krankheitsstadium über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren deutlich. Ergebnisse der offenen Verlängerungsphase für die Gesamtpopulation In der Doppelblindphase der Studie Clarity AD betrug die mittlere Veränderung gegenüber Baseline zwischen der mit Lecanemab behandelten Gruppe und der Placebo-Gruppe nach 18 Monaten -0,45 Punkte ($p = 0,00005$) im primären Endpunkt CDR-SB. Im Vergleich zu der ADNI-Kohorte ergab sich für die von Beginn an mit Lecanemab behandelten Patienten im CDR-SB eine zunehmend vorteilhafte Differenz von 0,52 Punkten nach 18 Monaten, 1,01 Punkten nach 36 Monaten und 1,75 Punkten nach 48 Monaten (siehe Abbildung 4). Im Vergleich zu der BioFINDER-Kohorte ergab sich im Lecanemab-Arm ebenfalls eine zunehmend vorteilhafte CDR-SB Differenz von 0,57 Punkten nach 18 Monaten, 1,40 Punkten nach 36 Monaten und 2,17 Punkten nach 48 Monaten (siehe Abbildung 4) (van Dyck 2025a).	

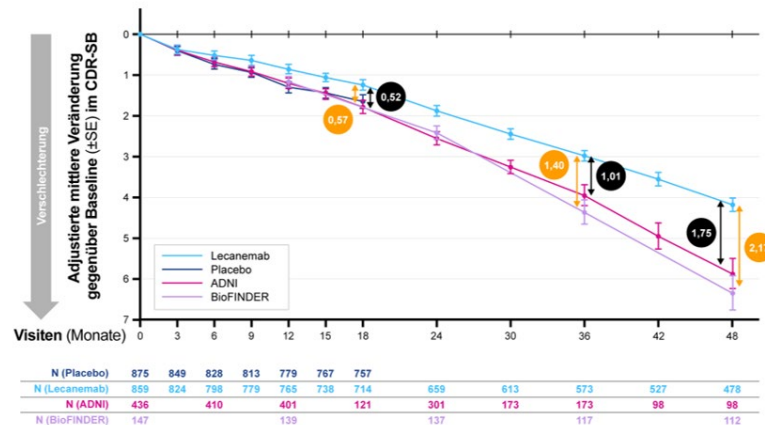


Abbildung 4: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im CDR-SB über 48 Monaten der mit Lecanemab behandelten Patienten der Studie Clarity AD im Vergleich zur ADNI- und BioFINDER Kohorte – Gesamtpopulation. Die Dauer der Placebo-Gabe innerhalb der Studie Clarity AD endete nach 18 Monaten.

Quelle: (van Dyck 2025a), übersetzt

Lecanemab verlängert zudem die Dauer der frühen Krankheitsphase aufgrund des im Laufe der Zeit zunehmenden Behandlungseffekts. Die bei den mit Lecanemab behandelten Patienten nach 18 Monaten (zum Ende der Doppelblindphase) beobachtete mittlere Änderung zu Baseline im CDR-SB wurde in der Placebo-Gruppe bzw. in der ADNI- oder BioFINDER-Kohorte bereits 5,7 Monate bzw. 5,0 Monate oder 5,5 Monate früher erreicht. Nach 48 Monaten lag dieser Zeitunterschied beim Vergleich der Lecanemab-Behandlungsgruppe mit der ADNI-Kohorte bzw. der BioFINDER-Kohorte bereits bei 10,7 Monaten bzw. 13,1 Monaten (siehe Abbildung 5). Dies zeigt eindrücklich, dass die kognitiven und funktionellen Fähigkeiten der Patienten durch die Lecanemab-Behandlung über einen längeren Zeitraum erhalten bleiben. Die ADNI- und BioFINDER-Kohorten zeigten in den ersten 18 Monaten

eine ähnliche Verschlechterung im CDR-SB wie die Placebo-Gruppe während der Doppelblindphase. Zwischen 18 Monaten und 48 Monaten beschleunigte sich die Verschlechterung in den unbehandelten Kohorten. Dies ist im Einklang mit der Beschleunigung der Beeinträchtigung von Kognition und Funktion, wie er im natürlichen Verlauf der Alzheimer-Krankheit beobachtet wird (Wilson 2012).

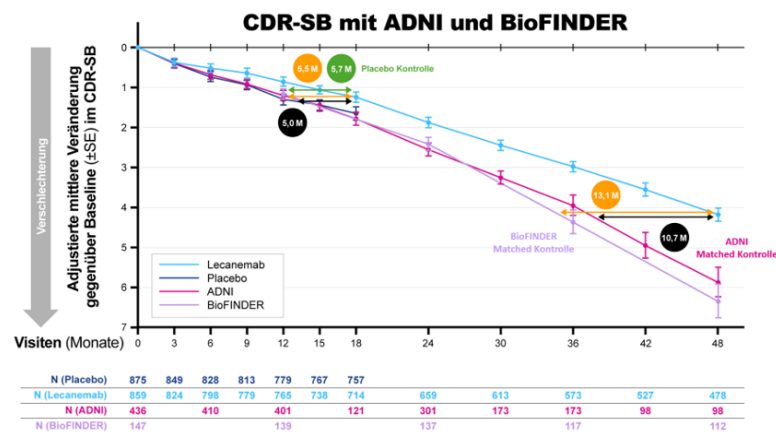


Abbildung 5: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im CDR-SB über 48 Monaten der mit Lecanemab-behandelten Patienten der Studie Clarity AD im Vergleich zur ADNI- und BioFINDER Kohorte – Gesamtpopulation, mit Hervorhebung der jeweiligen Zeitgewinne. Die Dauer der Placebo-Gabe innerhalb der Studie Clarity AD endete nach 18 Monaten.

Quelle: (van Dyck 2025a), übersetzt

Mit Lecanemab wird die Progression in das nächste Krankheitsstadium (operationalisiert mittels CDR-SB) relevant verzögert. In der ADNI-Kohorte hatten nach 48 Monaten bereits 70,1 % der Patienten das nächste Krankheitsstadium erreicht, unter Lecanemab nur 53,3 %. Das relative Risiko für das Fortschreiten in das nächste Krankheitsstadium war damit um 34 % im Vergleich zur

ADNI-Kohorte reduziert und statistisch signifikant verzögert (HR 0,661; 95 %-KI [0,560; 0,779]; $p < 0,00001$). 37,4 % in der ADNI-Kohorte und 18,6 % der Lecanemab-Patienten haben innerhalb von 48 Monaten das Stadium einer Demenz erreicht. Lecanemab senkte das relative Risiko für das Fortschreiten der Krankheit zum Demenzstadium damit statistisch signifikant um 56 % gegenüber der ADNI-Kohorte (HR 0,439; 95 %-KI [0,336; 0,573]; $p < 0,00001$) (van Dyck 2025a). Die Studie Clarity AD beinhaltet eine optionale Tau-PET-Substudie, in der der Tracer MK6240 verwendet wurde. Im Rahmen dieser Substudie wurden Patienten mit geringer Tau-Akkumulation im Gehirn, d.h. Patienten mit weniger weit vorangeschrittener Alzheimer-Pathologie innerhalb der Gesamtstudienpopulation, identifiziert. Von den Patienten mit geringer Tau-Akkumulation (definiert anhand einer SUVR $< 1,06$) zeigten nach 48 Monaten Lecanemab-Behandlung 69 % keine klinische Verschlechterung, und 56 % zeigten sogar eine Verbesserung gegenüber Baseline im CDR-SB. Der nach 18 Monaten beobachtete Nutzen hielt über vier Jahre der Behandlung an. In der ADAS-Cog14 zeigten 51 % der Patienten keine Verschlechterung und 51 % zeigten eine Verbesserung. In der ADCS MCI-ADL zeigten 64 % der Patienten keine Verschlechterung und 58 % zeigten eine Verbesserung (van Dyck 2025a). Das langfristige Verträglichkeitsprofil von Lecanemab wurde in der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD bestätigt und es traten keine neuen Sicherheitssignale bei einer kontinuierlichen Behandlung mit Lecanemab über 48 Monate auf. Lecanemab wurde im Allgemeinen gut vertragen, wobei die häufigsten unerwünschten Ereignisse infusionsbedingte Reaktionen, ARIA-H, Kopfschmerzen und ARIA-E waren. Das Risiko für ARIA-E ist in den ersten 3 Monaten am größten und tritt in der Regel vor dem 6. Monat auf. Als Risikoperiode für ARIA-E sind damit die ersten 6 Monate der Behandlung anzusehen, basierend auf der vaskulären Amyloid-Clearance und erhöhter Permeabilität. Die Rate der ARIA	

	sank nach den ersten 12 Monaten und stabilisierte sich in der Folgezeit auf niedrigerem Niveau (van Dyck 2025a). Ergebnisse der offenen Verlängerungsphase für heterozygote ApoE ε4-Träger und ApoE ε4-Nichtträger Betrachtet man nur die heterozygoten ApoE ε4-Träger und ApoE ε4-Nichtträger, zeigen sich mit der Gesamtpopulation übereinstimmende Ergebnisse für die offene Verlängerung. Die Ergebnisse zeigen eine anhaltende Verzögerung der Krankheitsprogression über 48 Monate im Vergleich zu den ADNI- und BioFINDER-Kohorten. Der Behandlungseffekt nimmt im Zeitverlauf deutlich zu. Nach 18 Monaten betrug die Differenz zum Lecanemab-Arm im CDR-SB 0,50 (ADNI) bzw. 0,66 (BioFINDER), nach 36 Monaten 0,87 bzw. 1,59 und nach 48 Monaten 1,53 bzw. 2,37 Punkte (siehe Abbildung 6). Auch die Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten, wie der ADAS-Cog14 und der ADCS MCI-ADL, waren konsistent mit denen des primären Endpunktes (Froelich 2025).	

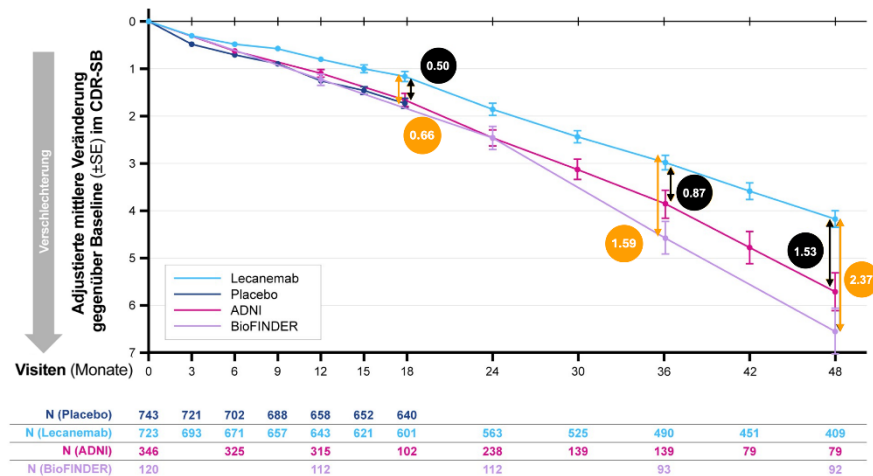


Abbildung 6: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im CDR-SB über 48 Monate der mit Lecanemab-behandelten Patienten der Studie Clarity AD im Vergleich zur ADNI- und BioFINDER Kohorte – heterozygote ApoE ε4-Träger und Nichtträger. Die Dauer der Placebo-Gabe innerhalb der Studie Clarity AD endete nach 18 Monaten.

Quelle: (Froelich 2025), übersetzt

Aus der mit Lecanemab erreichten verzögerten Progression ergibt sich nach 48 Monaten ein Zeitgewinn von 9,8 Monaten (vs. ADNI-Kohorte) bzw. 14,2 Monaten (vs. BioFINDER-Kohorte), d.h. Lecanemab-Patienten erreichen nach 48 Monaten eine mittlere Verschlechterung im CDR-SB gegenüber Baseline, die die natürlichen Verlaufskontrollen bereits ca. 10 – 14 Monate früher erfahren hatten (siehe Abbildung 7).

Zudem reduzierte Lecanemab das Risiko des Fortschreitens zum nächsten Krankheitsstadium, kategorisiert anhand des CDR-SB, um 32 % im Vergleich zur ADNI-Kohorte (HR 0,681; 95 %-KI [0,567; 0,891]; $p = 0,00004$).

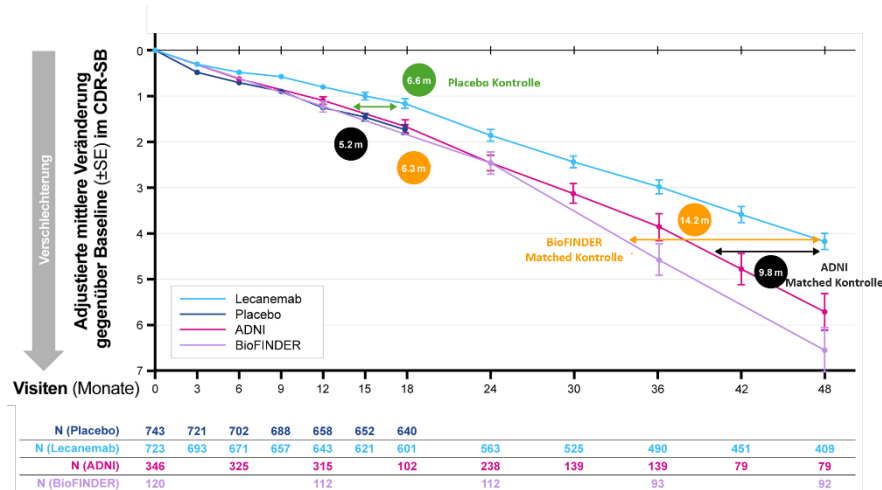


Abbildung 7: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im CDR-SB über 48 Monate der mit Lecanemab-behandelten Patienten der Studie Clarity AD im Vergleich zur ADNI- und BioFINDER Kohorte – heterozygote ApoE ε4-Träger und Nichtträger. Die Dauer der Placebo-Gabe innerhalb der Studie Clarity AD endete nach 18 Monaten.

Quelle: (Froelich 2025), übersetzt

Von den Patienten mit geringer Tau-Akkumulation zum Behandlungsstart zeigten nach 48 Monaten Lecanemab-Behandlung 61 % eine Verbesserung und 73 % keine Verschlechterung gegenüber Baseline im CDR-SB. Der nach 18 Monaten beobachtete Nutzen hielt über vier Jahre der Behandlung an. In der ADAS-Cog14 zeigten 53 % der Patienten eine Verbesserung oder keine Verschlechterung. In der ADCS MCI-ADL zeigten 64 % der Patienten eine Verbesserung und 70 % keine Verschlechterung (Froelich 2025).

Die 48-Monatsdaten der Population der ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygoten ApoE ε4-Träger der Studie Clarity AD bestätigen das

	Verträglichkeitsprofil von Lecanemab ohne neue Sicherheitssignale (Froelich 2025).	
S.I.46, Z.15-24	<u>Anmerkung:</u> <i>„Es besteht eine Unsicherheit, inwiefern das Vorgehen in der Studie CLARITY AD zur Diagnose MCI bzw. leichter Alzheimer-Demenz sowie die Abgrenzung dieser Diagnosen dem Vorgehen gemäß Leitlinien im deutschen Versorgungsalltag entspricht, da beispielsweise unklar ist, welche Rolle kognitive Kurztests wie der MMST bei der Diagnosestellung in der Studie spielten. Zudem ist unklar, inwieweit zu Studienbeginn eine Überprüfung von einer ggf. bereits länger zurückliegenden Diagnose sowie der aktuellen Therapie erfolgten (siehe dazu auch Abschnitt I 4.1.1 und I 5.1.1). Das Datum der Diagnosestellung wurde im CRF abgefragt. Sofern die Diagnose länger zurücklag, ist das Vorgehen bei der Diagnosestellung unbekannt.</i> <i>Insgesamt wird die sich dadurch ergebende Unsicherheit nicht als derart gravierend eingeschätzt, als dass sich dadurch Einschränkungen für die Aussagesicherheit ergeben.“</i> <u>Stellungnahme:</u> Aus Sicht von Eisai entspricht die Diagnosestellung der Studie Clarity AD dem leitliniengetreuen Vorgehen im deutschen Versorgungsalltag. Die deutsche S3-Leitlinie „Demenzen“ unterteilt die Diagnostik demenzieller Erkrankungen in drei Kategorien: • Syndrom-Diagnostik • Diagnostik zum Ausschluss potenziell reversibler Ursachen • ätiologische Diagnostik	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

	Die Syndrom-Diagnostik umfasst Anamnese, körperliche und neurologische Untersuchungen sowie kognitive Kurztests. Die Anamnese bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit ist anspruchsvoll, da sie nach Möglichkeit Eigen-, Familien- und Sozialanamnese umfassen soll (DGN 2025). Kognitive Kurztests dienen der orientierenden Einschätzung von kognitiven Störungen. Beispiele für kognitive Kurztests sind der Mini-Mental-Status-Test (MMST), das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) sowie der DemTect® (Folstein 1975; Ihl 2000; Kalbe 2004; Nasreddine 2005). Zum Ausschluss potenziell reversibler Ursachen sollte auch eine zerebrale Bildgebung durchgeführt werden. Darüber hinaus können durch eine MRT des Schädels unter Umständen bereits im Frühstadium diagnostische Hinweise für das Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit gewonnen werden, da die Alzheimer-Krankheit durch eine progrediente Gehirnatrophie mit Auffälligkeiten zu Beginn insbesondere im medialen Schläfenlappen gekennzeichnet ist. Weitere diagnostische Methoden sind serologische und biochemische Blutdiagnostik (DGN 2025). Sofern sich kein Hinweis für potenziell reversible oder andere spezifische Ursachen der kognitiven Störung ergibt, kommt im Rahmen der ätiologischen Bestimmung die Biomarkerdiagnostik zum Einsatz. Die für die Diagnose der Alzheimer-Krankheit als zentral angesehenen Biomarker (Aβ und fibrilläres Tau) können mittels Liquor-Untersuchung nach Lumbalpunktion oder PET bestimmt werden (DGN 2025). Zur Einteilung des Schweregrads der Demenz benennt die S3-Leitlinie eine Einstufung anhand des MMST, führt jedoch weiter aus, dass diese Einstufung nur als Orientierung zu verstehen ist und die Einteilung nicht ausschließlich über den MMST erfolgen sollte. Stattdessen bezieht sich die S3-Leitlinie bei der Empfehlung zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit auf die zuletzt im Jahr 2024 aktualisierten Empfehlungen der International Working Group	

(IWG) (DGN 2025). Diese schlagen eine klinisch-biologische Diagnose der Alzheimer-Krankheit vor, bei der sowohl ein spezifisch-klinischer Phänotyp als auch der Nachweis von Biomarkern vorliegen muss. Daher lautet die konsentierte Empfehlung der S3-Leitlinie zur Diagnostik einer Demenzerkrankung eine klinisch-syndromale Diagnose sowie eine ätiologische Zuordnung, basierend auf klinischen Kriterien vorzunehmen. Der MMST dient im deutschen Versorgungskontext lediglich zur Orientierung und sollte nicht zur alleinigen Diagnostik der Alzheimer-Krankheit herangezogen werden. In der Studie Clarity AD richteten sich die Einschlusskriterien nach den NIA-AA-Kriterien aus dem Jahr 2011. Diese von dem National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) im Rahmen einer Konsensus-Publikation veröffentlichten Kriterien, definieren die Diagnose der Alzheimer-Krankheit auf Basis klinischer Charakteristika unter Berücksichtigung von Biomarkern für Amyloid und neuronale Schädigung. Zunächst erfolgt eine Beurteilung des klinischen Bildes, ob und inwieweit allgemeine (z.B. Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten, Verschlechterung gegenüber Vorzustand) und spezifischere, auf die Alzheimer-Krankheit hinweisende Demenzkriterien (z.B. langsamer Symptombeginn über Monate bis Jahre, Vorliegen typischer kognitiver Symptome) erfüllt sind. Darauf basiert die Einteilung nach „wahrscheinlicher Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit“, „möglicher Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit“ oder als Demenz, die „wahrscheinlich nicht aufgrund der Alzheimer-Krankheit“ entstanden ist. Über die Erhebung von Biomarker-Profilen kann zusätzlich die Wahrscheinlichkeit einer zugrunde liegenden Alzheimer-Krankheit angegeben werden (McKhann 2011). Neben den NIA-AA-Kriterien spielen in der Diskussion um diagnostische Kriterien der Alzheimer-Krankheit auch die Kriterien der IWG eine zentrale Rolle. Diese schlagen eine klinisch-	

biologische Diagnose der Alzheimer-Krankheit vor, bei der sowohl ein spezifisch klinischer Phänotyp als auch der Nachweis von Biomarkern vorliegen muss. Bei Ausprägung eines der häufigen spezifisch-klinischen Phänotypen der Alzheimer-Krankheit sowie dem Nachweis der Biomarker Aβ und Tau ist eine Alzheimer-Krankheit gemäß IWG-Kriterien sehr wahrscheinlich ("highly probable-established"). Sofern der Status von Tau unbekannt oder negativ ist, ist eine Alzheimer-Krankheit bei bestätigtem Aβ immer noch wahrscheinlich („probable“), während dies bei unbekanntem oder negativem Aβ und gleichzeitig vorliegenden Tau als möglich („possible“) klassifiziert wird. Für Patienten, die Aβ und Tau aufweisen, bei denen jedoch keine kognitiven Einschränkungen vorliegen, soll lediglich ein Risiko für die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit attestiert werden (Dubois 2021; Dubois 2024). Im Gegensatz zu den Forschungskriterien der NIA-AA zielen die IWG-Kriterien explizit auf den klinischen Alltag ab (Dubois 2024). Sowohl das Vorliegen objektiver Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnisses als spezifisch-klinischer Phänotyp der Alzheimer-Krankheit als auch eine Aβ-Pathologie waren zentrale Einschlusskriterien der zulassungsrelevanten Studie Clarity AD und erfüllen damit die Anforderungen der IWG für eine Diagnose der Alzheimer-Krankheit. Demzufolge entsprechen die in der Studie Clarity AD angewandten Diagnosekriterien den in der S3-Leitlinie empfohlenen Kriterien zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit. In der Studie Clarity AD wurde eine Prärandomisierungsphase durchgeführt, die sich in 5 Stufen unterteilt hat. Die Stufen 1 – 3 wurden im Rahmen der Screening Phase durchgeführt, während die Stufen 4 und 5 zu Baseline durchgeführt wurden. Für eine bessere Beschreibung der Diagnosestellung wird im Folgenden erläutert, welche Diagnostik in welcher Stufe durchgeführt wurde. In der ersten Stufe wurden spezifischer Test zur Überprüfung des episodischen Gedächtnisses gemäß der NIA-AA Diagnosekriterien	

	durchgeführt. In der zweiten Stufe wurde der ApoE4 Trägerstatus erhoben. Zu Baseline wurden in Stufe 4 der MMST, CDR und die ADAS-Cog14 für die Patienten erhoben. In der Stufe 5 wurde bei den Patienten der Nachweis der Amyloid Pathologie mittels Lumbalpunktion oder Amyloid-PET durchgeführt (Eisai Inc. 2023). Nachdem die Patienten die Baseline Phase abgeschlossen hatten und den Einschlusskriterien entsprachen, kamen sie in die Randomisierungsphase. Sollte die Diagnosestellung, wie vom IQWiG angemerkt, länger zurückgelegen haben, hatte dies keine Relevanz für die Randomisierung, da im Rahmen der Prärandomisierungsphase ohnehin eine umfassende Diagnostik der Patienten gemäß den NIA-AA Kriterien durchgeführt wurde. Eisai widerspricht dem IQWiG, dass es Unsicherheiten bei der Diagnosestellung in der Studie Clarity AD gab. Unabhängig davon stimmt Eisai dem IQWiG zu, dass sich durch die vom IQWiG wahrgenommene Unsicherheit keine Einschränkungen für die Aussagesicherheit ergeben. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine. Eisai bittet den G-BA die Ausführung von Eisai zur Kenntnis zu nehmen.	
S. I.59, Z. 9-29	<u>Anmerkung:</u> <i>„In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:</i> ▪ <i>Mortalität</i> ▫ <i>Gesamtmortalität</i> ▪ <i>Morbidität</i> ▫ <i>Symptomatik erhoben mittels CDR-SB</i> ▫ <i>Kognition erhoben mittels ADAS-Cog14</i>	

S. I.64, Z. 5-36	▫ <i>Selbstständigkeit im täglichen Leben</i> ▫ <i>Verhaltensveränderungen</i> ▫ <i>Gesundheitszustand erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D</i> ▪ <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> ▫ <i>erhoben mittels QOL-AD</i> ▪ <i>Nebenwirkungen</i> ▫ <i>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i> ▫ <i>Abbruch wegen UEs</i> ▫ <i>symptomatische ARIA-Ereignisse</i> ▫ <i>Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (UEs)</i> ▫ <i>gegebenenfalls weitere spezifische UEs</i> <i>Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.“</i> <i>„Selbstständigkeit im täglichen Leben</i> <i>Bedeutung im Anwendungsgebiet</i> <i>Im Verlauf der Demenzerkrankung kommt es zum Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen und damit bei fortschreitender Krankheit unter anderem zum Verlust von Selbstständigkeit und Autonomie [4,56]. Häufig ist das schwere Stadium der Demenz durch vollständige Abhängigkeit von der Umwelt charakterisiert. Dabei sind nicht nur komplexe Alltagsfunktionen betroffen, sondern zunehmend auch grundlegende Kompetenzen wie Körperhygiene, Essenszubereitung, Mobilität und Urteilsvermögen. Dies ist für Betroffene und Angehörige gleichermaßen belastend. Der Endpunkt Selbstständigkeit im täglichen Leben ist daher grundsätzlich patientenrelevant [32,56,57]. Eine zu diskutierende Operationalisierung wäre z. B. die Notwendigkeit einer</i>	

S. I.65, Z. 1-15	<i>vollstationären oder institutionalisierten ambulanten Pflege. Denkbar wäre auch eine Operationalisierung als Zeit bis zum Übergang in die mittelschwere Alzheimer-Demenz, welche mit relevanten Einschränkungen der Selbstständigkeit einhergeht. Die funktionellen Fähigkeiten könnten auch über geeignete Instrumente abgebildet werden, die die Konzepte der grundlegenden Selbstversorgungsaufgaben und / oder instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens berücksichtigen [4,57,58]. Es ist jedoch anzunehmen, dass bei Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder leichter Alzheimer-Demenz zu Studienbeginn eine Beobachtungsdauer von 18 Monaten nicht ausreicht, um aussagekräftige Ergebnisse zu diesen längerfristigen Endpunkten zu erhalten (siehe dazu auch I 3.2.3.1).</i> <i>Aktivitäten des täglichen Lebens (ADCS-MCI-ADL)</i> <i>Das Alzheimer's Disease Cooperative Study Mild Cognitive Impairment Activities of Daily Living Inventory (ADCS-MCI-ADL) ist ein Instrument zur Erfassung der Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patientinnen und Patienten mit MCI mittels Fremdeinschätzung [43,59]. Es wurde aus dem ursprünglichen ADCS-ADL [60] abgeleitet, welches zur Erfassung der Beeinträchtigung von ADL bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz entwickelt wurde. Das ADCS-MCI-ADL liegt in einer Version mit 18 Fragen (ADCS-MCI-ADL18) vor, die auch in der Studie CLARITY AD des pU eingesetzt wurde, sowie in einer Version mit 24 Fragen (ADCS-MCI-ADL24), welche 6 zusätzliche Fragen umfasst, die sich insbesondere auf Patientinnen und Patienten mit MCI beziehen [43]. 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 [43,60].</i>	

<i>Der Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens als mögliche Operationalisierung für Selbstständigkeit im täglichen Leben ist patientenrelevant. Das ADCS-MCI-ADL wird jedoch nicht als validiertes Instrument zur Erhebung der Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patientinnen und Patienten mit MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit bewertet und daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. 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 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 ADCSMCI-ADL neben Patientinnen und Patienten mit MCI auch für Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit konzipiert ist.</i> <u>Stellungnahme:</u> Eisai beurteilt die auf S. I.59 beschriebene Auswahl patientenrelevanter Endpunkte grundsätzlich als angemessen für das vorliegende AWG der frühen Alzheimer-Krankheit. Eisai vertritt entgegen der Beurteilung des IQWiG jedoch die Ansicht, dass zur Operationalisierung des Endpunkts Selbstständigkeit im täglichen Leben mittels eines geeigneten, patientenrelevanten Instruments, der ADCS MCI-ADL, entsprechende Ergebnisse im Dossier zu Lecanemab präsentiert wurden. Die ADCS MCI-ADL ist eine Bewertungsskala für funktionelle Beeinträchtigungen von Patienten in frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit und Demenz (Pedrosa 2010). Durch die Beurteilung der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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).

Kompetenz eines Patienten, an Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of daily living, ADL) teilzunehmen, wird das Ausmaß und die Stärke funktioneller Beeinträchtigungen abgeleitet (Galasko 1997; Pedrosa 2010; Potashman 2023). Die Operationalisierung der ADCS MCI-ADL wurde im Rahmen von Modul 4A des Dossiers zu Lecanemab sowie im IQWiG Bericht ausführlich beschrieben (Eisai GmbH 2025e; IQWiG 2025). Die fehlende Aufnahme und die Begründung des IQWiG für die fehlende Validierung der ADCS MCI-ADL im Rahmen der patientenrelevanten Endpunkte ist für Eisai aus sechs wesentlichen Gründen nicht nachvollziehbar. 1. Die ADCS MCI-ADL wurde als relevanter Endpunkt durch die EMA im Zulassungsverfahren anerkannt und für den Beleg des medizinischen Nutzens von Lecanemab herangezogen (EMA 2025). 2. Die ADCS MCI-ADL wird regelmäßig in klinischen Studien und in der klinischen Praxis zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung von funktionellen Beeinträchtigungen bei MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit verwendet, um die funktionelle Entwicklung von Patienten mit MCI zu messen (Cohen 2022; Pedrosa 2010; Potashman 2023). So wurde die Skala neben der Studie Clarity AD auch in weiteren großen Phase 3 Studien im Anwendungsgebiet der frühen Alzheimer-Krankheit für die Erfassung der Funktion aufgenommen (Budd Haeberlein 2022; Cummings 2025). 3. Die ADCS MCI-ADL wurde speziell für Patienten mit MCI entwickelt und eignet sich daher perfekt für die Erfassung der Kompetenz von MCI-Patienten ADL durchzuführen (Cohen 2022). In der vom IQWiG zitierten Quelle wird die ADCS MCI-ADL sogar als geeignetes Maß mit hoher Sensitivität und Spezifität für die funktionale Ebene der Alzheimer-Krankheit für Patienten mit	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.

	MCI benannt (Cohen 2022). Die Alzheimer-Krankheit stellt ein Kontinuum dar, das in unterschiedliche klinische Stadien unterteilt werden kann, deren Übergänge jedoch fließend und patientenindividuell sind. Da die funktionelle Entwicklung der Patienten im Verlauf der Alzheimer-Krankheit mittels der ADCS MCI-ADL gemessen werden kann (Perneczky 2006) und das Instrument dafür entwickelt wurde, besonders sensitiv für leichte Änderungen in der Kompetenz zur Ausführung von ADL zu sein (Pedrosa 2010; Perneczky 2006), die auch bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit auftreten, ist die Skala unter Berücksichtigung des fließenden Übergangs zwischen MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit für beide Stadien geeignet. So kann die ADCS MCI-ADL auch für Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit zuverlässig die Kompetenz, ADL auszuführen, abbilden. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die ADCS MCI-ADL sehr gut gesunde Patienten von Patienten mit MCI sowie von Patienten mit leichter Demenz abgrenzen kann und somit Defizite auch bei leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit abbilden kann (Pedrosa 2010). Dies wird dadurch untermauert, dass auch in der Studie Clarity AD in beiden Populationen (MCI und leichter Demenz) ein signifikanter Effekt zugunsten von Lecanemab bei der ADCS MCI-ADL gezeigt werden konnte (van Dyck 2024). Es ist daher eine hohe Eignung der Skala auch für Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit anzunehmen. 4. Die Bewertung von ADL durch Auskunftgeber gilt als Standard in der Betrachtung von ADL im AWG, um verzerrende Effekte durch Anosognosie auszugleichen. Schon im Stadium der MCI und zunehmend auch bei leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-	

	Krankheit zeigen sich für die Bewertung von Kompetenzen und Defiziten zwischen Patient und Auskunftgeber relevante Diskrepanzen im Sinne, dass Patienten sich tendenziell besser bewerten als Auskunftgeber (Maki 2012), weshalb eine objektive Betrachtung der ADL des Patienten durch Auskunftgeber sinnvoll ist. Auch aus Sicht des G-BA können Beurteilungen des Patienten durch Auskunftgeber (sogenannte Fremdratings) als patientenrelevant angesehen werden (G-BA 2021). 5. Das IQWiG erkennt ADL als mögliche Operationalisierung für Selbstständigkeit im täglichen Leben als patientenrelevant an (IQWiG 2025). Die Kompetenz zur Ausführung von ADL wird durch die ADCS MCI-ADL spezifisch für Patienten im vorliegenden AWG umfassend erhoben. Konkret werden Gegenstände finden, Kleidung auswählen, Kleidung anziehen, die Wohnräume aufräumen, das Bankkonto überprüfen, Briefe schreiben, die Wäsche waschen, Termine einhalten, das Telefon benutzen, eine Mahlzeit zubereiten, sich fortbewegen, sich über aktuelle Nachrichten unterhalten, sich an Bücher oder Zeitungen erinnern, sich an Fernsehsendungen erinnern, selbstständig einkaufen gehen, alleine zu Hause bleiben, Haushaltsgeräte nutzen und Hobbies nachgehen als ADL gemessen (IQWiG 2025). Demnach deckt die Skala ein breites Spektrum der grundlegenden als auch instrumentellen ADL ab, die den mit der Alzheimer-Krankheit einhergehenden zunehmenden Funktionsverlust umfassend erfassen. Eine Studie der „What Matters Most Initiative“ untersuchte die für Patienten mit Alzheimer-Krankheit als am wichtigsten wahrgenommenen Konzepte ihrer Krankheit (Romano 2024). Diese Konzepte stimmen mit den in der ADCS MCI-ADL erfassten ADL überein.	

	Dies macht die klinische Bedeutsamkeit der Inhalte der ADCS MCI-ADL für Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit deutlich. 6. Eine Messung der Beeinträchtigung in den ADL durch die ADCS-ADL, auf dessen Grundlage die ADCS MCI-ADL entwickelt wurde, wurde vom IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung der AChEI bei leichter und moderater Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit bereits als patientenrelevant, sensitiv und reliabel eingestuft (IQWiG 2007). Ein Großteil der Items der ADCS MCI-ADL (18 Item Version) und der ADCS ADL stimmt überein (Alzheimer's Disease Cooperative Study 2024; Potashman 2023). Lediglich basale ADL wie beispielsweise Essen, Baden und Gehen wurden herausgenommen, da Patienten in frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit diese grundlegenden Funktionen noch ohne Unterstützung durchführen können. Zusätzlich wurden wenige Items ergänzt, die geringfügige Abweichungen in kognitiv fordernden und physischen Aufgaben erfassen können. Die Adaption der ADCS ADL zur ADCS MCI-ADL erfolgte zur Anpassung der Skala an die Bedürfnisse der Patienten in frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit. Aufgrund der hohen Ähnlichkeit der Inhalte und der zusätzlichen Anpassung an das vorliegende AWG kann auch für die ADCS MCI-ADL, abgeleitet aus der IQWiG-Bewertung der ADCS ADL, eine hohe Patientenrelevanz angenommen werden. Zudem wurde im Rahmen der Kritik des IQWiG kein alternatives, validiertes und geeignetes Instrument für die Erhebung der Selbstständigkeit im täglichen Leben für das vorliegende AWG genannt. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die ADCS MCI-ADL das beste, derzeit verfügbare, spezifische Instrument ist, um die Selbstständigkeit im täglichen Leben bei der frühen Alzheimer-Krankheit zu erfassen.	

	Aus Sicht von Eisai ist durch die Erfassung der ADL im Rahmen der ADCS-MCI ADL die Selbstständigkeit im täglichen Leben umfänglich erfasst und die ADCS MCI-ADL ein hoch patientenrelevantes Instrument, das für die Bewertung des Zusatznutzens von Lecanemab herangezogen werden sollte. Auch mit dem im Dossier dargestellten, validierten Instrument CDR, welches sowohl Schweregrad der kognitiven Symptome als auch ihre funktionellen Auswirkungen misst, können funktionelle Beeinträchtigungen bei instrumentellen und grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen strukturiert beurteilt werden (Cedarbaum 2013; Cohen 2022). Das Instrument misst unter anderem die Fähigkeit, Körperpflege und Versorgung selbstständig durchführen zu können, das Leben zuhause sowie Hobbies und Interessen beizubehalten sowie das Ausmaß einer unabhängigen Funktion in Job, Finanzen, sozialem Umgang und Alltagsbewältigung. Zudem wird das Ausmaß an Gedächtnisverlust sowie Probleme in der Orientierung erfasst. Auch der globale CDR und der daraus abgeleitete CDR-SB sind daher geeignete Maße, um den Endpunkt Selbstständigkeit im täglichen Leben zu erfassen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die ADCS MCI-ADL stellt ein krankheitsspezifisches, quantitatives Maß für die Beeinträchtigung im Alltag und dementsprechend für die Selbstständigkeit im täglichen Leben für Patienten im gesamten AWG der frühen Alzheimer-Krankheit dar. Eisai bittet den G-BA die ADCS MCI-ADL als patientenrelevanten Endpunkt und als geeignete Operationalisierung für Selbstständigkeit im täglichen Leben für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Da auch der CDR (Globaler Score sowie CDR-SB) diverse Aspekte der funktionellen Leistung der Patienten im AWG erfasst, ist auch	

	dieser ein geeignetes Maß für den Endpunkt Selbstständigkeit im täglichen Leben. Eisai bittet den G-BA den CDR als patientenrelevanten Endpunkt und als geeignete Operationalisierung für Selbstständigkeit im täglichen Leben für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	
S.I.49, Z.33-38	<u>Anmerkung:</u> <i>„Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen für den CDR-GS zur bestätigten Verschlechterung vor, die den Übergang ins nächste Krankheitsstadium gemäß Studienplanung abbilden sollen. Inwiefern diese Auswertungen geeignet sind, einen relevanten Krankheitsprogress abzubilden, ist jedoch nicht gezeigt. Diese Auswertungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht herangezogen (siehe dazu auch Abschnitt I 4.2.1).“</i>	
S.I.61, Z.16-21	<i>„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 [41,42].“</i>	
S.I.61, Z.26-33	<i>„Der CDR-SB weist gegenüber dem CDR-GS eine höhere Sensitivität insbesondere bei früher Alzheimer-Krankheit auf und kann besser als dieser zwischen MCI und leichter Demenz unterscheiden. Beispielsweise kann eine Patientin oder ein Patient mit einem CDR-GS von 0,5 im CDR-SB Werte von 0,5 bis 5 aufweisen [41,42,48,49].</i> <i>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.“</i>	

S.I.62, Z.8-11	<i>„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.“</i>	
S.I.62, Z.15-18	<i>„Für verschiedene Populationen legt der pU ebenfalls Mittelwerte für die Scores in den einzelnen Domänen für alle Beobachtungszeitpunkte inklusive der jeweils in die Auswertungen eingehenden Patientenzahlen vor. Für die relevanten Teilpopulationen legt er diese Angaben nicht vor.“</i>	
S.I.62, Z.35-38;	<i>„Da für den CDR-GS nicht von einer Intervallskalierung ausgegangen werden kann, sind Auswertungen, die von stetigen Daten ausgehen (also sowohl MMRM als auch</i>	
S.I.63, Z.1-8	<i>Responderauswertungen zur Verschlechterung um einem bestimmten Punktwert), nicht sachgerecht. Allenfalls die Kategorien des CDR-GS könnten zur Bewertung der Krankheitsprogression dienen. Dazu müsste man für Patientinnen und Patienten mit MCI und einem CDR-GS von maximal 0,5 die dauerhafte Verschlechterung zu einem CDR-GS von mindestens 1 erfassen. Für Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und einem CDR-GS von maximal 1 müsste man die dauerhafte Verschlechterung auf einen CDR-GS von mindestens 2 erfassen. Es ist jedoch fraglich ob der CDR-GS zur Bewertung der Krankheitsprogression herangezogen werden könnte, da insbesondere die Diagnose MCI versus leichte Alzheimer-Demenz komplexer ist und derzeit nicht über ein einzelnes Instrument abgebildet werden kann.“</i>	
S.I.63, Z.11-14	<i>„Unabhängig davon wären Ereigniszeitanalysen für den CDR-SB für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte zur Bewertung der Symptomatik wünschenswert. Ereigniszeitanalysen liegen im Dossier jedoch, anders als im EPAR (dort mit den Schwellenwerten $\geq 0,5$ Punkte und ≥ 2 Punkte), nicht vor [51].“</i>	

<u>Stellungnahme:</u> Der globale CDR ist ein patienten- und zusatznutzenrelevanter Endpunkt. Die zusätzliche Ereigniszeit-Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung im CDR-SB zeigt einen beträchtlichen Zusatznutzen für Lecanemab. Der CDR ist ein valides und patientenrelevantes Messinstrument zur Diagnostik und systematischen Beurteilung des Schweregrads der Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (Hughes 1982; IQWiG 2007; McDougall 2021). Die Stärke des CDR besteht darin, dass er die Auswirkungen der kognitiven Fähigkeiten auf die Aktivitäten des täglichen Lebens bewerten kann (Rentz 2024). Der globale CDR-Score ist eine Zusammenfassung der Bewertungen aller sechs im Rahmen des CDR erhobenen Kognitions- bzw. Funktionsdomänen nach einem festgelegten Scoring-Mechanismus, welcher Patienten als gesund/nicht dement (Globaler CDR-Score = 0), fraglich dement (Globaler CDR-Score = 0,5), leicht dement (Globaler CDR-Score = 1), moderat dement (Globaler CDR-Score = 2) oder schwer dement (Globaler CDR-Score = 3) einstuft (Cedarbaum 2013; Hughes 1982; McDougall 2021). Der globale CDR-Score wird in der klinischen Praxis und in der Forschung regelmäßig zur Diagnostik und Einstufung des Schweregrads von Demenzerkrankungen eingesetzt (Cedarbaum 2013; DGN 2025; O'Bryant 2008). Zusätzlich eignet sich der globale CDR-Score für die Messung der Krankheitsprogression in den symptomatischen Stadien MCI und leichte Demenz, weshalb der Score hierfür in zahlreichen klinischen Studien zur frühen Alzheimer-Krankheit verwendet wurde (Cummings 2025; Rentz 2024; Sims 2023; van Dyck 2024). Der globale CDR-Score ist demnach ein zuverlässiger Indikator für die kognitiven und funktionalen Fähigkeiten, die bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit klinisch bedeutsam sind (Boada 2023).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. <u>Symptomatik mittels Clinical Dementia Rating (CDR)</u> 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 <u>CDR-Sum of Boxes (CDR-SB)</u> wird gebildet, indem die 6 Domänen-Scores zu einem Summenscore aufaddiert werden, sodass der CDR-SB eine Skalenspannweite von 0 bis 18 aufweist. Der <u>CDR-Global Score (CDR-GS)</u> wird durch einen Algorithmus gebildet, bei dem u. a. die Domäne Gedächtnis stärker gewichtet wird als die anderen 5 Domänen, und nimmt Punktwerte 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.

Für den globalen CDR-Score ergeben sich die Schwellenwerte für eine klinisch relevante Verschlechterung aus der Logik des CDR-Instruments. Eine Veränderung des globalen CDR-Scores stellt eine relevante Verschlechterung der kognitiven und funktionellen Leistung des Patienten sowie eine Änderung des Schweregrades der Alzheimer-Krankheit und dementsprechend des Krankheitsstadiums dar. Verändert sich bei einem Patienten mit MCI der Wert im globalen CDR-Score um $\geq 0,5$ Punkte (entsprechend eines Übergangs von MCI zu leichter Demenz) und bei Patienten mit leichter Demenz um ≥ 1 Punkt (entsprechend eines Übergangs von einer leichten Demenz zu einer moderaten Demenz), so ist dieser Unterschied als klinisch relevant anzusehen (Washington University in St. Louis 2001). Da das Responsekriterium, welches den Übergang in das nächste Krankheitsstadium darstellt, für Patienten mit MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit unterschiedlich ist (0,5 Punkte für MCI und 1 Punkt für leichte Demenz), ist es nur sachgerecht diese spezifischen Responsekriterien in der Ereigniszeitanalyse heranzuziehen. Eisai sieht dementsprechend auch die Ereigniszeitanalyse für eine Ordinalskala, wie den globalen CDR-Score, die die Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 0,5$ Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz und demnach den Eintritt in das nächste Krankheitsstadium betrachtet als patientenrelevant, valide und sachgerecht an. Diese Auffassung wird im European Public Assessment Report (EPAR) von der EMA bestätigt, die im Zulassungsprozess von Lecanemab die Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 0,5$ Punkte bei Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und um ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit als validen Endpunkt betrachtet und folglich auch herangezogen hat (EMA 2025). Die EMA betont dabei auch, dass diese Analyse bedeutsam sei, da sie den Übergang der Patienten in das nächste Krankheitsstadium repräsentiert.	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. <i>Responderanalysen zur Verschlechterung zu Monat 18 auf Basis des CDR-SB</i> Es liegen Auswertungen auf Grundlage des CDR-SB zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte (2,7 Punkte entsprechen 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf Basis dieser Analysen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Patientenpopulationen a und b. <i>Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung auf Basis des CDR-SB</i> 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

Solche Veränderungen seien für die Patienten und deren Angehörigen spürbar und relevant. Der CDR-SB ist ein quantitativer Score, der sich aus der Summe der Bewertungen aus jeder der sechs Domänen (sogenannten Boxen) ergibt (Cedarbaum 2013; McDougall 2021). Da jede Domäne somit eine maximal mögliche Punktzahl von drei Punkten hat, ergibt sich als Summe der Domänen für den CDR-SB eine mögliche Gesamtpunktzahl zwischen 0 bis 18 Punkten, bei der höhere Punktzahlen eine stärkere Beeinträchtigung von Kognition und Funktion anzeigen (McDougall 2021; O'Bryant 2008). Gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 wurde ein Wert von genau 15 % der Spannweite einer Skala als plausibler Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung im Rahmen einer post hoc Analyse identifiziert (IQWiG 2023). Im Falle des CDR-SB entspricht die genaue 15 %-Veränderung einer Verschlechterung um exakt 2,7 Punkte. Somit wurde im Modul 4 A des Nutzendossiers sachgerecht die Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte im CDR-SB betrachtet. Eine Veränderung um $\geq 2,7$ Punkte entspricht dabei einer Veränderung um ≥ 3 Punkte aufgrund der möglichen Veränderungen in Schritten von 0,5 oder ganzen Zahlen. Insgesamt stimmt Eisai der Aussage des IQWiG nicht zu, dass eine Auswertung des CDR-SB aufgrund dessen höherer Sensitivität gegenüber Auswertungen des globalen CDR-Scores zur Bewertung der Symptomatik bevorzugt werden soll. Vielmehr sind beide Messinstrumente als wichtige Auswertungen zur Abbildung der Krankheitsprogression zu betrachten. Der globale CDR-Score und der CDR-SB sind beides krankheitsspezifische und etablierte Maße für die Beurteilung des Schweregrades einer frühen Alzheimer-Krankheit (Cedarbaum 2013). Beide Messinstrumente sind nicht nur gemäß der Auffassung von Eisai, sondern auch der EMA patientenrelevant und dementsprechend gemeinsam zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lecanemab heranzuziehen.	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 <u>erstmaligen</u> 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 Visitenfensters) 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 <u>bestätigten</u> 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

Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung im globalen CDR-Score um $\geq 0,5$ Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit in der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD zeigte einen therapierelevanten Nutzen durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (HR 0,704; 95 %-KI [0,558; 0,887]) und dementsprechend einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die vom IQWiG geforderte Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte im CDR-SB (entspricht einer Veränderung von ≥ 3 Punkten im CDR-SB) wird für die Gesamtpopulation, EU-Gesamtpopulation und EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT von Eisai im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht (siehe Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 6).

Tabelle 4: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte im CDR-SB für die Gesamtpopulation aus der Studie Clarity AD

Lecanemab		Placebo		Lecanemab vs. Placebo
n/N (%)	Median [95% KI]	n/N (%)	Median [95% KI]	HR [95 %-KI] p-Wert Log-Rank- p-Wert
81/859 (9,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	133/875 (15,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,612 [0,464; 0,807] 0,00058 0,00049

Den Auswertungen lagen stratifizierte Modelle zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: (Eisai GmbH 2025f)
HR: Hazard Ratio; ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); n.b.: nicht berechenbar; vs.: versus

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.

Die Ereigniszeit-Analyse des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte im CDR-SB gegenüber Baseline in der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD zeigt einen therapierelevanten Nutzen durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (HR 0,612; 95 %-KI [0,464; 0,807]). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die Analyse zeigt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Tabelle 5: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte im CDR-SB für die EU-Gesamtpopulation aus der Studie Clarity AD

Lecanemab		Placebo		Lecanemab vs. Placebo
n/N (%)	Median [95% KI]	n/N (%)	Median [95% KI]	HR [95 %-KI] p-Wert Log-Rank- p-Wert
62/689 (9,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	110/705 (15,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,565 [0,413; 0,771] 0,00036 0,00032

Den Auswertungen lagen stratifizierte Modelle zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: (Eisai GmbH 2025f)
HR: Hazard Ratio; ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); n.b.: nicht berechenbar; vs.: versus

Die Ereigniszeit-Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte im CDR-SB für die EU-Gesamtpopulation bestätigt die Analyse der Gesamtpopulation (EU-Gesamtpopulation: HR 0,565; 95 %-KI [0,413; 0,771]) und dementsprechend den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation von Lecanemab.

Tabelle 6: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte im CDR-SB für die EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT aus der Studie Clarity AD

Lecanemab		Placebo		Lecanemab vs. Placebo
n/N (%)	Median [95% KI]	n/N (%)	Median [95% KI]	HR [95 %-KI] p-Wert Log-Rank- p-Wert
MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung				
18/242 (7,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/240 (6,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,028 [0,524; 2,019] 0,92067 0,93491
Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit AChEI				
20/136 (14,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	43/137 (31,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,463 [0,272; 0,788] 0,00345 0,00455
Den Auswertungen lagen stratifizierte Modelle zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus). Quelle: (Eisai GmbH 2025f) AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; HR: Hazard Ratio; ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; KI: Konfidenzintervall; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); n.b.: nicht berechenbar; vs.: versus				

	Die Ereigniszeit-Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte im CDR-SB für die Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Lecanemab und Placebo (EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT; MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung: HR 1,028; 95 %-KI [0,524; 2,019]). Die Ereigniszeit-Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte im CDR-SB für die Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit AChEI der EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT bestätigt die Analyse der Gesamtpopulation (EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT; Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit AChEI: HR 0,463; 95 %-KI [0,272; 0,788]) und dementsprechend den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation von Lecanemab. Die Mittelwerte für die Scores in den einzelnen Domänen für alle Beobachtungszeitpunkte inklusive der jeweils in die Auswertungen eingehenden Patientenzahlen des CDR-SB für die aus Sicht von Eisai nicht nutzenbewertungsrelevante EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT sind im Quelldokument hinterlegt (Eisai GmbH 2025f). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA den globalen CDR-Score gemäß der Auffassung von Eisai und der EMA als ein valides und patientenrelevantes Messinstrument zu betrachten und diesen zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lecanemab heranzuziehen. Die Ereigniszeit-Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte im CDR-SB zeigt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Eisai bittet den G-BA die	

	Ereigniszeit-Analyse des CDR-SB der Studie Clarity AD zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lecanemab heranzuziehen.	
S.I.67, Z.29-36 S.I.68, Z.1-3 S.I.84, Z.6	<u>Anmerkung:</u> <i>„Der pU gibt weiterhin an, dass für Patientinnen und Patienten, die die Therapie – und nicht gleichzeitig auch die Studie – abgebrochen haben, nach der Nachbeobachtungsvisite die Teilnahme an jeder geplanten Visite, bei der klinische Erhebungen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen laut Studienplan stattfanden, vorgesehen war. Demnach wurde ein Teil der Patientinnen und Patienten auch nach Abbruch der Therapie weiter beobachtet. Angaben zum Therapie- oder Studienabbruch oder zu Beobachtungsdauern liegen für die relevanten Teilpopulationen jedoch nicht vor und Rückschlüsse aus anderen Populationen sind diesbezüglich nur begrenzt möglich.“</i> <i>„In der vorliegenden Datensituation können vorliegenden Auswertungen zu UEs teilweise betrachtet werden (siehe nachfolgende Textabschnitte), jedoch wären Auswertungen auch über den Therapieabbruch hinaus wünschenswert.“</i> <i>„Weiterhin liegen für die relevante Teilpopulation keine Angaben zum Therapieabbruch vor.“</i> <u>Stellungnahme:</u> Die vollständigen Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen liegen vor. Die Ergebnissicherheit der Analysen zur Sicherheit ist als hoch zu bewerten. Die Angaben zum Therapieabbruch für die nicht nutzenbewertungsrelevante EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT sind im Quelldokument hinterlegt (Eisai GmbH 2025f).	Die Ausführungen und mit der Stellungnahme nachgereichten Daten werden zur Kenntnis genommen.

Die im Modul 4 A dargestellten Analysen zur Sicherheit, in denen die Auswertungen 30 Tage nach der letzten Dosis betrachtet wurden, entsprachen der präspezifizierten Methodik gemäß des Studienprotokolls der Studie Clarity AD (Eisai Inc. 2025). Dieses Vorgehen wurde auch von der EMA im Zulassungsprozess von Lecanemab als sachgerecht bewertet, sodass die Sicherheitsanalysen mit der präspezifizierten Methodik zur Zulassung herangezogen wurden (EMA 2025).

Die Angaben zu den Studienabbrüchen in der für die Nutzenbewertung relevanten Gesamtpopulation der Studie Clarity AD wurden aus Transparenzgründen dem CSR entnommen (siehe Tabelle 7). Im Rahmen der Stellungnahme werden die Angaben zu den Studienabbrüchen für die EU-Gesamtpopulation (siehe Tabelle 8).

Tabelle 7: Ergebnisse zu Studienabbrüchen in der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD

Endpunkt	Gesamtpopulation	
	Lecanemab (N = 898) n (%)	Placebo (N = 897) n (%)
Studienabschluss	729 (81,2)	757 (84,4)
Studienabbruch	169 (18,8)	140 (15,6)
Primärer Grund für Studienabbruch		
Unerwünschte Ereignisse	51 (5,7)	28 (3,1)
Wunsch des Patienten	26 (2,9)	24 (2,7)
Schwangerschaft	0	0
Inadäquate therapeutische Wirksamkeit	0	0
Lost to Follow-Up	4 (0,4)	5 (0,6)
Rücknahme der Einverständniserklärung	69 (7,7)	67 (7,5)
Studienbeendigung durch Sponsor	0	0
Andere Gründe	19 (2,1)	16 (1,8)
Quelle: (Eisai Inc. 2023)		
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis		

Tabelle 8: Ergebnisse zu Studienabbrüchen in der EU-Gesamtpopulation der Studie Clarity AD

Endpunkt	EU-Gesamtpopulation	
	Lecanemab (N = 689) n (%)	Placebo (N = 705) n (%)
Studienabschluss	593 (86,1)	608 (86,2)
Studienabbruch	96 (13,9)	97 (13,8)
Primärer Grund für Studienabbruch		
Unerwünschte Ereignisse	22 (3,2)	15 (2,1)
Wunsch des Patienten	21 (3,0)	15 (2,1)
Schwangerschaft	0	0
Inadäquate therapeutische Wirksamkeit	0	0
Lost to Follow-Up	4 (0,6)	4 (0,6)
Rücknahme der Einverständniserklärung	35 (5,1)	52 (7,4)
Studienbeendigung durch Sponsor	0	0
Andere Gründe	14 (2,0)	11 (1,6)
Quelle: (Eisai GmbH 2025f) EU: Europäische Union; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis		

Vorgeschlagene Änderung:

Die Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen liegen vollständig vor. Die Sicherheitsanalysen wurden gemäß der Präspezifikation und dem von der EMA akzeptierten Vorgehen erstellt. Eisai bittet demnach den G-BA die Ergebnissicherheit der Sicherheitsanalysen als hoch zu bewerten.

S.I.69, Z.16-32	<u>Anmerkung:</u> <i>„Asymptomatische ARIA sind für die Patientin bzw. den Patienten nicht direkt spürbar und daher nicht per se patientenrelevant. Jedoch hat das Auftreten von radiologisch moderaten bis schweren ARIA therapeutisch Konsequenzen. Die symptomatischen ARIA-E und ARIA-H sind aufgrund der assoziierten Symptome dagegen direkt patientenrelevant. Ebenso werden schwerwiegende ARIA-E und ARIA-H als patientenrelevant eingestuft. Im Dossier legt der pU für verschiedene Teilpopulationen Auswertungen zu schwerwiegenden ARIA-E und ARIA-H vor. Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen liegen jedoch nicht vor. Im Studienbericht sowie in der Primärpublikation [30] sind präspezifizierte Auswertungen zu symptomatischen ARIA-E und ARIA-H für die Gesamtpopulation dargestellt. Entsprechende Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen legt der pU im Dossier jedoch nicht vor.</i> <i>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. Für die relevanten Teilpopulationen liegen jedoch keine Ergebnisse vor. Die fehlenden Analysen sind im Stellungnahmeverfahren vorzulegen. Dabei sind zusätzlich auch kombinierte Auswertungen der betrachteten Ereignisse notwendig.“</i> <u>Stellungnahme:</u> Die Ergebnisse zu den symptomatischen und asymptomatischen ARIA werden im Rahmen dieser Stellungnahme nachgereicht und zeigen, dass in der Studie Clarity AD überwiegend asymptomatische ARIA von jeglichem Schweregrad aufgetreten	Die Ausführungen und mit der Stellungnahme nachgereichten Daten werden zur Kenntnis genommen.

sind. Die zusätzlichen Analysen zu den symptomatischen und asymptomatischen ARIA bestätigen die dargestellten Analysen im Modul 4 A.

Im Modul 4 A hat Eisai eine umfangreiche und detaillierte Darstellung der ARIA im Rahmen der Gesamtraten der UE, der UE auf PT Ebene und gemäß der präspezifizierten Liste der kombinierten PT für die UE von besonderem Interesse (Adverse events of special interest, AEOSI) im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie Clarity AD sowie der Studie 201 (siehe Tabelle 9) in den unterschiedlichen Schweregraden vorgelegt (Eisai GmbH 2025d, 2025e; Eisai Inc. 2022).

Tabelle 9: Liste der präspezifizierten kombinierten PT für die UE von besonderem Interesse

AEOSI	Preferred Term – MedDRA v25.0
ARIA-E ^a	Amyloid related imaging abnormality- edema/effusion
ARIA-H ^a	
Macrohemorrhage	Cerebral haemorrhage Haemorrhage intracranial Thalamus haemorrhage
Superficial siderosis	Superficial siderosis of central nervous system
Cerebral microhemorrhage	Amyloid related imaging abnormality- microhemorrhage and hemosiderin deposit Cerebellar microhaemorrhage
Isolated ARIA-H	-
Infusion-related reactions	Infusion-related reaction Infusion site reaction
Skin rash	Rash ^b
Other hypersensitivity reactions	Hypersensitivity ^b Immediate post-injection reaction ^b Infusion-related hypersensitivity reaction ^b Infusion site hypersensitivity ^b
Suicidal behavior	Completed suicide Depression suicidal Intentional overdose Intentional self-injury

		Poisoning deliberate Suicidal behaviour Suicide attempt Suicide threat Assisted suicide Suspected suicide Suspected suicide attempt	
	Suicidal ideation	Self-injurious ideation Suicidal ideation	
	Body temperature increase ^c	Body temperature increase	
	a. not considered as an ARIA event if the investigator reports “Other MRI abnormalities” instead of “ARIA-E” or “ARIA-H” for the case in category II study specific events CRF. b. Relationship to study drug should be yes to the question ‘Is there a reasonable possibility that the study drug caused the adverse event’ in this study to be considered as AE of special interest. c. Increase in body temperature to greater than 38°C within 24 hours postdose. AE: Adverse event; AEOSI: Adverse event of special interest (UE von besonderem Interesse); ARIA: Amyloid related imaging abnormality (Amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung); ARIA-E: Amyloid-related imaging abnormalities - edema / effusion (Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung); ARIA-H: Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits (Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung); CRF: Case Report Form; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRI: Magnetic Resonance Imaging (Magnetresonanztomographie); . Im Anhang 4-G des Modul 4 A wurden die Studienergebnisse der AEOSI und demnach auch der ARIA für die nicht nutzenbewertungsrelevante EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT ergänzend im Rahmen von Subgruppenanalysen dargestellt (Eisai GmbH 2025d). Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der Formatvorlage des Modul 4 und des IQWiG-Methodenpapiers nur dann erstellt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingingen und darüber hinaus in mindestens einer Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorlagen (sogenannte „Rule of 10“). Dementsprechend waren nur die Subgruppenergebnisse zu		

den AEOSI bzw. ARIA im Anhang 4-G enthalten, die die Vorgaben gemäß der Modulvorlage erfüllten. Die vollumfänglichen Haupt- und Subgruppenanalysen für die AEOSI bzw. ARIA der aus Sicht von Eisai nicht nutzenbewertungsrelevanten EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT werden im Rahmen der Stellungnahme aus Transparenzgründen nachgereicht und sind im Quelldokument hinterlegt (Eisai GmbH 2025f).

Zusätzlich werden die vom IQWiG in seinem Bericht angesprochenen und im klinischen Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) ergänzend dargestellten Analysen zu den symptomatischen ARIA-E und ARIA-H im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht. Des Weiteren werden auch die asymptomatischen ARIA-E und ARIA-H sowie die kombinierten symptomatischen ARIA und kombinierten asymptomatischen ARIA dargestellt. Da gemäß der Auffassung von Eisai nur die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD für die Nutzenbewertung relevant ist, werden nur die ARIA-Ergebnisse nach klinischem Schweregrad für diese Population im Folgenden beschrieben (siehe Tabelle 10, Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15). Die zusätzlichen ARIA-Analysen für die ergänzende EU-Gesamtpopulation, die mit den Analysen der Gesamtpopulation vergleichbar sind, sind im Anhang 1 dargestellt. Die ARIA-Analysen für die aus Sicht von Eisai nicht nutzenbewertungsrelevante EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT ist im Quelldokument hinterlegt (Eisai GmbH 2025f).

Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt jegliche symptomatische ARIA für die Gesamtpopulation aus der Studie Clarity AD

Lecanemab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Lecanemab vs. Placebo RR [95 %-KI]
Jegliche symptomatische ARIA		
ARIA-E		
25/898 (2,8)	0/897 (0)	n.b.

	ARIA-H		
	13/898 (1,4)	2/897 (0,2)	6,49 [1,469; 28,689]
	ARIA-H Makroblutung		
	2/898 (0,2)	0/897 (0)	n.b.
	ARIA-H superfizielle Siderose		
	2/898 (0,2)	0/897 (0)	n.b.
	ARIA-H zerebrale Mikroblutung		
	9/898 (1,0)	2/897 (0,2)	4,49 [0,974; 20,746]
	Isolierte ARIA-H		
	4/898 (0,4)	2/897 (0,2)	2,00 [0,367; 10,880]
	Kombinierte ARIA^a		
	31/898 (3,5)	2/897 (0,2)	15,48 [3,717; 64,498]
	Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). a: Der Endpunkt kombinierte ARIA umfasst die Anzahl der Patienten mit mindestens einer ARIA-H und/oder mindestens einer ARIA-E. Quelle: (Eisai GmbH 2025f) ARIA: Amyloid related imaging abnormality (Amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung); ARIA-E: Amyloid-related imaging abnormalities - edema / effusion (Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung); ARIA-H: Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits (Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); n.b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; vs.: versus		
	Die binären Analysen zeigten für jegliche symptomatische ARIA-H und jegliche symptomatische kombinierte ARIA einen statistisch signifikanten Nachteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo. In den jeglichen symptomatischen ARIA-H zerebrale Mikroblutung und jeglichen symptomatischen isolierten ARIA-H zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo. Für die restlichen jeglichen symptomatischen ARIA konnte kein Effektschätzer berechnet werden.		

Tabelle 11: Ergebnisse für den Endpunkt jegliche asymptomatische ARIA für die Gesamtpopulation aus der Studie Clarity AD

Lecanemab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Lecanemab vs. Placebo RR [95 %-KI]
Jegliche asymptomatische ARIA		
ARIA-E		
88/898 (9,8)	15/897 (1,7)	5,86 [3,416; 10,052]
ARIA-H		
142/898 (15,8)	79/897 (8,8)	1,80 [1,386; 2,326]
ARIA-H Makroblutung		
3/898 (0,3)	1/897 (0,1)	3,00 [0,312; 28,754]
ARIA-H superfizielle Siderose		
48/898 (5,3)	21/897 (2,3)	2,28 [1,379; 3,781]
ARIA-H zerebrale Mikroblutung		
117/898 (13,0)	66/897 (7,4)	1,77 [1,329; 2,360]
Isolierte ARIA-H		
76/898 (8,5)	68/897 (7,6)	1,12 [0,816; 1,528]
Kombinierte ARIA^a		
162/898 (18,0)	83/897 (9,3)	1,95 [1,522; 2,498]
Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). a: Der Endpunkt kombinierte ARIA umfasst die Anzahl der Patienten mit mindestens einer ARIA-H und/oder mindestens einer ARIA-E. Quelle: (Eisai GmbH 2025f) ARIA: Amyloid related imaging abnormality (Amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung); ARIA-E: Amyloid-related imaging abnormalities - edema / effusion (Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung); ARIA-H: Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits (Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); RR: Relatives Risiko; vs.: versus		

Die binären Analysen zeigten für jegliche asymptomatische ARIA-E, jegliche asymptomatische ARIA-H, jegliche asymptomatische ARIA-H superfizielle Siderose, jegliche asymptomatische ARIA-H zerebrale Mikroblutung und jegliche asymptomatische kombinierte ARIA einen statistisch signifikanten Nachteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo. In den jeglichen asymptomatischen ARIA-H Makroblutung und jeglichen asymptomatischen isolierten ARIA-H zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo.

Tabelle 12: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende symptomatische ARIA für die Gesamtpopulation aus der Studie Clarity AD

Lecanemab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Lecanemab vs. Placebo RR [95 %-KI]
Schwerwiegende symptomatische ARIA		
ARIA-E		
6/898 (0,7)	0/897 (0)	n.b.
ARIA-H		
3/898 (0,3)	0/897 (0)	n.b.
ARIA-H Makroblutung		
2/898 (0,2)	0/897 (0)	n.b.
ARIA-H superfizielle Siderose		
0/898 (0)	0/897 (0)	n.b.
ARIA-H zerebrale Mikroblutung		
1/898 (0,1)	0/897 (0)	n.b.
Isolierte ARIA-H		
2/898 (0,2)	0/897 (0)	n.b.
Kombinierte ARIA^a		
8/898 (0,9)	0/897 (0)	n.b.
Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set).		

a: Der Endpunkt kombinierte ARIA umfasst die Anzahl der Patienten mit mindestens einer ARIA-H und/oder mindestens einer ARIA-E.
Quelle: (Eisai GmbH 2025f)
ARIA: Amyloid related imaging abnormality (Amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung); ARIA-E: Amyloid-related imaging abnormalities - edema / effusion (Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung); ARIA-H: Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits (Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); n.b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Für die binären Analysen der Endpunkte zu den schwerwiegenden symptomatischen ARIA konnten keine Effektschätzer berechnet werden.

Tabelle 13: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende asymptomatische ARIA für die Gesamtpopulation aus der Studie Clarity AD

Lecanemab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Lecanemab vs. Placebo RR [95 %-KI]
Schwerwiegende asymptomatische ARIA		
ARIA-E		
1/898 (0,1)	0/897 (0)	n.b.
ARIA-H		
2/898 (0,2)	1/897 (0,1)	2,00 [0,181; 21,993]
ARIA-H Makroblutung		
1/898 (0,1)	1/897 (0,1)	1,00 [0,063; 15,945]
ARIA-H superfizielle Siderose		
0/898	0/897 (0)	n.b.
ARIA-H zerebrale Mikroblutung		
1/898 (0,1)	0/897 (0)	n.b.
Isolierte ARIA-H		
0/898	1/897 (0,1)	n.b.
Kombinierte ARIA^a		
2/898 (0,2)	1/897 (0,1)	2,00 [0,181; 21,993]

Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
 Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set).
 a: Der Endpunkt kombinierte ARIA umfasst die Anzahl der Patienten mit mindestens einer ARIA-H und/oder mindestens einer ARIA-E.
 Quelle: (Eisai GmbH 2025f)
 ARIA: Amyloid related imaging abnormality (Amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung); ARIA-E: Amyloid-related imaging abnormalities - edema / effusion (Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung); ARIA-H: Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits (Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Hemosiderinablagerung bei der Bildgebung); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); n.b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Die binären Analysen zeigten für die schwerwiegenden asymptomatischen ARIA-H, schwerwiegenden asymptomatischen ARIA-Makroblutung und schwerwiegenden asymptomatischen kombinierten ARIA keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo. Für die restlichen schwerwiegenden asymptomatischen ARIA konnte kein Effektschätzer berechnet werden.

Tabelle 14: Ergebnisse für den Endpunkt schwere symptomatische ARIA für die Gesamtpopulation aus der Studie Clarity AD

Lecanemab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Lecanemab vs. Placebo RR [95 %-KI]
Schwere symptomatische ARIA		
ARIA-E		
3/898 (0,3)	0/897 (0)	n.b.
ARIA-H		
1/898 (0,1)	0/897 (0)	n.b.
ARIA-H Makroblutung		
1/898 (0,1)	0/897 (0)	n.b.
ARIA-H superfizielle Siderose		
0/898 (0)	0/897 (0)	n.b.
ARIA-H zerebrale Mikroblutung		
0/898 (0)	0/897 (0)	n.b.
Isolierte ARIA-H		

1/898 (0,1)	0/897 (0)	n.b.
Kombinierte ARIA^a		
4/898 (0,4)	0/897 (0)	n.b.
Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). a: Der Endpunkt kombinierte ARIA umfasst die Anzahl der Patienten mit mindestens einer ARIA-H und/oder mindestens einer ARIA-E. Quelle: (Eisai GmbH 2025f) ARIA: Amyloid related imaging abnormality (Amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung); ARIA-E: Amyloid-related imaging abnormalities - edema / effusion (Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung); ARIA-H: Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits (Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); n.b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; vs.: versus		
Für die binären Analysen der Endpunkte zu den schweren symptomatischen ARIA konnten keine Effektschätzer berechnet werden.		
Tabelle 15: Ergebnisse für den Endpunkt <u>schwere</u> asymptotische ARIA für die Gesamtpopulation aus der Studie Clarity AD		
Lecanemab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Lecanemab vs. Placebo RR [95 %-KI]
Schwere asymptotische ARIA		
ARIA-E		
0/898 (0)	0/897 (0)	n.b.
ARIA-H		
0/898 (0)	1/897 (0,1)	n.b.
ARIA-H Makroblutung		
0/898 (0)	1/897 (0,1)	n.b.
ARIA-H superfizielle Siderose		
0/898 (0)	0/897 (0)	n.b.
ARIA-H zerebrale Mikroblutung		
0/898 (0)	0/897 (0)	n.b.
Isolierte ARIA-H		

	0/898 (0)	1/897 (0,1)	n.b.
	Kombinierte ARIA^a		
	0/898 (0)	1/897 (0,1)	n.b.
	Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). a: Der Endpunkt kombinierte ARIA umfasst die Anzahl der Patienten mit mindestens einer ARIA-H und/oder mindestens einer ARIA-E. Quelle: (Eisai GmbH 2025f) ARIA: Amyloid related imaging abnormality (Amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung); ARIA-E: Amyloid-related imaging abnormalities - edema / effusion (Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung); ARIA-H: Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits (Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); n.b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; vs.: versus		
	Für die binären Analysen der Endpunkte zu den schweren asymptomatischen ARIA konnten keine Effektschätzer berechnet werden. Fazit In der Studie Clarity AD sind insgesamt überwiegend asymptomatische ARIA von jeglichem Schweregrad aufgetreten. Dabei sind nur wenige schwerwiegende und schwere asymptomatische und symptomatische ARIA in beiden Behandlungsgruppen aufgetreten. Die Ergebnisse der zusätzlichen Analysen zu den asymptomatischen und symptomatischen ARIA entsprechen den bereits im Modul 4 A dargestellten umfangreichen Analysen zu den ARIA. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die zusätzlichen Analysen zu den symptomatischen und asymptomatischen ARIA bestätigen die dargestellten Analysen in		

	Modul 4 A. Eisai bittet den G-BA die Analysen gemäß der Darstellung in Modul 4A zur Kenntnis zu nehmen.	
S.I.70, Z.28-29; S.I.71, Z.1-9 S. I.72, Z. 1-15	<u>Anmerkung:</u> <i>„Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.</i> <i>Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lecanemab vs. Placebo</i> <i>Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Abbruch wegen UEs als hoch eingestuft.</i> <i>Für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, für die geeignete Daten vorliegen, liegt das hohe Verzerrungspotenzial in einem hohen Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte). Es gingen lediglich Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein, die einen Wert sowohl zu Studienbeginn als auch zu Monat 18 hatten. Es liegen keine Angaben zu fehlenden Werten im Verlauf in den relevanten Teilpopulationen vor.“</i> <i>„Für die Endpunkte SUEs und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Grund dafür sind jeweils unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, da UEs nur bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch in die Auswertungen eingingen.</i>	

<i>Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnissicherheit ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass ein Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als wegen UEs erfolgen kann. Diese Gründe stellen 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. Detaillierte Angaben zu Therapie- oder Studienabbruch sowie Abbruchgründen liegen für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen nicht vor.“</i> <u>Stellungnahme:</u> Unter Heranziehen der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD, was aus Sicht von Eisai sachgerecht ist, besteht für alle vom IQWiG benannten Endpunkte insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Dies geht mit dem vom IQWiG attestierten niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene einher. Das IQWiG begründet das aus seiner Sicht hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität durch einen relevanten Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. großer Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte). Der Anteil nicht eingegangener Patienten ergibt sich durch die Betrachtung stark zugeschnittener, nicht präspezifizierter Teilpopulationen der Studie Clarity AD. So wurden die EU-Teilpopulationen gemäß G-BA ZVT herangezogen, die sich durch mehrschrittige Aufteilung und Reduktion der Studienpopulation anhand der Diagnose, der ZVT	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

	des G-BA und der Angleichung dieser reduzierten Population an die Anforderungen der Fachinformation ergaben. Wie im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme beschrieben, ist aus Sicht von Eisai das Heranziehen der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD für die Bewertung des Zusatznutzens von Lecanemab relevant und sachgerecht. In der Gesamtpopulation wurde das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip mit einem Nichtberücksichtigungsanteil von < 5 % für das Intention-to-treat Full Analysis Set Plus (ITT-FAS+) und von 0 % für das Safety Analysis Set (SAS) adäquat umgesetzt (siehe Modul 4A). Die vom IQWiG beschriebenen fehlenden Daten aufgrund geringer Patientenanteile liegen für die Gesamtpopulation im Nutzendossier (Abschnitt 4.3.1.3) vor (Eisai GmbH 2025e). Angaben zu fehlenden Werten im Behandlungsverlauf stellt Eisai zur Vollständigkeit im Rahmen weiterer Datenanalysen für die aus Sicht von Eisai nicht nutzenbewertungsrelevante EU-Teilpopulation gemäß G-BA ZVT im Quelldokument zu dieser Stellungnahme bereit (Eisai GmbH 2025f). Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist basierend auf der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD als niedrig einzustufen. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Population im ITT FAS+, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag.	

	Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das geringe Verzerrungspotenzial betrifft ebenso den Endpunkt Selbstständigkeit im täglichen Leben, der durch die ADCS MCI-ADL sowie den CDR-SB erfasst wird. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit (SUE und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion) stuft das IQWiG das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch ein. Es wird konkret kritisiert, dass UE nur bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch in die Auswertung eingingen. Des Weiteren werden fehlende Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen sowie Abbruchgründen für die EU-Teilpopulationen gemäß G-BA ZVT moniert. Die Nachbeobachtungsdauer nach einem Therapieabbruch war für die Studie Clarity AD im Studienprotokoll präspezifiziert und wurde entsprechend so umgesetzt. Daten zu Therapie- und Studienabbrüchen sowie Abbruchgründen liegen für die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD vor. Zur Vollständigkeit stellt Eisai diese Daten ebenfalls für die aus Sicht von Eisai nicht nutzenbewertungsrelevante EU-Teilpopulation gemäß G-BA ZVT im Quelldokument bereit (Eisai GmbH 2025f). Zum Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mortalität legt das IQWiG keine Begründung zur Einstufung vor (IQWiG 2025). Für die Endpunkte Mortalität (UE, das zum Tod führte) und Verträglichkeit ist das Verzerrungspotenzial basierend auf der Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD als niedrig einzustufen. Die Mortalität entzieht sich per Definition des Ereignisses subjektiven Einflüssen auf die Beurteilung. Die Prüfarzte und Mitarbeiter, die die Verträglichkeitsendpunkte sowie die Laborwerte erfassten, wurden von der Erfassung der Wirksamkeitsendpunkte ausgeschlossen und ferngehalten. Für die Verträglichkeit konnte die Beeinflussung hinsichtlich des	

	Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung aufgrund des doppelblinden Studiendesigns daher ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte dadurch ausgeschlossen werden, dass alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der SAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das SAS entspricht 100 % der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde somit umgesetzt. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA für die Bewertung des Verzerrungspotenzials die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD heranzuziehen und das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit als niedrig einzustufen.	
I Anhang B.1, S.I.103 I Anhang B.2, S.I.104	<u>Anmerkung:</u> <i>„I Anhang B Übersicht über verschiedene Populationen der Studie CLARITY AD</i> <i>I Anhang B.1 Flowchart zur Bildung der Teilpopulationen</i> <i>Abbildung 2: Flowchart zur Bildung der Teilpopulationen aus der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD“</i> <i>„I Anhang B.2 Ergänzende Grafiken zu den verschiedenen Populationen</i> <i>Abbildung 3: Anteil der Lecanemab-Zulassungspopulation an der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD“</i>	

	<u>Stellungnahme:</u> Das IQWiG stellt fehlerhafte Zahlen für das ITT FAS+ der „Lecanemab Zulassungspopulation“ im vorliegenden Bericht dar. Dies betrifft sowohl Abbildung 2 als auch Abbildung 3 in Anhang B. Eisai begrüßt die grafische Aufarbeitung der vom IQWiG im Bericht benannten Populationen und die transparente Darstellung dieser. Wie in der Einleitung dieser Stellungnahme dargelegt, sieht Eisai für die Ableitung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD als sachgerecht an. Die Patientenzahlen in den Grafiken wurden von Eisai überprüft. Der Großteil der Zahlen ist korrekt und stimmt mit den Darstellungen in Modul 4A und Anhang 4-G des Dossiers zu Lecanemab überein. Bei der Darstellung der „Zulassungskonformen Gesamtpopulation“ liegen jedoch zwei fehlerhafte Angaben vor: 1. Die Beschriftung der Zulassungskonformität im Flow-Chart ist bei der „zulassungskonformen Gesamtpopulation“ (EU-Gesamtpopulation) nicht korrekt. Neben den homozygoten ApoE ϵ4-Trägern sind auch Patienten mit Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline von der Gesamtpopulation abzuziehen, um die Anforderungen der Zulassung von Lecanemab zu berücksichtigen. Gemäß der angegebenen Zahlen zum SAS und ITT FAS+ ist dieser Abzug durch das IQWiG erfolgt. Entsprechend ist die Beschriftung fehlerhaft und sollte um „oder mit Antikoagulanzen zu Studienbeginn“ ergänzt werden. 2. Die Berechnung des ITT-FAS+ der „zulassungskonformen Gesamtpopulation“ (EU-Gesamtpopulation) ist falsch. Um die Anforderungen der Zulassung berücksichtigen, sind die ApoE ϵ4-Nichtträger oder heterozygoten ApoE ϵ4-Träger ohne	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Verwendung von Antikoagulanzen aus den Baseline-Charakteristika heranzuziehen, die auf dem ITT FAS+ beruhen. Das IQWiG nutzt allerdings zur Berechnung niedrigere Werte als die korrekten Werte zu Baseline. Zur Ermittlung der Fachinformation (FI)- und ZVT-konformen Teilpopulationen für MCI und leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit nutzt das IQWiG gemäß Flowchart die Werte zu Baseline, weshalb die Abweichung aus Sicht von Eisai nicht nachvollziehbar ist. Durch die Nutzung der falscher Werte anstatt der Baseline-Werte ergibt sich eine Population von 1184 (576 vs. 608) Patienten anstatt von korrekten 1394 (689 vs. 705) Patienten und somit eine um 210 Patienten zu niedrig ausgewiesene Population im ITT-FAS+ in der „zulassungskonformen Gesamtpopulation“. Die korrekte Angabe von 1394 (689 vs. 705) Patienten entspricht den in Anhang 1 dargestellten Analysen zur EU-Gesamtpopulation, die Eisai im Rahmen dieser Stellungnahme bereitstellt. Eisai bedauert sehr, dass diese fehlerhaften Zahlen zur EU-Gesamtpopulation bereits in einem Press Briefing durch das IQWiG veröffentlicht und herausgestellt wurden, ohne dass eine Überprüfung der Richtigkeit dieser Zahlen erfolgte. Insbesondere erwecken diese Patientenzahlen den fälschlichen Eindruck, dass knapp ein Drittel (31,7 %) der Patienten in der Studie Clarity AD nicht zulassungskonform behandelt wurde. Der wahre Anteil liegt, wie im Dossier (Abschnitt 4.3.1.2.1) beschreiben, unter 20 % (Eisai GmbH 2025e). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA die korrekten Zahlen zu der vom IQWiG in den Grafiken definierten „Lecanemab Zulassungspopulation“ (EU-Gesamtpopulation) zu übernehmen.	

S.II.29, Z.18-23	<u>Anmerkung:</u> <i>„[...] Der Verbrauch von Lecanemab richtet sich nach dem Körpergewicht. Lecanemab wird mit einer Dosierung von 10 mg pro kg Körpergewicht verabreicht [1]. Der pU veranschlagt ein Körpergewicht von 70 kg für einen Erwachsenen [24,25]. Bei der Berechnung des Verbrauchs unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2021 [26] entsteht ein entsprechend höherer Verbrauch als vom pU veranschlagt (770 mg statt 700 mg).“</i> <u>Stellungnahme:</u> Eisai erachtet die Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts von 70 kg für einen Erwachsenen zur Berechnung des Jahresverbrauchs von Lecanemab als gerechtfertigt und nachvollziehbar. Dieses Durchschnittsgewicht wird vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Bestimmung von Packungsgrößenkennzeichen (Messzahlen) verwendet und kam bereits für Lecanemab zur Bestimmung der Packungsgrößenkennzeichen zur Anwendung (BfArM 2020; BMJV 2025). Das Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO) nutzt das 70kg Durchschnittsgewicht ebenfalls zur Festlegung der definierten Tagesdosen (DDD) im anatomisch therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem (ATC-System) für den deutschen Arzneimittelmarkt bei körpergewichtsbasierten Dosierungen als Referenzgewicht zur Ermittlung des gebräuchlichen Verbrauchsmaßes (BfArM 2020; WIdO 2025). Die Zielsetzung von DDD als „feste Maßeinheit [...], mit deren Hilfe Wissenschaftler	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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)⁷.

⁷ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

	unabhängig von Preis, Währung, Packungsgrößen und Wirkstärke Trends beim Arzneimittelverbrauch abschätzen und Vergleiche zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen anstellen können“ (WIdO 2025, S. 27) weist damit offensichtliche Parallelen zur Ermittlung der verbrauchsorientierten durchschnittlichen Jahrestherapiekosten auf. Ferner weist die G-BA Modulvorlage explizit darauf hin, zur Bestimmung des Jahresverbrauchs auf gebräuchliche Verbrauchsmaße zurückzugreifen (siehe Vorlage zu Modul 3, Tabelle 3-4) (G-BA 2025a). Eisai erachtet daher dieses als gebräuchliches Verbrauchsmaß herangezogene Referenzgewicht für die Bestimmung des Jahresverbrauchs als geeignet. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA die obigen Erläuterungen zur Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts von 70 kg für einen Erwachsenen zur Berechnung des Jahresverbrauchs von Lecanemab nachzuvollziehen und entsprechend anzuerkennen.	
S.II.30, Z.19-25	<u>Anmerkung:</u> <i>„Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Lecanemab sind überwiegend nachvollziehbar.</i> <i>[...] Darüber hinaus setzt der pU Kosten im 1. Behandlungsjahr für die Überwachung auf amyloidbedingte Anomalien bei der Bildgebung (Amyloid-related Imaging Abnormalities, ARIA) mittels MRT-Untersuchung des Gehirns 1-mal vor Therapiebeginn, sowie jeweils 1-mal vor der 5., 7. und 14. Infusion an. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation [29] zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung. Gemäß der aktualisierten Fachinformation ist eine zusätzliche MRT-Untersuchung vor der 3. Infusion erforderlich [1]. Dadurch fallen im 1. Jahr 5 anstelle der vom pU angesetzten 4 MRT-Untersuchungen an.“</i>	

Stellungnahme:

Eisai stimmt der Aussage des IQWiG zu. Durch die nach der Einreichung des Nutzendossiers erfolgte Änderung der Fachinformation ändern sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und in der Folge die Jahrestherapiekosten.

Im September 2025 gab es eine Änderung der Fachinformation zu LEQEMBI® Mit dieser Änderung wurde eine weitere Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung vor der 3. Infusion von Lecanemab vorgesehen. Somit sind seitdem zur Überwachung auf ARIA MRT-Untersuchungen vor Einleitung der Behandlung (nicht älter als 6 Monate) sowie vor der 3., 5., 7. und 14. Infusion mit Lecanemab gemäß Fachinformation durchzuführen. Durch diese nach der Einreichung des Nutzendossiers vorgenommene Änderung an der Fachinformation ändern sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und in der Folge die Jahrestherapiekosten, die in aktualisierter Form in den folgenden Tabellen dargestellt werden:

Tabelle 16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

				Patient pro Jahr	
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lecanemab					
Lecanemab (LEQEMBI®) (Eisai GmbH 2025c)	Erwachsene Patienten mit klinisch diagnostiziert er leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer- Krankheit (zusammen- genommen frühe Alzheimer- Krankheit) mit bestätigter Amyloid- Pathologie, die Apolipoprotei n E ε4 (ApoE ε4)- Nichtträger oder heterozygote	<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung:</i> Bestimmung Aβ mittels Lumbalpunkti on oder PET (im Rahmen der Erprobungs- richtlinie Amyloid-PET)	1x initial	1	
		<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung:</i> Quantitative Bestimmung Aβ (1-40 bzw. 1- 42) im Liquor mittels Immunoassay	1x initial	1	
		<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung:</i> Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten	1x pro Anwendung	26	
		<i>Zusätzlich notwendige GKV-Leistung:</i>	5x im 1. Jahr (1x initial und vor der	5	

	ApoE ε4-Träger sind	MRT-Untersuchung des Neurocraniums	3., 5., 7. und 14. Anwendung)	
ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; Aβ: Amyloid-Beta; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie				
Tabelle 17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)				
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lecanemab				
Lecanemab (LEQEMBI®) (Eisai GmbH 2025c)	Erwachsene Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment,	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung: Bestimmung von Aβ mittels Lumbalpunktion oder PET (im Rahmen der Erprobungsrichtl	72,13–467,23	

		MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengekommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind	inie Amyloid-PET) (1x)	
			Zusätzlich notwendige GKV-Leistung: Quantitative Bestimmung Aβ (1-40 bzw. 1-42) im Liquor mittels Immunoassay (1x)	21,50
			Zusätzlich notwendige GKV-Leistung: Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (26x)	531,70
			Zusätzlich notwendige GKV-Leistung: MRT-Untersuchung des Neurocraniums (5x)	652,50
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe				
Krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene Patienten mit früher	Patientenindividuell	Patientenindividuell	

		Alzheimer-Krankheit			
ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; Aβ: Amyloid-Beta; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissions-Tomographie (KBV 2025)					
Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)					
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lecanemab					
Lecanemab (LEQEMBI®)	Erwachsene	29.219,84	<u>1. Jahr:</u> 1.277,83–	<u>1. Jahr:</u> –	<u>1. Jahr:</u> 30.497,67

	(Eisai GmbH 2025c)	Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengekommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4		1.651,43 <u>Folgejahr</u> e: 531,70	<u>Folgejahr</u> e: -	- 30.871,27 <u>Folgejahr</u> e: 29.751,54	

		(ApoE ε4) - Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind					
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe							
Krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	
ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung) (Eisai GmbH 2025a)							
Der Rechenweg für die in Tabelle 18 dargestellten Jahrestherapiekosten wird im Folgenden genauer erläutert (Eisai GmbH 2025a). Es erfolgt kein Aufrunden der Packungen pro Jahr. Die Kostenberechnungen werden auf zwei Nachkommastellen gerundet. Laut der Fachinformation von Lecanemab beträgt die empfohlene Dosis Lecanemab 10 mg pro kg Körpergewicht alle zwei Wochen (Eisai GmbH 2025c). Verordnungsfähige Packungen enthalten							

	entweder eine Durchstechflasche mit Lecanemab der Wirkstärke 200 mg oder 500 mg. Demnach errechnet sich ein Jahresverbrauch von insgesamt 52 Packungen pro Patient (26 Behandlungen*2 Durchstechflaschen), da bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 70 kg und bei der Gabe von 700 mg (10 mg*70 kg = 700 mg) jeweils eine Durchstechflasche mit der Wirkstärke 200 mg und eine Durchstechflasche mit 500 mg alle zwei Wochen (52 / 2 = 26 Behandlungen) benötigt werden. Wie in Tabelle 18 dargestellt betragen die Kosten für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Zu- und Abschläge für eine Durchstechflasche Lecanemab der Wirkstärke 200 mg 379,80 € bzw. der Wirkstärke 500 mg 744,04 €. Es ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 1.277,83–1.651,43 € für das erste Jahr (abhängig ob Lumbalpunktion oder Amyloid-PET als Diagnoseverfahren verwendet wird) und 531,70 € für die Folgejahre. Es ergeben sich demnach Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 30.497,67–30.871,27 € im ersten Behandlungsjahr und 29.751,54 € für die Folgejahre. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA die Jahrestherapiekosten für Lecanemab pro Patient in Höhe von 30.497,67–30.871,27 € im ersten Behandlungsjahr und 29.751,54 € für die Folgejahre zu bestätigen.	
S.II.22, Z.17-31	<u>Anmerkung:</u> <i>„Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.</i>	

<i>Es ist darauf hinzuweisen, dass die Zielpopulation grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten umfasst, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Lecanemab infrage kommen. Der pU nimmt somit ab Schritt 6 eine Einschränkung der Zielpopulation vor, die sich nicht aus dem Anwendungsgebiet ergibt. Die vom pU vorgenommene Eingrenzung auf bestehende Behandlungskapazitäten führt dadurch zur Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.</i> <i>Es ist zudem anzumerken, dass sowohl Angaben zu (Diagnostik- und) Behandlungskapazitäten als auch zu Patientenpräferenzen und Arztentscheidungen dem Abschnitt Versorgungsanteile (Abschnitt II 2.7) zuzuordnen sind und nicht zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen werden sollten.“</i> <u>Stellungnahme:</u> Aus Sicht von Eisai handelt es sich bei den vorhandenen Beschränkungen bei Diagnostik- und Behandlungskapazitäten sowie den Patientenpräferenzen und Arztentscheidungen um relevante Schritte, die für die Herleitung der Zielpopulation entscheidend sind. Auch wenn Eisai dem IQWiG grundsätzlich zustimmt, dass die im Dossier erfolgte Herleitung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar ist, möchte Eisai zu der Anmerkung des IQWiG bezüglich der Herleitung ab Schritt 6 Stellung nehmen. Aus Sicht von Eisai handelt es sich bei den vorhandenen Beschränkungen bei Diagnostik- und Behandlungskapazitäten (Schritt 6&7) sowie den Patientenpräferenzen und Arztentscheidungen (Schritt 9) um relevante Schritte, die für die Herleitung der Zielpopulation entscheidend sind. Die Modulvorlage des G-BA beschreibt zur Herleitung der Zielpopulation Folgendes:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Bei den im Beschluss dargestellten 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.

„Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt).“ (G-BA 2025a). Gemäß Fachinformation (und somit gemäß Zulassung) sollte die Behandlung „von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Krankheit und Möglichkeiten zur zeitnahen Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) haben.“ Darüber hinaus muss „Vor Einleitung der Behandlung [...] das Vorliegen einer Amyloid-Beta (Aβ)-Pathologie mittels eines geeigneten Tests bestätigt werden.“ „Der APOE-Genotyp muss mithilfe eines CE-gekennzeichneten in-vitro-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck bestimmt werden. [...] Der Test auf den ApoE ε4-Status muss vor Einleitung der Behandlung mit Lecanemab durchgeführt werden, um eine Informationsgrundlage bezüglich des Risikos für das Auftreten von ARIA zu schaffen.“ „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 (Eisai GmbH 2025c).“ Die sich aus der Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung ergebenden Anforderungen an Diagnostik und Behandlung hat Eisai im Dossier den bestmöglich verfügbaren Daten zu bestehenden Kapazitäten dargestellt, um die Patienten zu identifizieren, die für die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung in Frage kommen. Dabei ist anzumerken, dass mit Einführung eines First-in-Class Arzneimittels wie Lecanemab die notwendigen Strukturen noch nicht etabliert sind und dies somit erheblichen Einfluss auf die Zahl der Patienten hat, für die die Behandlung in Frage kommt. Ergänzt wird dies um die Patienten, die sich gegen eine solche Therapie entscheiden, da für diese die Behandlung ebenfalls nicht in Frage kommt.	Dem vorliegenden Beschluss werden die auf einer Berechnung des IQWiG basierenden Angaben aus der Dossierbewertung A25-134 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. 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 geeigneteren Schätzung der Demenz-Prävalenz. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass bei Berücksichtigung von Kontraindikationen, z.B. eine Behandlung mit Antikoagulanzen, 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.

	Ferner ist davon auszugehen, dass die beschränkten Diagnostik- und Infusionskapazitäten sowie Patientenpräferenzen und Arztentscheidungen einen Klasseneffekt darstellen, der bei allen Anti-Amyloid-Antikörpern zu erwarten ist und damit nicht den individuellen Versorgungsanteilen zuzurechnen ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine. Eisai bittet den G-BA die von Eisai oben und im Lecanemab Nutzendossier gemachten Ausführungen zur Berechnung der Zielpopulation in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.	Insgesamt sind die Angaben mit Unsicherheiten behaftet.
S.II.25, Z.13-19	<u>Anmerkung:</u> <i>„Andererseits ist für Patientinnen und Patienten während einer Behandlung mit Lecanemab eine Therapie mit Antikoagulanzen kontraindiziert (siehe auch Teil I: Nutzenbewertung, Abschnitt I 3.2.3.3). Es ist darauf hinzuweisen, dass Patientinnen und Patienten mit laufender Therapie mit Antikoagulanzen einen nicht unerheblichen Anteil in der relevanten Altersgruppe ausmachen dürften. Ein entsprechender Anteilswert wurde vom pU in der Herleitung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt. Insgesamt ergibt sich hieraus Unsicherheit.“</i> <u>Stellungnahme:</u> Aus Sicht von Eisai ist es nicht sachgerecht, die Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzen bekommen, aus der Herleitung der Gesamtbehandlungsprävalenz und folglich der GKV-Zielpopulation herauszurechnen. Gemäß Fachinformation sollte „die Behandlung mit Lecanemab [...] bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, nicht eingeleitet werden“ (Eisai GmbH 2025c).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den Patientenzahlen verwiesen.

	Dementsprechend handelt es sich hierbei um eine Kontraindikation. Im Kapitel 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen der Modulvorlage des G-BA steht zudem: „Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten (G-BA 2025a).“ Aus diesem Grund sind Kontraindikationen bei der Berechnung der Versorgungsanteile anstelle der Berechnung der GKV-Zielpopulation zu berücksichtigen. Eisai ist den Bestimmungen der Modulvorlage gefolgt und hat die Patienten mit einer Therapie mit Antikoagulanzen bei den Versorgungsanteilen berücksichtigt. Mangels aussagekräftiger Daten zum Anteil der Patienten mit Antikoagulanzen in der relevanten Population im deutschen Versorgungskontext mussten dieser und weitere Werte bei der Abschätzung der Versorgungsanteile geschätzt werden, was mit Unsicherheit behaftet ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine. Eisai bittet den G-BA die von Eisai oben und im Lecanemab Nutzendossier gemachten Ausführungen zur Berechnung der Zielpopulation in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.	
S.II.25, Z.32-34 S.II.26, Z.6-18	<u>Anmerkung:</u> <i>„Der vom pU ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation liegt ein Behandlungsprävalenzansatz zugrunde. Damit versucht er die tatsächliche Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und die aktuelle Versorgungsrealität in Deutschland abzubilden.“</i> <i>„Es ist zu bedenken, dass sich die Inanspruchnahme von medizinischen Einrichtungen der Patientinnen und Patienten durch neue krankheitsmodifizierende Therapieoptionen verändern kann.“</i>	

<i>Auch die stärkere Sensibilisierung von Patientinnen und Patienten für frühe Symptome aufgrund der Aussicht auf eine verlangsamte Krankheitsprogression und der damit möglicherweise verbundene frühere Zugang zum Versorgungssystem kann zum Anstieg der Behandlungsprävalenz führen. Somit ist darauf hinzuweisen, dass sich die vom pU für die Herleitung der Zielpopulation herangezogene Behandlungsprävalenz (siehe Schritt 5 in Abschnitt II 1.3.1) aus genannten Gründen – insbesondere mittel- und langfristig – der Bevölkerungsprävalenz (Angabe pU in Modul 3 A: Anzahl Patientinnen und Patienten mit MCI: 1 061 693 bis 2 816 198; Anzahl Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz: 250 703 bis 434 818; jeweils aufgrund der Alzheimer-Krankheit und ohne homozygote ApoE ε4-Träger) annähern kann.“</i> <u>Stellungnahme:</u> Eisai stimmt dem IQWiG zu, dass sich die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen der Patienten durch neue krankheitsmodifizierende Therapieoptionen wie Lecanemab verändern kann. Jedoch ist es aus Sicht von Eisai nicht sachgerecht, über eine Annäherung der Behandlungsprävalenz an die Bevölkerungsprävalenz, auch nicht mittel- oder langfristig zu spekulieren, insbesondere weil dies vom IQWiG nicht durch Quellen begründet wird. Lecanemab ist bereits in über 50 Ländern zugelassen. (Eisai Co., Ltd. 2025d). Zieht man die veröffentlichten Patientenzahlen eines in der medizinischen Versorgung mit Deutschland vergleichbar entwickelten Landes, wie den USA oder Japan, heran, so bestätigen sich die Abschätzungen zu den Versorgungsanteilen in Deutschland. Im Februar 2025 befanden sich in den USA mit einer Bevölkerung von 341 Mio. insgesamt 13.500 Patienten in Behandlung mit Lecanemab (U.S. Census Bureau 2025). In Japan mit einer Bevölkerung von 123 Mio. befanden sich zum gleichen Zeitpunkt	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den Patientenzahlen verwiesen.

	ca. 6.800 Patienten in Behandlung mit Lecanemab (CIA 2025; Eisai Co., Ltd. 2025a). Auch wenn der Vergleich dieser Länder zu Deutschland aufgrund einer anderen Zulassungspopulation nicht uneingeschränkt möglich ist, zeigt sich dennoch anhand der Daten, dass eine Annäherung der Behandlungsprävalenz zur Bevölkerungsprävalenz im deutschen Versorgungskontext auch auf mittel- bis langfristige Sicht nicht zu erwarten ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine. Eisai bittet den G-BA die von Eisai oben und im Lecanemab Nutzendossier gemachten Ausführungen zur Berechnung der Zielpopulation in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.	
S.II.27, Tabelle 1 (Z.8)	<u>Anmerkung:</u> <i>„Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da der pU Einschränkungen in der Herleitung vornimmt (Schritt 6 bis Schritt 9), die das Versorgungsgeschehen abbilden. Diese Einschränkungen ergeben sich nicht aus dem Anwendungsgebiet. Der pU gibt eine Gesamtbehandlungsprävalenz von 89 336 bis 169 395 Patientinnen und Patienten (siehe Schritt 5) an. Diese Angabe ist insbesondere aufgrund der vom pU unterschätzten Demenz-Prävalenz sowie der Nichtberücksichtigung eines relevanten Anteils an Patientinnen und Patienten in der Herleitung, die eine Behandlung mit Antikoagulanzen erhalten, insgesamt unsicher.“</i> <u>Stellungnahme:</u> Eisai stimmt den Äußerungen des IQWiG nicht zu. Es ist aus Sicht von Eisai angemessen, den Anteil der Patienten mit Demenz aufgrund einer Alzheimer-Krankheit von allen Patienten mit	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den Patientenzahlen verwiesen.

Demenz anhand von Daten aus dem deutschen Versorgungskontext abzubilden. Auf Seite 175 (ff.) dieser Stellungnahme hat Eisai dargelegt, warum die im Dossier dargestellten Schritte 6 bis 9 für die Herleitung der GKV-Zielpopulation adäquat und notwendig sind. Zudem stützt das IQWiG die Aussage zur unterschätzten Demenz-Prävalenz unter anderem auf einen abweichenden Anteil an Patienten mit Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (Schritt B2c). Das IQWiG gibt als Quelle die S3-Leitlinie Demenzen an, die von einem Anteil von 60 % bis 80 % -Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit an allen Patienten mit Demenz spricht. Die S3-Leitlinie beruft sich mit diesen Zahlen auf den Alzheimer's Association Report aus 2022. In Kapitel 1 dieses Reports steht: „2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures is a statistical resource for U.S. data related to Alzheimer's disease, the most common cause of dementia.“ Diese Zahlen basieren somit auf Daten aus den USA, die für den deutschen Versorgungskontext nur eingeschränkt nutzbar sind. Aus diesem Grund hat sich Eisai dazu entschieden, den Anteil der Patienten mit Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit von allen Patienten mit Demenz anhand von Daten aus dem deutschen Versorgungskontext abzubilden, die in der von Eisai im Dossier herangezogenen Publikation von Bohlken et al. abgebildet wurden. Weiterhin hat Eisai auf Seite 179 dargelegt, warum das Herausrechnen von Patienten, die eine Behandlung mit Antikoagulanzen erhalten, nicht bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation zu erfolgen hat, sondern bei der Berechnung der Versorgungsanteile. Das vom IQWiG als „Nichtberücksichtigung“ bezeichnete Vorgehen ist somit methodisch zulässig und führt nicht zu Unsicherheit. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	

	Keine. Eisai bittet den G-BA die von Eisai oben und im Lecanemab Nutzendossier gemachten Ausführungen zur Berechnung der Zielpopulation in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.	

Referenzen

1. Alzheimer's Disease Cooperative Study 2024. *ADCS - ACTIVITIES OF DAILY LIVING (ADL) INVENTORY*. Verfügbar unter: https://www.dementiaresearch.org.au/wp-content/uploads/2016/01/ADCS-ADL_Manual.pdf, abgerufen am: 18.12.2025.
2. Alzheimer's Research UK 2024. *Lecanemab (LEQEMBI)*. Verfügbar unter: <https://www.alzheimersresearchuk.org/wp-content/uploads/2024/10/LEC0824WEB.pdf>, abgerufen am: 18.12.2025.
3. Arshavsky Y. I. 2014. *Alzheimer disease and cellular mechanisms of memory storage*. Journal of neuropathology and experimental neurology 73 (3), S. 192–205.
4. Bartels C., Kögel A., Schweda M. et al. 2020. *Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline in Routine Clinical Care in Germany*. Journal of Alzheimer's disease : JAD 78 (3), S. 1137–1148.
5. Benson G. S., Bartels C., Stamatis F. et al. 2025. *The Use and Understanding of Mild Cognitive Impairment in Routine Specialist Care: A Survey Among German Memory Clinics*. Geriatrics (Basel, Switzerland) 10 (1), S. n.a.
6. Bleß H.-H., Stein D. B. und privates Institut für angewandte Versorgungsforschung (inav) (Hrsg.) 2021. *Weißbuch Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit*. Springer Medizin, München.
7. Boada M., Lanctôt K., Tariot P. et al. 2023. *Associations Between CDR-Global and Meaningful Outcomes in Patients with Alzheimer's Disease (P5-6.010)*. Neurology 100 (17), S. Supplement 2.
8. Bohlken J. und Kostev K. 2018. *Diagnose- und Verordnungsverhalten von Haus- und Fachärzten bei Patienten mit Demenz 2005 und 2015 in Deutschland*. Psychiatr Prax 45 (03), S. 154–159.
9. Bregman N., Nathan T., Shir D. et al. 2025. *Lecanemab in clinical practice: real-world outcomes in early Alzheimer's disease*. Alzheimer's research & therapy 17 (1), S. 119.
10. Budd Haeberlein S., Aisen P. S., Barkhof F. et al. 2022. *Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease*. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 9 (2), S. 197–210.
11. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2020. *Anlage 2 - Regeln zur Berechnung von Messzahlen*. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Packungsgroessen/_node.html, abgerufen am: 18.12.2025.
12. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2025. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bekanntmachung über Änderungen gemäß § 5 der Packungsgrößenverordnung vom 6. Mai 2025*. Verfügbar unter: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/cbwhDRG9JG1p98XgxoY/content/cbwhDRG9JG1p98XgxoY/BAnz%20AT%2021.05.2025%20B4.pdf?inline>, abgerufen am: 12.12.2025.
13. Cedarbaum J. M., Jaros M., Hernandez C. et al. 2013. *Rationale for use of the Clinical Dementia Rating Sum of Boxes as a primary outcome measure for Alzheimer's disease clinical trials*. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association 9 (1 Suppl), S. S45-55.
14. Central Intelligence Agency (CIA) 2025. *Japan – Country Factsheet*. Verfügbar unter: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/countries/japan/factsheets/>, abgerufen am: 09.12.2025.

15. Cohen S., Cummings J., Knox S. et al. 2022. *Clinical Trial Endpoints and Their Clinical Meaningfulness in Early Stages of Alzheimer's Disease*. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 9 (3), S. 507–522.
16. Corey-Bloom J. 2002. *The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias*. International psychogeriatrics 14 (Suppl 1), S. 51–75.
17. Cummings J. L., Atri A., Feldman H. H. et al. 2025. *evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease*. Alzheimer's research & therapy 17 (1), S. 14.
18. DeTure M. A. und Dickson D. W. 2019. *The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease*. Molecular neurodegeneration 14 (1), S. 32.
19. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) 2025. *S3-Leitlinie Demenzen: Langversion – Stand: 17.07.2025, Version: 5.2*. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3_Demenzen_2025-07.pdf, abgerufen am: 03.12.2025.
20. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2023. *Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Absatz 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Absatz 6 2022-B-315*. Data on file.
21. Deutsches Demenz Register (DemReg) 2025. *Standard Report. Print Date: 11.11.2025. VV1.0*. Data on file.
22. Dickson S., Whetten J., Hendrix S. et al. 2025. *Long-term Benefit Of Lecanemab In Patients With Low Baseline Amyloid: Estimation Of Time Saved. Presented at the 2025 Clinical Trials on Alzheimer's Disease Annual Meeting (CTAD 2025)*. Poster.
23. Dubois B., Villain N., Frisoni G. B. et al. 2021. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group*. The Lancet. Neurology 20 (6), S. 484–496.
24. Dubois B., Villain N., Schneider L. et al. 2024. *Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation*. JAMA neurology 81 (12), S. 1304–1311.
25. Eisai 2025. *Lecanemab: Clinical Overview – Immunogenicity*. Data on file.
26. Eisai Co., Ltd. 2025a. *Q3 FY2024 (Fiscal Year Ending March 31, 2025). Financial Results and Business Update*. Verfügbar unter: https://www.eisai.com/ir/library/presentations/pdf/e4523_250207.pdf, abgerufen am: 09.12.2025.
27. Eisai Co., Ltd. und Biogen Inc. 2024. *New Clinical Data Demonstrates Three Years of Continuous Treatment with Dual-Acting LEQEMBI®(lecanemab-irmb) Continues to Significantly Benefit Early Alzheimer's Disease Patients Presented at The Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2024*. Verfügbar unter: <https://www.eisai.com/news/2024/pdf/enews202456.pdf>, abgerufen am: 12.12.2025.
28. Eisai Co., Ltd. und Biogen Inc. 2025b. *Early Alzheimer's Patients Continue to Benefit from Four Years of LEQEMBI® (lecanemab-irmb) Therapy. New Clinical Data Presented at AAIC*. Verfügbar unter: <https://www.eisai.com/news/2025/pdf/enews202554pdf.pdf>, abgerufen am: 09.12.2025.
29. Eisai Co., Ltd. und Biogen Inc. 2025c. *Eisai Presents New Data on the Continued and Expanding Benefit of LEQEMBI® (lecanemab-irmb) Maintenance Treatment in Early*

- Alzheimer's Disease at CTAD 2025*. Verfügbar unter: <https://www.eisai.com/news/2025/pdf/enews202585pdf.pdf>, abgerufen am: 09.12.2025.
30. Eisai Co., Ltd. und Biogen Inc. 2025d. *LEQEMBI® (Lecanemab) Approved for the Treatment of Alzheimer's Disease in Australia*. Verfügbar unter: <https://www.eisai.com/news/2025/pdf/enews202566pdf.pdf>, abgerufen am: 12.12.2025.
 31. Eisai GmbH 2025a. *Berechnung Jahrestherapiekosten Lecanemab und AChEI*. Data on file.
 32. Eisai GmbH 2025b. *Einsatz von symptomatischen Antidementiva bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit im Versorgungsalltag – Eine Auswertung des Deutschen Demenzregisters*. Data on file.
 33. Eisai GmbH 2025c. *Fachinformation LEQEMBI® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand September 2025*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 09.12.2025.
 34. Eisai GmbH 2025d. *Lecanemab (LEQEMBI®) Modul 4 A – Anhang 4-G - Behandlung klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9110/2025_08_26_Modul4A_Lecanemab_Anhang4_G.pdf, abgerufen am: 04.12.2025.
 35. Eisai GmbH 2025e. *Lecanemab (LEQEMBI®) Modul 4 A - Behandlung klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9109/2025_08_26_Modul4A_Lecanemab.pdf, abgerufen am: 04.12.2025.
 36. Eisai GmbH 2025f. *Zusatzanalysen zur schriftlichen Stellungnahme von Lecanemab für die Gesamtpopulation, EU-Gesamtpopulation und EU-Teilpopulation gemäß G-BA-ZVT der Studie Clarity AD*.
 37. Eisai Inc. 2022. *Statistical Analysis Plan BAN2401-G000-301*. Data on file.
 38. Eisai Inc. 2023. *Studienbericht der Studie BAN2401-G000-301*. Data on file.
 39. Eisai Inc. 2025. *Clinical Study Protocol BAN2401-G00-301*. Data on file.
 40. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf, abgerufen am: 18.12.2025.
 41. European Medicines Agency (EMA) 2025. *Assessment report - Leqembi: International non-proprietary name: lecanemab - Procedure No. EMEA/H/C/005966/0000*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/leqembi-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 04.12.2025.
 42. Folstein M. F., Folstein S. E. und McHugh P. R. 1975. *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. Journal of psychiatric research 12 (3), S. 189–198.
 43. Froelich L., Dhadda S., Li D. et al. 2025. *A 48-Month Analysis of the Lecanemab Clarity AD OpenLabel Extension in the ApoE ε4 Non-carriers or Heterozygotes Early Alzheimer's Disease Population. Presented at the Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*. Vortrag.
 44. Galasko D., Bennett D., Sano M. et al. 1997. *An Inventory to Assess Activities of Daily Living for Clinical Trials in Alzheimer's Disease*. Alzheimer disease and associated disorders 11 (Suppl2), S. 33–39.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel: Vom 16. Dezember 2021.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8140/2021-12-16_VerfO_Aenderung-Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5_ZD.pdf, abgerufen am: 18.12.2025.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-315. Lecanemab zur Behandlung der leichten kognitiven Störung (MCI) bei Alzheimer-Krankheit oder leichter Alzheimer-Demenz.* Data on file.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025a. *Anlage II.5: Modul 3 – Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4824/2025-11-18_AnI2_5_Modul3.pdf, abgerufen am: 12.12.2025.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 10a (Lecanemab) vom 20. November 2025.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12081/2025-11-20_AM-RL-III-Nr10a-Antidementiva-Lecanemab_TrG.pdf, abgerufen am: 12.12.2025.
49. Honig L. S., Kim J. M., Gonzalez W. P. et al. 2024. *Clinical Use of Lecanemab at an Academic Medical Center.* *Alzheimer's & Dementia* 20 (S8), S. n.a.
50. Hughes C. P., Berg L., Danziger W. L. et al. 1982. *A new clinical scale for the staging of dementia.* *British Journal of Psychiatry* 140, S. 566–572.
51. Ihl R., Grass-Kapanke B., Lahrem P. et al. 2000. *Entwicklung und Validierung eines Tests zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsabgrenzung (TFDD).* *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 68 (9), S. 413–422.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007. *Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht Auftrag A05-19A. Version 1.0. Stand: 07.02.2007.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a05-19a_abschlussbericht_cholinesterasehemmer_bei_alzheimer_demenz.pdf, abgerufen am: 18.12.2025.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, abgerufen am: 18.12.2025.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. *Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Projekt: A25-111 - Version: 1.0 - Stand: 27.11.2025 - IQWiG-Berichte – Nr. 2139.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9111/2025-12_01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lecanemab_D-1054.pdf, abgerufen am: 04.12.2025.
55. Iwatsubo T. 2024. *Latest data from the clinical use of Lecanemab in Japan. LATE BREAKING SYMPOSIUM 2. One-Year Experience on the Use of Lecanemab in Clinical Practice CTAD2024.* Präsentation.
56. Kalbe E., Kessler J., Calabrese P. et al. 2004. *DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia.* *International journal of geriatric psychiatry* 19 (2), S. 136–143.

57. Kasper S., Bancher C., Eckert A. et al. 2020. *Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines*. The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry 21 (8), S. 579–594.
58. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2025. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 3. Quartal 2025*. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/archiv/2025-3-ebm.pdf>, abgerufen am: 15.12.2025.
59. Kile S., Moughamian A., Kim J. et al. 2024. *Lecanemab Experience and ARIA Observations at a Large Community-Based Health Care System*. Poster Presentation CTAD 2024. Poster.
60. Ludwig W.-D., Mühlbauer B. und Seifert R. 2021. *Arzneiverordnungs-Report 2021*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
61. Ludwig W.-D., Mühlbauer B. und Seifert R. 2023. *Arzneiverordnungs-Report 2022*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
62. Ludwig W.-D., Mühlbauer B. und Seifert R. 2024. *Arzneiverordnungs-Report 2023*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
63. Ludwig W.-D., Mühlbauer B. und Seifert R. 2025. *Arzneiverordnungs-Report 2024*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
64. Maki Y., Amari M., Yamaguchi T. et al. 2012. *Anosognosia: Patients' Distress and Self-awareness of Deficits in Alzheimer's Disease*. American journal of Alzheimer's disease and other dementias 27 (5), S. 339–345.
65. McDade E., Cummings J. L., Dhadda S. et al. 2022. *Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study*. Alzheimer's research & therapy 14 (1), S. 191.
66. McDougall F., Edgar C., Mertes M. et al. 2021. *Psychometric Properties of the Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes and Other Cognitive and Functional Outcomes in a Prodromal Alzheimer's Disease Population*. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 8 (2), S. 151–160.
67. McKhann G. M., Knopman D. S., Chertkow H. et al. 2011. *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association 7 (3), S. 263–269.
68. Mitchell A. J. und Shiri-Feshki M. 2009. *Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies*. Acta psychiatrica Scandinavica 119 (4), S. 252–265.
69. Nasreddine Z. S., Phillips N. A., Bédirian V. et al. 2005. *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. Journal of the American Geriatrics Society 53 (4), S. 695–699.
70. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018. *Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers: NICE guideline. Published: 20 June 2018*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>, abgerufen am: 18.12.2025.
71. O'Bryant S. E., Waring S. C., Cullum C. M. et al. 2008. *Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study*. Archives of neurology 65 (8), S. 1091–1095.
72. Paczynski M., Hofmann A., Posey Z. et al. 2025. *Lecanemab Treatment in a Specialty Memory Clinic*. JAMA neurology 82 (7), S. 655–665.

73. Pedrosa H., Sa A. de, Guerreiro M. et al. 2010. *Functional evaluation distinguishes MCI patients from healthy elderly people--the ADCS/MCI/ADL scale*. The journal of nutrition, health & aging 14 (8), S. 703–709.
74. Perneczky R., Pohl C., Sorg C. et al. 2006. *Impairment of activities of daily living requiring memory or complex reasoning as part of the MCI syndrome*. International journal of geriatric psychiatry 21 (2), S. 158–162.
75. Potashman M., Pang M., Tahir M. et al. 2023. *Psychometric properties of the Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment (ADCS-MCI-ADL) scale: a post hoc analysis of the ADCS ADC-008 trial*. BMC Geriatrics 23 (1), S. 124.
76. Rentz D. M., Rosenberg P. B., Sperling R. A. et al. 2024. *Characterizing Clinical Progression in Cognitively Unimpaired Older Individuals with Brain Amyloid: Results from the A4 Study*. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 11 (4), S. 814–822.
77. Rogers S. L., Farlow M. R., Doody R. S. et al. 1998. *A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease*. Donepezil Study Group. Neurology 50 (1), S. 136–145.
78. Romano C., Bratlee-Whitaker E., Hartry A. et al. 2024. *Measuring What Matters Most to People Living with Alzheimer's Disease and Care Partners: What Matters Most Quantitative Research Development*. Verfügbar unter: https://www.usagainstalzheimers.org/sites/default/files/2024-11/WMM%20AIC24_Final%20Poster_17July2024.pdf, abgerufen am: 05.12.2025.
79. Rostamzadeh A. und Jessen F. 2020. *Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Demenzprädition bei Patienten mit leichter kognitiver Störung: Zusammenfassung aktueller Empfehlungen*. Der Nervenarzt 91 (9), S. 832–842.
80. Schreiber C., Weisman D., Sabbagh M. et al. 2025. *Stability and Improvement in Early Alzheimer's Disease with Lecanemab: Sub-analysis from a United States Multicenter, Retrospective Real-World Study*. Presented at the 2025 Clinical Trials on Alzheimer's Disease Annual Meeting (CTAD 2025). Poster.
81. Shields L. B. E., Hust H., Cooley S. D. et al. 2024. *Initial Experience with Lecanemab and Lessons Learned in 71 Patients in a Regional Medical Center*. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 11 (6), S. 1549–1562.
82. Sims J. R., Zimmer J. A., Evans C. D. et al. 2023. *Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial*. JAMA 330 (6), S. 512–527.
83. U.S. Census Bureau 2025. *U.S. and World Population Clock*. Verfügbar unter: <https://www.census.gov/popclock/>, abgerufen am: 09.12.2025.
84. van Dyck C., Sperling R., Li D. et al. 2024. *Lecanemab for the Treatment of Early Alzheimer's Disease: The Extension of Efficacy Results from Clarity AD*. ADPD Präsentation.
85. van Dyck C., Sperling R., Li D. et al. 2025a. *The Lecanemab Clarity AD Open-Label Extension in Early Alzheimer's Disease: Initial Findings From the 48-Month Analysis*. Präsentation.
86. van Dyck C. H., Sperling R., Johnson K. et al. 2025b. *Long-term safety and efficacy of lecanemab in early Alzheimer's disease: Results from the clarity AD open-label extension study*. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association 21 (12), S. e70905.
87. van Dyck C. H., Swanson C. J., Aisen P. et al. 2023. *Lecanemab in Early Alzheimer's Disease*. The New England journal of medicine 388 (1), S. 9–21.

88. Washington University in St. Louis und Knight Alzheimer Disease Research Center 2001. *CDR® Scoring Table*. Verfügbar unter: <https://knightadrc.wustl.edu/professionals-clinicians/cdr-dementia-staging-instrument/cdr-scoring-table/>, abgerufen am: 18.12.2025.
89. Whetten J., Dickson S., Duncan G. et al. 2025. *Estimating the 10-Year Time-Savings Benefits of Lecanemab Treatment. Presented at the 18th Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference (CTAD 2025)*. Vortrag.
90. Wilson R. S., Segawa E., Boyle P. A. et al. 2012. *The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease*. Psychology and aging 27 (4), S. 1008–1017.
91. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) 2025. *Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt*. Verfügbar unter: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/analytik/arzneimittel-klassifikation/#:~:text=ATC%2DMethodik-,ATC%2DMethodik,Die%20Methodik%20wird%20j%C3%A4hrlich%20aktualisiert.,> abgerufen am: 18.12.2025.
92. World Medical Association (WMA) 2024. *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants*. Verfügbar unter: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>, abgerufen am: 09.12.2025.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Datum	13.12.2025
Stellungnahme zu	Lecanemab - 2025-09-01-D-1054
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1	Anmerkung: Seite I.35, I.47, Tabelle 6: Auszug aus Originaltext: „...Bewertung einer Positronenemissionstomografie (PET) mit Kontrastmitteln...“; „...PET-Bewertung der Aufnahme von Kontrastmitteln im Gehirn...“ Stellungnahme mit Begründung: Die Formulierung „PET mit Kontrastmitteln“ ist fachlich missverständlich. In der Amyloid-PET werden keine „Kontrastmittel“ im Sinne jodhaltiger oder gadoliniumhaltiger Mittel verwendet, sondern spezifische Amyloid-Tracer, also radioaktiv markierte Liganden, die selektiv an aggregierte Amyloid-Plaques binden. Die derzeit zugelassenen Tracer (z. B. 18F-Florbetaben, 18F-Flutemetamol, 18F-Florbetapir) sind keine Kontrastmittel, sondern Radiopharmaka mit definierter pharmakodynamischer Bindung an die Zielstruktur. Vorgeschlagene Änderung:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• „PET mit Kontrastmitteln“ → „Amyloid-PET mit einem Amyloid-Tracer“ • „PET-Bewertung der Aufnahme von Kontrastmitteln im Gehirn“ → „Bewertung der Amyloid-Tracer-Aufnahme im Gehirn mittels Amyloid-PET“	
2	Anmerkung: Seite I.46-I.47: Originaltext: „Unabhängig davon ist unklar, ob die Bestimmung der Biomarker zur Amyloid- und Tau-Pathologie zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit im Versorgungsalltag auch derzeit bereits regelhaft durchgeführt wird... Die Erprobungsstudie ENABLE...ist auch bisher noch nicht abgeschlossen. Stellungnahme mit Begründung: Die Passage beschreibt eine Unsicherheit, inwiefern die Biomarker-basierte Diagnostik im Versorgungsalltag regelhaft zum Einsatz kommt, und leitet daraus eine Einschränkung für die Aussagesicherheit ab. In diesem Zusammenhang müssen folgende Punkte festgehalten werden. Einmal kommen Biomarker der Alzheimer Erkrankung (sowohl CSF als auch PET-Bildgebung) bereits	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Versorgungsalltag in Deutschland zum Einsatz. Dabei muss berücksichtigt werden, dass strukturelle und regulatorische Faktoren (insbesondere die fehlende Kostenerstattung der Amyloid-PET und die derzeitige Beschränkung auf die Erprobungsrichtlinie) eine wichtige Rolle für das Ausmaß der Nutzung spielen. Aus dem aktuellen Ausmaß der Nutzung von Biomarkern im Versorgungsalltag lassen sich daher keine Rückschlüsse auf die medizinische Eignung der betreffenden Biomarker ziehen. Vielmehr sind Amyloid-PET und Liquor-Biomarker komplementäre und in Leitlinien verankerte Verfahren. Der bisherige Umfang der Nutzung ist primär Folge der bisherigen Methodenbewertung und Erstattungslogik, nicht Ausdruck diagnostischer Qualität oder der Verfügbarkeit. Vorgeschlagene Änderung: Das aktuelle Ausmaß der Nutzung von Amyloid-PET im Versorgungsalltag ist wesentlich durch regulatorische und vergütungsbezogene Rahmenbedingungen bedingt (z. B. Beschränkung der Amyloid-PET - Erstattung auf die Erprobungsrichtlinie). Dies ist somit kein Maß der diagnostischen Eignung oder Verfügbarkeit dieser Verfahren. Amyloid-PET und Liquor-Biomarker sind in der aktuellen S3-Leitlinie Demenzen als	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geeignete Verfahren verankert. Verfügbarkeit, Kapazität und Expertise sind nach den aktuellen Erhebungen ausreichend dokumentiert, um eine höhere Nachfrage nach Amyloid-PET durch die Anti-Amyloid-Therapie zu decken (Buchert, Drzezga, Schreckenberger, & Meyer, 2025; Holzgreve et al., 2025).	
3	Anmerkung: Seite: I.47 Original: Es verbleibt somit eine Unsicherheit inwieweit die Diagnose mittels PET mit Kontrastmitteln oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β dem Vorgehen gemäß Leitlinien entspricht. Stellungnahme mit Begründung: Die S3-Leitlinie Demenzen 2025 benennt sowohl Amyloid-PET als auch CSF-Biomarker (inkl. Tau) als geeignete Verfahren zur Sicherung der Diagnose. Darüber hinaus zeigen Head-to-Head-Studien eine hohe Konsistenz von Amyloid-PET und CSF mit der neuropathologischen Diagnose (Leuzy et al., 2025) (Reimand, Boon, et al., 2020), wobei Amyloid-PET bei Diskrepanzen häufiger mit dem Autopsiebefund übereinstimmt. Amyloid-PET wird	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	international als Goldstandard des In-vivo-Nachweises aggregierter Amyloid-Plaques angesehen und war auch zentrales Einschlusskriterium für die Anti-Amyloidtherapie-Zulassungstudien (Drzezga & Barthel, 2025; Leuzy et al., 2025). Die Amyloid-PET Bildgebung erlaubt einen direkten quantitativen und regionalen in vivo Nachweis der Amyloid-Ablagerungen im Gehirn (der Zielpathologie der aktuellen Anti-Amyloid-Therapien). Alle derzeit kommerziell verfügbaren PET-Tracer für die Amyloid-PET Bildgebung haben für die Zulassung eine aufwändige <i>in vivo</i> versus post mortem Validierung durchlaufen müssen (Clark et al., 2011; Curtis et al., 2015; Sabri et al., 2015). Vor diesem Hintergrund ist die im Text formulierte Unsicherheit nicht haltbar. Die Evidenzlage rechtfertigt daher nicht die Schlussfolgerung, die Verwendung von Amyloid-PET entspreche möglicherweise nicht dem Leitlinienvorgehen. Vielmehr handelt es sich bei der CSF und der Amyloid-PET Diagnostik um zwei etablierte und absolut leitlinienkonforme Methoden, die beide nachweislich dem Nachweis einer Amyloid-Pathologie dienen und bzgl. ihrer Anwendung jeweils spezifische Einsatzmöglichkeiten, Stärken und Limitationen aufweisen. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die S3-Leitlinie Demenzen führt sowohl Amyloid-PET als auch Liquor-Biomarker (einschließlich Tau) als geeignete Verfahren zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit auf. Amyloid-PET gilt als Goldstandard des In-vivo-Nachweises aggregierter Amyloid-Plaques (Drzezga & Barthel, 2025; Leuzy et al., 2025), während Liquor-Biomarker insbesondere lösliche Formen und weitere pathophysiologische Aspekte abbilden. Beide Verfahren sind gemäß der Leitlinien für den Nachweis einer Amyloid-Pathologie als geeignet zu betrachten. Vor diesem Hintergrund ist die Verwendung von Amyloid-PET und Liquor-Diagnostik als leitlinienkonform anzusehen.	
4	Anmerkung: Seite I.66: Originaltext: Die Biomarker-assoziierten Endpunkte werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Stellungnahme mit Begründung: Es ist zutreffend, dass die Biomarker-assoziierten Endpunkte keine direkte Bewertung des patientenrelevanten symptomatischen Nutzens erlauben. Allerdings erlaubt die Amyloid-PET Bildgebung den direkten mechanistischen Wirkungsnachweis der Therapie	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Im Dossier wurden mehrere Biomarker-assoziierte Endpunkte zu Amyloid- und Tau-Pathologie vorgelegt. Die Erhebung erfolgte dabei mittels bildgebender Verfahren und Liquor-Diagnostik. Für

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Plaque-Reduktion) (Clarity-Studie: van Dyck et al., 2023) und ist somit als Biomarker für den primären Therapieerfolg zu bewerten. Die Biomarker-gestützte Diagnostik ist somit nicht nur zwingende Voraussetzung für eine zielgenaue Patientenselektion, wie in den Zulassungsstudien gezeigt, sondern auch Werkzeug für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf die Versorgungspraxis Vorgeschlagene Ergänzung: Auch wenn Amyloid-PET als Biomarker-assoziiertes Endpunkt wegen fehlender Surrogatvalidierung nicht unmittelbar in die quantitative Bewertung des patientenrelevanten symptomatischen Nutzens einfließt, ist festzuhalten, dass Amyloid-PET der zentrale mechanistische Wirkungsnachweis der Therapie und der Standard zur Abbildung der Zielstruktur (aggregierte Amyloid-Plaques) (van Dyck et al., 2023) ist. Amyloid-PET ist damit essenzieller Bestandteil der Patientenselektion und trägt wesentlich dazu bei, dass der in den Studien beobachtete Zusatznutzen in der Versorgungspraxis zielgenau realisiert werden kann.	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.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5	Anmerkung: Seite: II.30-II.31 Originaltext: ...mittels Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET (EBM-Ziffer: 61070). Stellungnahme mit Begründung: Die aktuelle Darstellung berücksichtigt zwar die EBM-Ziffer 61070 für Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie, blendet aber aus, dass Tracer- und Transportkosten nicht Bestandteil der ärztlichen Leistung sind und gemäß 60.1.2.2 EBM zusätzlich berechnungsfähig sind. Um die tatsächlichen Zusatzkosten der Amyloid-PET realistisch abzubilden, sollten diese Kosten explizit benannt werden. Zugleich sollte hervorgehoben werden, dass der Kosteneinfluss der Amyloid-PET im Verhältnis zu den Jahrestherapiekosten von Lecanemab gering ist, während eine unzureichende Amyloid-Diagnostik zu einer ineffizienten Verwendung der Therapie führen würde. Die Behandlung von Patienten ohne belastbaren Nachweis zerebraler Amyloid-Pathologie kann in einer risikobehafteten Fehlbehandlung resultieren, die zudem mit erheblichen unnötigen Kosten verbunden ist. Umgekehrt kann die Vermeidung unnötiger	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapien durch eine zuverlässige Patientenauswahl schon in Einzelfällen erhebliche Kosteneinsparungen bewirken. Vorgeschlagene Änderung: „...mittels Amyloid-PET (im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET). Neben der Durchführung der PET-Diagnostik sind die Kosten für den eingesetzten Amyloid-Tracer sowie ggf. anfallende Transportkosten gemäß 60.1.2.2 EBM zusätzlich berechnungsfähig und sollten in gesundheitsökonomischen Betrachtungen berücksichtigt werden.“	
6	Anmerkung: Seite II.30 Originaltext: „Bei der Bestimmung der Aβ-Pathologie mittels Amyloid-PET ist zu berücksichtigen, dass diese derzeit nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie ... abrechenbar ist...“ Stellungnahme mit Begründung: Die Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET adressiert eine andere Fragestellung und eine teilweise andere Population als die hier relevante Lecanemab-Indikation. Amyloid-PET steht in der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erprobungsstudie nur einem Teil der Studienpopulation zur Verfügung aufgrund randomisierter Zuteilung und dient nicht der spezifischen Patientenselektion für eine Anti-Amyloid-Therapie. Vorgeschlagene Änderung/Ergänzung: Eine Abrechnung der Amyloid-PET Untersuchung kann nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie erfolgen, wobei nicht nur die EBM-Ziffer 61070 (Pauschale für die Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) anfällt, sondern auch EBM-Ziffern 61072 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer diagnostischen CT (Amyloid-PET/CT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET), 61073 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer MRT (Amyloid-PET/MRT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) und/oder 61074 (Visite im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) Anwendung finden können. Es wird zu Recht darauf hingewiesen, dass für die Bestimmung der Aβ-Pathologie mittels Amyloid-PET zu berücksichtigen ist, dass diese derzeit nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie (d.h. im Rahmen der ENABLE-Studie) für die teilnehmenden Studienzentren und nur bei Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz unklarer Ätiologie abrechenbar ist.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die ENABLE-Studie (Teipel et al., 2023) hat das Ziel zu untersuchen, ob eine zusätzliche Amyloid-PET-Untersuchung zur Klärung der Demenzursache beiträgt und somit das diagnostische und therapeutische Management verbessert. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie in Patienten, bei denen die Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann, abgelehnt wird oder zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt hat. Bei 50% der eingeschlossenen Patienten erfolgt eine Amyloid-PET mit darauf basierendem, leitliniengerechtem Management, während bei den anderen 50% der eingeschlossenen Patienten keine Amyloid-PET durchgeführt wird, und diese Patienten ohne Amyloid-PET-Diagnostik leitliniengerechtes Management erfahren. Es kann in diesem Fall keineswegs von einer für GKV-Patienten allgemeinen Verfügbarkeit von Amyloid-PET gesprochen werden, da sowohl eine freiwillige Bereitschaft der Patienten zu einer Teilnahme an einer prospektiven, randomisierten kontrollierten Studie vorliegen muss als auch bei 50 % der eingeschlossenen Studienpatienten gar keine Amyloid-PET Untersuchung vorgesehen ist. Ferner ist die Gruppe von Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund einer möglichen Alzheimer-Erkrankung, die für eine Lecanemab-Therapie in Frage kommen, gar nicht in der Zielstudienpopulation von ENABLE vorgesehen.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7	Anmerkung: Seite, Zeile: I.45 / I.47 Beschreibung der Studieneinschlusskriterien – Amyloid-Nachweis Stellungnahme mit Begründung: IQWiG beschreibt den Nachweis der Amyloid-Pathologie als wahlweise mittels PET oder Liquordiagnostik. Die tatsächliche Verteilung der verwendeten Verfahren verdeutlicht jedoch, dass die Studienpopulation mehrheitlich PET-definiert war. Dies ist für die Bewertung der Übertragbarkeit der Evidenz auf die GKV-Versorgung wesentlich. Vorgeschlagene Ergänzung: „In der Gesamtpopulation wiesen zu Studienbeginn 86 % der Patientinnen und Patienten ein positives Amyloid-PET (Cut-off Centiloid ≥ 30). Dies unterstreicht, dass die Studienpopulation im Wesentlichen durch Amyloid-PET definiert ist und die Übertragbarkeit des Studienergebnisses auf die Versorgungspraxis	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine adäquate Verfügbarkeit und Kostenerstattung der Amyloid-PET voraussetzt.“	
8	Anmerkung: Seite: I.35 Originaltext: Weiterhin musste ein positiver Biomarkernachweis für eine Amyloid-Pathologie im Gehirn vorliegen. Dieser konnte entweder durch die Bewertung einer Positronenemissionstomografie (PET) mit Kontrastmitteln oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β erfolgen. Stellungnahme mit Begründung: Es ist in diesem Zusammenhang folgendes zu erläutern: Aus der Vorgabe, dass für den Patienteneinschluss in der Studie ein Amyloid-Nachweis entweder durch die PET oder eine CSF-Analyse erfolgte, ist nicht abzuleiten, dass die beiden Methoden vollumfänglich redundant/austauschbar einsetzbar und interpretierbar sind. Beide Verfahren erlauben den grundsätzlichen Nachweis einer Amyloid-Pathologie, es bestehen aber mechanistische, medizinisch/diagnostisch	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und praktisch/methodische Unterschiede die begründen, warum beide Verfahren zur Verfügung stehen müssen, um im Einzelfall eine geeignete Patientenauswahl treffen zu können. Unterschiedliche pathophysiologische Zielstrukturen • Amyloid-PET weist aggregierte Amyloid-Plaques direkt, regional und quantitativ nach – die therapeutische Zielstruktur der Antikörper. • Liquor-Analysen messen lösliche Amyloid-Vorstufen ($A\beta_{42}$, $A\beta_{42/40}$-Ratio, Tau), die nicht linear mit der Plaquelast korrelieren. → Die beiden Methoden sind daher diagnostisch nicht vollständig austauschbar (Drzezga & Barthel, 2025). Verschiedene Studien haben Unterschiede in der Eignung, Durchführbarkeit und der diagnostischen Aussage der beiden Methoden Amyloid-PET und Liquorbestimmung gezeigt. So kann der invasivere Ansatz der Liquorbestimmungen durch Lumbalpunktion sind bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten kontraindiziert (Duits, 2015; Engelborghs et al., 2017; Leuzy et al., 2025; Tumani et al., 2020; Tumani H., Petereit H.-F., & et al., 2019), können technisch scheitern (Blazel et al., 2020; Ceccaldi et al., 2018; Singleton & Hefner, 2025), führen zu inkonsistenten Ergebnissen (Brendel et al., 2024; Reimand, Groot,	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	et al., 2020), werden vom Patientenwillen begrenzt (Blazel et al., 2020; Moulder et al., 2017; Stafford, Jakob, Gur, Corcoran, & Bearden, 2023; Tsvetkova et al., 2017) und ermöglichen auch keine Therapieerfolgskontrolle. Im Detail ergeben sich daher Unterschiede in der Durchführbarkeit und der diagnostischen Aussage: a) Klinische Gegenanzeigen Im Falle der LP zur Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung sind Nebenwirkungen in nicht geringer Zahl zu erwarten (bis zu >30%; Duits et al., 2016). Zudem sind folgende klinische Gegenanzeigen, die bis zu 20 % der Fälle ausmachen, zu beachten, unter denen die Amyloid-PET gemäß S3-Leitlinie zur Anwendung kommen soll (Duits, 2015; Engelborghs et al., 2017; Leuzy et al., 2025; Tumani et al., 2020; Tumani H. et al., 2019): • Erhöhter Hirndruck • „Posterior Fossa Mass“ • Arnold-Chiari Fehlbildung • Blutungsneigung • Infektion im Verlauf des Punktionsweges • Wirbelsäulen-anomalie (siehe auch b) • Fehlende Einwilligung der Patienten (siehe auch d)	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Schwangerschaft b) Technisches Scheitern Obwohl es keine eindeutige Liste von Wirbelsäulenerkrankungen gibt, die eine Kontraindikation für eine LP darstellen, kann jede medizinische Technik, die das Einführen einer Nadel in den Spinalkanal erfordert, Blutungen und die Bildung eines spinalen Epiduralhämatom verursachen (Singleton & Hefner, 2025). Eine Studie, mit einer Patientenpopulation, bei der eine Lumbalpunktion entweder kontraindiziert war oder bei der eine CSF-Analyse keinen diagnostischen Aufschluss brachte, ergab, dass 8,3 % dieser Personen aufgrund von Wirbelsäulenproblemen keine LP erhalten konnten (Ceccaldi et al., 2018). In einer weniger selektierten Patientenpopulation lag die Rate wirbelsäulenbedingter Ausschlüsse bei 1,5 % (Blazel et al., 2020). c) Diskrepante und inkonklusive Ergebnisse <i>Diskrepante Befunde</i> In einer nicht geringen Anzahl von Fällen sind diskrepante Ergebnisse der Amyloid-PET und der CSF-Analyse berichtet (10-20%; Reimand et al., 2019). Besonders in frühen	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankungsstadien wie MCI (mild cognitive impairment) sind CSF-positive und zugleich Amyloid-PET-negative Konstellationen beschrieben. Dies weist darauf hin, dass die CSF-Analyse auffällige Befunde in frühen Erkrankungsstadien erbringen kann, in welchen noch keine aggregierte Amyloid-Pathologie im Gehirn (Ziel der aktuellen Therapieformen) vorhanden ist. So zeigen die CSF-positiven/PET-negativen Patienten auch eine kognitiv stabilere Prognose (Reimand, Collij, Scheltens, Bouwman, & Ossenkoppele, 2020; Reimand et al., 2019). Da die neuen Therapieformen bereits ab dem Stadium MCI zugelassen sind, kann eine Patientenauswahl in diesem Stadium mittels der CSF-Analyse potenziell zum Einschluss von Patienten führen, die noch gar keine therapierelevante Amyloid-Plaques-Pathologie aufweisen. Inkonklusive/intermediäre Befunde: Eine Studie von Brendel et al. (2024) untersuchte die AD-assoziierte Aβ-Pathologie im Liquor und mittels PET in zwei Gedächtnisambulanz-Kohorten (Ludwig-Maximilians-Universität [LMU], n = 402, und Medizinische Universität Wien [MUV], n = 144) (Brendel et al., 2024):	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Es wurden Biomarker für Amyloid-beta (Aβ) im Liquor und in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Alzheimer-Patienten in „Real-world-Kohorten“ untersucht. • Bei 14–16 % der Patienten ergaben sich in dieser Arbeit in der CSF-Diagnostik intermediäre, d. h. inkonklusive Ergebnisse. • Patienten mit diesen grenzwertigen Befunden profitierten stark von einer zusätzlichen Aβ-PET-Bildgebung, bei etwa 50 % ergab sich dabei ein amyloid-positiver Befund. • Eine nicht geringe Anzahl von Patienten wird somit bei primär durchgeführter inkonklusiver CSF-Diagnostik noch zusätzlich eine PET-Untersuchung benötigen (sofern nicht initial eine PET erfolgt ist). Auch die S3-Leitlinie Demenzen (DGN e.V. & DGPPN e.V., 2025) empfiehlt, <i>„wenn die Ursache einer Demenz oder leichten kognitiven Störung nach Ausschluss reversibler Ursachen und nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und ggf. Liquorbiomarkern unklar ist und durch die Differenzialdiagnostik ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist, zur Erkennung oder zum Ausschluss einer Alzheimer-Pathologie eine Amyloid-PET-Untersuchung durchzuführen.“</i> (Empfehlung stark, A)	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	d) Patientenwille LP gehört zur empfohlenen diagnostischen Abklärung bei unklarer Demenz (DGN e.V. & DGPPN e.V., 2025), wird aber in der klinischen Routine selbst an Expertenzentren bzw. in der stationären Versorgung nur in 21% (Michalowsky et al., 2017) bis ~66% (Bartels et al., 2020), in niedergelassenen Praxen in unter 1% der Fälle (Bohlken & Kostev, 2019) durchgeführt. Einer der Gründe hierfür könnte der Patientenwille sein: Studien zeigen, dass etwa jede vierte Person den Eingriff zunächst als beängstigend oder invasiv empfindet (Stafford et al., 2023; Tsvetkova et al., 2017). In einer anderen US-Studie wurde gezeigt, dass nur ~75% der Teilnehmer einer Lumbalpunktion zustimmen (Moulder et al., 2017). In einer Studie mit 700 Patienten und Patientinnen entschieden sich nur 59 % für eine Lumbalpunktion (Blazel et al., 2020). Von denjenigen, die eine erste LP durchführen ließen, lehnten 45 % eine zweite LP ab (Blazel et al., 2020). Dies deutet darauf hin, dass die Akzeptanz der Methode mit zunehmender Erfahrung sogar sinkt. Mögliche Gründe hierfür sind, dass Patientinnen und Patienten im Allgemeinen weniger invasive Testverfahren	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bevorzugen bzw. aufgrund negativer Erfahrungen die Akzeptanz sinkt (Blazel et al., 2020; Moulder et al., 2017). Nicht unberücksichtigt bleiben soll allerdings, dass auch eine bestimmte Anzahl von Patienten die radioaktive Untersuchungsmethode mit der Amyloid-PET ablehnt. e) Therapie-Response Ein Nachweis eines Therapieansprechens der neuen Therapieformen (i.e. Reduktion der Amyloid-Aggregate) kann derzeit nur die Amyloid-PET erbringen. Für diese Fragestellung ist die CSF-Diagnostik nicht geeignet. Vor diesem Hintergrund besteht ein klarer diagnostischer Bedarf, der nicht allein durch Liquoranalysen gedeckt werden kann. Unter diesen Bedingungen ist die Amyloid-PET nicht eine optionale Ergänzung, sondern eine zwingend erforderliche Alternative, um eine präzise Diagnosestellung, eine sichere Therapieindikation und eine patientengerechte Versorgung zu gewährleisten. Vorgeschlagene Ergänzung:	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die etablierten Verfahren Amyloid-PET und Liquor-Biomarker eignen sich grundsätzlich beide zum Nachweis der Amyloid-Pathologie – haben aber darüber hinaus komplementären Wert und komplementäre Einsatzmöglichkeiten. Amyloid-PET bildet aggregierte Amyloid-Plaques als therapeutische Zielstruktur regional und quantitativ direkt im Gehirn ab, während Liquor-Analysen lösliche Biomarker erfassen und in einem relevanten Anteil der Fälle kontraindiziert, technisch nicht durchführbar, inkonsistent oder vom Patientenwillen begrenzt sind. Zudem ermöglichen Liquor-Biomarker keine quantitative Therapieerfolgskontrolle. Unter diesen Bedingungen ist die Amyloid-PET nicht eine optionale Ergänzung, sondern eine zwingend erforderliche Alternative, um eine präzise Diagnosestellung, eine sichere Therapieindikation und eine patientengerechte Versorgung zu gewährleisten und nicht bestimmte Gruppen a priori von der Therapie auszuschließen bzw. fälschlich einzuschließen. Vor diesem Hintergrund muss die Amyloid-PET auch für gesetzlich versicherte Patientinnen und Patienten zugänglich und erstattungsfähig sein. Nur so kann sichergestellt werden, dass alle Betroffenen, unabhängig von individuellen medizinischen Einschränkungen oder strukturellen Versorgungsbedingungen, Zugang zu den diagnostischen Verfahren erhalten, die Voraussetzung für den verantwortungsvollen Einsatz der neu verfügbaren Alzheimer-Therapeutika sind. Eine erstattungstechnische Gleichstellung beider diagnostischer Wege ist daher nicht nur medizinisch geboten, sondern auch versorgungspolitisch notwendig.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Bartels, C., Kögel, A., Schweda, M., Wiltfang, J., Pentzek, M., Schicktz, S., & Schneider, A. (2020). Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline in Routine Clinical Care in Germany. *J Alzheimers Dis*, 78(3), 1137-1148. doi:10.3233/jad-200794
2. Blazel, M. M., Lazar, K. K., Van Hulle, C. A., Ma, Y., Cole, A., Spalitta, A., . . . Carlsson, C. M. (2020). Factors Associated with Lumbar Puncture Participation in Alzheimer's Disease Research. *J Alzheimers Dis*, 77(4), 1559-1567. doi:10.3233/jad-200394
3. Bohlken, J., & Kostev, K. (2019). Diagnostic Behavior for Mild Cognitive Impairment in General and Neuropsychiatric Practices in Germany. *J Alzheimers Dis*, 68(3), 925-930. doi:10.3233/jad-190012
4. Brendel, M., Parvizi, T., Gnörich, J., Topfstedt, C. E., Buerger, K., Janowitz, D., . . . Höglinger, G. U. (2024). Aß status assessment in a hypothetical scenario prior to treatment with disease-modifying therapies: Evidence from 10-year real-world experience at university memory clinics. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 16(4), e70031. doi:<https://doi.org/10.1002/dad2.70031>
5. Buchert, R., Drzezga, A., Schreckenberger, M., & Meyer, P. T. (2025). Capacity for brain amyloid PET in Germany: Results from the 1st survey on nuclear brain imaging in Germany. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 52(10), 3613-3617. doi:10.1007/s00259-025-07237-8
6. Ceccaldi, M., Jonveaux, T., Verger, A., Krolak-Salmon, P., Houzard, C., Godefroy, O., . . . Guedj, E. (2018). Added value of (18)F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimers Dement*, 14(3), 293-305. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.009
7. Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A., . . . Skovronsky, D. M. (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *Jama*, 305(3), 275-283. doi:10.1001/jama.2010.2008
8. Curtis, C., Gamez, J. E., Singh, U., Sadowsky, C. H., Villena, T., Sabbagh, M. N., . . . Salloway, S. (2015). Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. *JAMA neurology*, 72(3), 287-294. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4144
9. DGN e.V., & DGPPN e.V. (2025). S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.2, 17.07.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>, Zugriff am 26.11.2025.
10. Drzezga, A., & Barthel, H. (2025). Imaging and Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease: Complementation Rather Than Competition. *Journal of Nuclear Medicine*, 66(Supplement 2), S32-S44. doi:10.2967/jnumed.125.270152
11. Duits, F. H., Martinez-Lage, P., Paquet, C., Engelborghs, S., Lleó, A., Hausner, L., . . . Blennow, K. (2016). Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. *Alzheimers Dement*, 12(2), 154-163. doi:10.1016/j.jalz.2015.08.003
12. Duits, F. H. (2015). Biomarkers for Alzheimer s disease: Current practice and new perspectives. [PhD-Thesis Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam]. Retrieved from <https://research.vu.nl/ws/files/42142297/hoofdstuk%203.pdf>
13. Engelborghs, S., Niemantsverdriet, E., Struyfs, H., Blennow, K., Brouns, R., Comabella, M., . . . Teunissen, C. E. (2017). Consensus guidelines for lumbar puncture

- in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement (Amst)*, 8, 111-126. doi:10.1016/j.dadm.2017.04.007
14. Holzgreve, A., Hellwig, D., Barthel, H., Beer, A. J., Kobe, C., Lapa, C., . . . Fendler, W. P. (2025). PET imaging utilization and trends in Germany: a comprehensive survey. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 52(12), 4390-4398. doi:10.1007/s00259-025-07323-x
 15. Leuzy, A., Bollack, A., Pellegrino, D., Teunissen, C. E., La Joie, R., Rabinovici, G. D., . . . Farrar, G. (2025). Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 21(3), e14528. doi:<https://doi.org/10.1002/alz.14528>
 16. Michalowsky, B., Flessa, S., Hertel, J., Goetz, O., Hoffmann, W., Teipel, S., & Kilimann, I. (2017). Cost of diagnosing dementia in a German memory clinic. *Alzheimers Res Ther*, 9(1), 65. doi:10.1186/s13195-017-0290-6
 17. Moulder, K. L., Besser, L. M., Beekly, D., Blennow, K., Kukull, W., & Morris, J. C. (2017). Factors Influencing Successful Lumbar Puncture in Alzheimer Research. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 31(4), 287-294. doi:10.1097/wad.0000000000000209
 18. Reimand, J., Boon, B. D. C., Collij, L. E., Teunissen, C. E., Rozemuller, A. J. M., van Berckel, B. N. M., . . . Bouwman, F. (2020). Amyloid- β PET and CSF in an autopsy-confirmed cohort. *Ann Clin Transl Neurol*, 7(11), 2150-2160. doi:10.1002/acn3.51195
 19. Reimand, J., Collij, L., Scheltens, P., Bouwman, F., & Ossenkoppele, R. (2020). Association of amyloid- β CSF/PET discordance and tau load 5 years later. *Neurology*, 95(19), e2648-e2657. doi:10.1212/wnl.00000000000010739
 20. Reimand, J., Groot, C., Teunissen, C. E., Windhorst, A. D., Boellaard, R., Barkhof, F., . . . Bouwman, F. (2020). Why Is Amyloid- β PET Requested After Performing CSF Biomarkers? *J Alzheimers Dis*, 73(2), 559-569. doi:10.3233/jad-190836
 21. Reimand, J., de Wilde, A., Teunissen, C. E., Zwan, M., Windhorst, A. D., Boellaard, R., . . . Bouwman, F. (2019). PET and CSF amyloid- β status are differently predicted by patient features: information from discordant cases. *Alzheimers Res Ther*, 11(1), 100. doi:10.1186/s13195-019-0561-5
 22. Sabri, O., Sabbagh, M. N., Seibyl, J., Barthel, H., Akatsu, H., Ouchi, Y., . . . Florbetaben Phase 3 Study, G. (2015). Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*, 11(8), 964-974. doi:10.1016/j.jalz.2015.02.004
 23. Singleton, J., & Hefner, M. (2025). Spinal Cord Compression. [Updated 2023 Feb 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557604/>. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557604/>
 24. Stafford, E., Jakob, S., Gur, R. E., Corcoran, C. M., & Bearden, C. E. (2023). Securing direct stakeholder feedback to inform clinical research in serious mental illness: Results of a patient and family perspectives survey. *Psychiatry Research*, 330, 115574. doi:<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115574>
 25. Teipel, S. J., Spottke, A., Boecker, H., Daamen, M., Graf, E., Sahlmann, J., . . . Krause, B. J. (2023). Patient-related benefits of amyloid PET imaging in dementia: Rationale and design of the German randomized coverage with evidence development study ENABLE. *Alzheimers Dement (N Y)*, 9(3), e12383. doi:10.1002/trc2.12383
 26. Tsvetkova, D. Z., Bergquist, S. H., Parker, M. W., Jarrett, T. L., Howell, J. C., Watts, K. D., . . . Hu, W. T. (2017). Fear and Uncertainty Do Not Influence Reported Willingness to Undergo Lumbar Punctures in a U.S. Multi-Cultural Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience, Volume 9 - 2017*. doi:10.3389/fnagi.2017.00022

27. Tumani, H., Petereit, H. F., Gerritzen, A., Gross, C. C., Huss, A., Isenmann, S., . . . Zimmermann, T. (2020). S1 guidelines "lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis" (abridged and translated version). *Neurol Res Pract*, 2, 8. doi:10.1186/s42466-020-0051-z
28. Tumani H., Petereit H.-F., & et al. (2019). Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.12.2025) Retrieved from www.dgn.org/leitlinien
29. van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., . . . Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 388(1), 9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948

5.3 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	15.12.2025
Stellungnahme zu	Lecanemab/Leqembi®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2025 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Lecanemab (Leqembi®) in der Indikation „Alzheimer-Krankheit“ mit dem folgenden Anwendungsgebiet: „LEQEMBI wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (<i>mild cognitive impairment</i>, 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“ (1) veröffentlicht. Die UCB S.A. als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Verfo führt aktuell klinische Untersuchungsstudien mit dem Wirkstoff Bepranemab in der Indikation „Alzheimer-Krankheit“ durch (2, 3).	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung, ab II.7	Anmerkung: Herleitung der Zielpopulation Der Kritik des IQWiG am Vorgehen zur Herleitung der Zielpopulation kann in den meisten Punkten zugestimmt werden. Ein wichtiger Diskussionspunkt ist die Beschränkung der Zielpopulation auf Basis der Behandlungskapazitäten. Während dem IQWiG zugestimmt werden kann, dass dies im Regelfall kein Kriterium zur Berechnung der Zielpopulation ist, handelt es sich bei der Behandlung mit Lecanemab in gewissermaßen eben nicht um einen Regelfall. Dies begründet sich explizit durch die Fachinformation zu Lecanemab. Dort heißt es "Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Krankheit und Möglichkeiten zur zeitnahen Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) haben (1)." Dabei beschreibt die Fachinformation nicht nur die allgemeine Notwendigkeit der Überwachung mittels MRT, sondern gibt auch konkrete Zeitpunkte relativ zur Infusion vor: "Im Allgemeinen sollte die MRT innerhalb ungefähr einer Woche vor der terminierten Lecanemab-Infusion	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Bei den im Beschluss dargestellten 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 A25-1341 zu Donanemab auf Grundlage der im Nutzenbewertungsdossier zu Donanemab vorgelegten Angaben herangezogen. Diese beruhen u.a. auf einer Prävalenzschätzung auf Basis einer

¹ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1278/#nutzenbewertung>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	angesetzt werden und vor Gabe der Infusion befundet werden (1)“. Die Versorgung mittels Gedächtnisambulanzen und Klinken, die diesen Bedarf abdecken können, ist in Deutschland nicht flächendeckend gegeben. Daher ist, bis zur Aufhebung des Kontrolluntersuchungen mittels MRT, von einer beschränkten Zielpopulation auszugehen. Dieser Aspekt wird auch durch die vom G-BA geplante Verordnungseinschränkung für Lecanemab gestützt, in welcher vorgesehen wird, dass die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Lecanemab nur durch Fachärztinnen und -ärzte für Neurologie oder Fachärztinnen und -ärzte für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen darf, die Erfahrung in der Alzheimer-Behandlung und Möglichkeiten zu einer zeitnahen Magnetresonanztomografie(MRT)-Diagnostik haben (4). Unter der Voraussetzung, dass künftige Studien das Sicherheitsrisiko von ARIA für homozygote APOE e4-Träger nicht bestätigen können, könnte die Zielpopulation mittelfristig jedoch ansteigen.	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.

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 geeigneteren Schätzung der Demenz-Prävalenz. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass bei Berücksichtigung von Kontraindikationen, z.B. eine Behandlung mit Antikoagulanzen, 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.

Literaturverzeichnis

1. Eisai GmbH. Fachinformation LEQEMBI® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 09/2025). 2025 [Abgerufen am: 15.12.2025] Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025319/leqembi-r-100-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025. 2025 [Abgerufen am: 15.12.2025] Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.
3. UCB S.A. UCB - Pipeline. 2025 [Abgerufen am: 15.12.2025] Verfügbar unter: <https://www.ucb.com/innovation/pipeline>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Fachnews Arzneimittel - Lecanemab bei früherer Alzheimer-Krankheit: G-BA beschränkt bei Einleitung und Überwachung der Therapie den Verordnungskreis. 2025 [Abgerufen am: 15.12.2025] Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/service/fachnews/223/>.

5.4 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	05.12.2025
Stellungnahme zu	Lecanemab / Leqembi®
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet. Allgemeine Anmerkungen Als örtlicher Zulassungsinhaber des Wirkstoffes Donanemab (Kisunla®), der kürzlich zur Behandlung der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit in der EU zugelassen wurde, nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) Stellung zur Nutzenbewertung gem. 5. Kapitel § 19 Nr. 1 VerfO, publiziert am 01. Dezember 2025 im IQWiG -Bericht Nr. 2139 [1]. Bewertet wurde der Zusatznutzen von Lecanemab bei erwachsenen Patienten mit leichter kognitiver Störung (MCI) oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind. Die Bewertung des IQWiG erfolgte auf Basis der randomisierten, doppelblinden Studie CLARITY AD, in der Lecanemab mit Placebo verglichen wurde. Die Bewertung basierte auf Seiten des IQWiG als patientenrelevant erachteten Endpunkten und berücksichtigte die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (beobachtendes Abwarten bzw. Acetylcholinesterase-Inhibitoren). Für beide untersuchten Populationen (MCI und leichte Alzheimer-Demenz) zeigte sich laut IQWiG-Bericht kein statistisch signifikanter Vorteil von Lecanemab gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie in den vom IQWiG herangezogenen Wirksamkeitsendpunkten [1].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Differenzierung zwischen MCI-AD versus leichter AD-Demenz und Bedeutung für die Versorgungssituation in Deutschland</i> Wie zuvor beschrieben, bewertet das IQWiG getrennt die beiden Teilpopulationen MCI und leichte Demenz entsprechend der Vorgaben des G-BA, da sich zugelassene Therapieoptionen und Leitlinienempfehlungen für diese Populationen unterscheiden. Die geringere Power, die sich aus der Aufteilung der Studienpopulation ergibt, wird in Kauf genommen, um die Unterschiede in Zulassung und Leitlinienempfehlungen korrekt abzubilden. Der örtliche Zulassungsinhaber von Lecanemab argumentiert hingegen für eine Betrachtung der Gesamtpopulation, da die Alzheimer-Krankheit als Kontinuum betrachtet wird, in der Versorgungspraxis die Abgrenzung zwischen MCI und Demenz oft unscharf ist und Acetylcholinesterase-Inhibitoren auch off-label bei der MCI eingesetzt würden [2]. Lilly befürwortet eine Nutzenbewertung, die die Unschärfe in der Stadieneinteilung und das neue Verständnis der Alzheimer-Erkrankung als Kontinuum angemessen berücksichtigt. Es existieren keine international etablierten, spezifischen Kriterien für eine trennscharfe diagnostische Abgrenzung der MCI-AD von der leichten AD-Demenz. Vielmehr sind die Übergänge zwischen den Krankheitsstadien fließend, die Krankheit verläuft auf einem klinischen Kontinuum [3]. Die ergänzende Betrachtung der gesamten Zielpopulation ist im spezifischen Anwendungsgebiet der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit daher wichtig, um den bestehenden Unschärfen bei der Abgrenzung der Stadien angemessen Rechnung zu tragen.	Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen 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 vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch im IQWiG-Bericht wird hervorgehoben, dass die Abgrenzung von MCI versus leichter Demenz im Versorgungsalltag nur schwer objektivierbar ist und sowohl von patientenindividuellen Faktoren als auch vom beurteilenden Arzt bzw. Ärztin abhängt und nicht durch ein einzelnes Instrument vorgenommen werden kann [1].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.62/63	CDR zur Messung des Krankheitsprogress Im IQWiG-Bericht wird infrage gestellt, ob der CDR-GS zur Bewertung der Krankheitsprogression herangezogen werden kann, da die Diagnose MCI versus leichte Alzheimer-Demenz komplexer sei und derzeit nicht über ein einzelnes Instrument abgebildet werden könne. <u>Position von Lilly:</u> Die alleinige Verwendung eines Messinstruments, einschließlich des CDR, ist nicht zur Abgrenzung einer MCI-AD von der leichten AD-Demenz im Sinne einer Diagnosestellung geeignet, wie zutreffend auch im IQWiG-Bericht bemerkt. Bei bereits gestellter Diagnose ist die Verwendung des CDR-GS zur Verlaufsbeobachtung und zum objektiven Nachweis eines Krankheitsfortschritts jedoch sachgerecht: Auch wenn der CDR nicht alle diagnostischen Facetten abdeckt, misst er sensitiv und objektivierbar Veränderungen in patientenrelevanten Schlüssel-domänen der Alzheimer-Krankheit, (d.h. der Kognition und Alltagsaktivitäten), die im Krankheitsverlauf auftreten. Jegliche	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu beiden CDR-Gesamtscores (CDR-Global Score [CDR-GS] und -Sum of Boxes [CDR-SB]) 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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Änderung im CDR-GS entspricht einer Veränderung um mind. 3 Punkte im CDR-SB (also >15%) und ist von hoher Patientenrelevanz [4].	
I.59	Zuordnung der Endpunkte zur Kognition und Alltagsaktivitäten zur Zielgröße der Lebensqualität Im IQWiG-Bericht werden Instrumente und Endpunkte zur Erhebung der Kognition und Alltagsaktivitäten der Zielgröße der Morbidität zugeordnet. <u>Position von Lilly:</u> Endpunkte zu kognitiven Fähigkeiten und Aktivitäten des alltäglichen Lebens sind nach Auffassung von Lilly der Zielgröße der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuzuordnen. Dieses Vorgehen steht im Einklang mit vorangegangenen Verfahren in der frühen Nutzenbewertung, in denen Endpunkt-spezifische Domänen der Kognition und Alltagskompetenz der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet wurden (siehe z. B. [5].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch im Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 10.11.2021 (Beratungsanforderung 2021-B-301) wies der G-BA darauf hin, dass die Domänen des CDR, welcher Kognition und Funktion misst, augenscheinlich sowohl Morbiditäts- als auch Lebensqualitätsaspekte abdecken [6].	
I.64 ff.	Validität des ADCS-MCI-ADL Im IQWiG-Bericht wird das verwendete Instrument zur Erhebung von Alltagsaktivitäten, die sog. ADCS-MCI-ADL Skala, nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, u.a. aus dem Grund, weil der ADCS-MCI-ADL ausschließlich durch Fremdeinschätzung erhoben wurde, obwohl davon auszugehen sei, dass Patienten mit MCI oder leichter Demenz überwiegend noch in der Lage sind, Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens selbst zu beurteilen. <u>Position von Lilly:</u> Patienten in der frühen Phase der Alzheimer-Krankheit neigen dazu, ihre Defizite zu unterschätzen oder nicht wahrzunehmen. Selbstberichte sind daher oft unzuverlässig. Angehörige erkennen subtile Veränderungen im Alltag – etwa Probleme bei komplexen Aufgaben, Orientierung oder sozialem Verhalten – deutlich früher	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	als die Betroffenen selbst. Diese Fremdeinschätzung ermöglicht eine präzisere Einschätzung [7, 8]. Daher ist die Durchführung einer Fremdeinschätzung in Studien bei Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit sachgerecht.	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.
S. II.25	Bestimmung der Größe der Zielpopulation Im IQWiG-Bericht wird die vom pU hergeleitete Gesamtbehandlungsprävalenz als unsicher bewertet, da die zugrunde gelegte Demenz-Prävalenz vermutlich zu einer Unterschätzung führt. Zudem wurde gemäß IQWiG nicht berücksichtigt, dass eine relevante Patientengruppe aufgrund einer	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	laufenden Antikoagulantien-Therapie von einer Behandlung mit Lecanemab ausgeschlossen ist. Lilly erachtet den prävalenzorientierten Ansatz zur Herleitung der Patientenzahlen als adäquat, wie auch in anderen AMNOG-Verfahren in der Vergangenheit umgesetzt. Eine Berücksichtigung der Patienten, welche die sogenannten Appropriate Use Kriterien erfüllen, ist dabei für die Ermittlung der Patientenzahl angezeigt. Ein Bevölkerungsprävalenzansatz zur Herleitung der Patientenzahlen ist unter aktuellen Bedingungen einer klar definierten Anwendergruppe, eingeschränkten Diagnose und Behandlungskapazitäten nicht zielführend.	Die hierdurch resultierenden Angaben stellen die bis dato beste Annäherung an die GKV-Zielpopulation dar, insbesondere aufgrund der im Vergleich zum Verfahren von Lecanemab geeigneteren Schätzung der Demenz-Prävalenz. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass bei Berücksichtigung von Kontraindikationen, z.B. eine Behandlung mit Antikoagulanzen, 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.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen *Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte – Nr. 2139*. 2025.
2. Eisai GmbH *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lecanemab (LEQEMBI®)*. 2025.
3. Porsteinsson, A.P., et al., *Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021*. J Prev Alzheimers Dis, 2021. **8**(3): p. 371-386.
4. O'Bryant, S.E., 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): p. 1091-5.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss *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) Elacestrant (Mammakarzinom, ER+, HER2-, mit ESR1-Mutation, nach mindestens 1 Vortherapie)*. 2024.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Niederschrift (finale Fassung} zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-301*. 2021.
7. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, e.V. und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. *S3-Leitlinie Demenzen – AWMF-Rg. Nr. 038-013*. 2025.
8. Loewenstein, D.A., et al., *Caregivers' Judgments of the Functional Abilities of the Alzheimer's Disease Patient: A Comparison of Proxy Reports and Objective Measures*. The Journals of Gerontology: Series B, 2001. **56**(2): p. P78-P84.

5.5 Stellungnahme der Life Molecular Imaging GmbH

Datum	17. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Lecanemab/Leqembi
Stellungnahme von	Life Molecular Imaging GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.12.2025 wurde für Lecanemab (Leqembi) die Dossierbewertung durch das IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 2139) veröffentlicht. Die Zulassung erstreckt sich auf folgende Anwendungsgebiete: 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 (siehe Abschnitt 4.4) (EISAI, 2025). Die Firma Life Molecular Imaging GmbH ist der Zulassungsinhaber des Amyloid-Tracers Neuraceq (Florbetaben (18F)). Neuraceq ist ein radioaktives Arzneimittel für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Darstellung der Dichte neuritischer β-Amyloid-Plaques im Gehirn erwachsener Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung, die auf Alzheimer-Krankheit (AK) oder andere Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen untersucht werden (Life Molecular Imaging, 2025). In der Zulassungstudie Clarity AD für Leqembi musste ein positiver Biomarkernachweis für eine Amyloid-Pathologie im Gehirn nachgewiesen werden. Dieser konnte entweder durch eine Amyloid-PET-Untersuchung oder eine Liquor-Bestimmung von $A\beta_{1-42}$ erfolgen. Neuraceq mit dem Wirkstoff Florbetaben wurde als einer von 3	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
möglichen Amyloid-PET Radiotracer für die PET-Untersuchung verwendet (van Dyck et al., 2023). Somit ist Life Molecular Imaging GmbH von der Bewertung von Leqembi betroffen und beteiligt sich am Stellungnahmeverfahren.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.35, I47, Tabelle 6	Anmerkung: In diesen Abschnitten wird von PET mittels Kontrastmittel gesprochen. Bei einer PET-Untersuchungen kommen jedoch keine Kontrastmittel (z.B. jodhaltige oder gadoliniumhaltige Mittel) zum Einsatz, sondern spezifische Amyloid-Tracer. Diese Tracer sind radioaktiv-markierte Liganden, die aggregierte Amyloid-Plaques selektiv binden (Clark et al., 2011; Curtis et al., 2015; Sabri et al., 2015). In der Clarity AD Studie konnte einer der 3 Amyloid-Tracer 18F-Florbetaben, 18F-Flutemetamol oder 18F-Florbetapir für den Nachweis der Aβ- Pathologie mittels PET verwendet werden (van Dyck et al., 2023). Vorgeschlagene Änderung: Der Wortlaut PET mittels Kontrastmittel sollte nicht verwendet werden, sondern durch „Amyloid-PET mittels einem Amyloid-Tracer“ ersetzt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.46- I.47	Anmerkung zum Abschnitt I 3.2.3.2 Unsicherheiten hinsichtlich der Population: Biomarkernachweis zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit beschränkt auf Amyloid β In diesem Abschnitt wird die Bestimmung der Biomarker zur Amyloid- und Tau-Pathologie zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit im Versorgungsalltag diskutiert. Des Weiteren wird erklärt, dass es Unsicherheiten gibt, inwiefern die Bestimmung der Biomarker zur Amyloid- und Tau-Pathologie zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit im Versorgungsalltag regelhaft durchgeführt wird. Eine Durchführung der auf Amyloid fokussierten Diagnostik hat, der S3 Leitlinie entsprechend, Relevanz, „[...] wenn sie für die Therapieentscheidung notwendig ist [...]“. Es wird ferner erläutert, dass die ENABLE Studie, die den Nutzen von Amyloid-PET im deutschen Versorgungsalltag bei Alzheimer-Demenz untersucht, noch nicht abgeschlossen ist. Faktoren wie die fehlende Erstattung der PET-Untersuchung und die Beschränkung auf die Erprobungsrichtlinie sind weitere Aspekte, die eine Auswirkungen auf die regelhafte Versorgung haben und hier nicht berücksichtigt werden. Entsprechend kann aus der aktuellen Nutzung im Versorgungsalltag nicht auf fehlende	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	medizinische Relevanz für die Diagnostik der Alzheimer-Diagnostik geschlossen werden. Zusätzlich anzumerken ist, dass die Untersuchung der Amyloid-Pathologie mittels Liquoruntersuchung sinnvoll durch das Amyloid-PET ergänzt wird, für Patienten, die nicht für das invasive Verfahren qualifizieren. Zu berücksichtigen ist hierbei auch, dass das Amyloid-PET, ob der fehlenden Invasivität, sicher ambulant durchgeführt werden kann. Vorgeschlagene Änderung: In den S3-Leitlinien sind sowohl Amyloid-PET als auch Liquordiagnostik als Methode für den Nachweis der Aβ-Pathologie als gleichwertig beschrieben (DGN e.V. & DGPPN e.V., 2025). Gemäß der Leitlinien-Empfehlung zur daran geknüpften Therapieentscheidung und der damals noch fehlenden kausalen Therapieansätze, ist eine fehlende vollständige diagnostische Absicherung zur Amyloid-Pathologie in der deutschen Versorgungsalltag logisch, sollte aber nicht das diagnostische Vorgehen bei nun erweiterten Therapieoptionen, bzw. Population der Studie in Frage stellen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.66	Anmerkung: <i>Biomarker-assoziierte Endpunkte nicht patientenrelevant</i> Die Biomarker-assoziierten Endpunkte werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da keine Surrogatvalidierung mit Biomarker-assoziiertem Endpunkt als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vorliegt. Wir möchten jedoch hervorheben, dass der Nachweis der Aβ-Pathologie zwingend notwendig für die Therapieeinstellung von Lecanemab ist (EISAI, 2025). Dies kann nur durch eine Liquordiagnostik oder PET-Untersuchung erfolgen. Des Weiteren ist die Plaque-Reduktion ein primärer mechanistischer Wirkungsnachweis der Therapie, die nur durch die Amyloid-PET Untersuchung gezeigt werden kann (van Dyck et al., 2023). Vorgeschlagene Änderungen: Auch wenn für die Nutzenbewertung keine Biomarker-assoziierten Endpunkte berücksichtigt werden können, sollte bedacht werden, dass die Messung der Amyloid-Reduktion mittels Amyloid-PET, der primäre mechanistische Wirkungsnachweis der Therapie ist.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten II-29- 31; Abschnitt II.2.4	Anmerkung: Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen In diesen Abschnitten werden die Kosten für den Nachweis einer Aβ-Pathologie diskutiert. Der Nachweis der Aβ-Pathologie ist entsprechend der Fachinformation verpflichtend, um Patienten auf Lecanemab einzustellen. Es wird richtig beschrieben, dass die Bestimmung der Aβ-Pathologie zum aktuellen Zeitpunkt nur mittels Liquor-Untersuchung nach Lumbalpunktion oder durch eine Amyloid-PET-Untersuchung durchgeführt werden kann. In der Regelversorgung sind zum derzeitigen Stand nur die Kosten einer Liquor-Untersuchung abgedeckt (EBM-Ziffern 02342 (Liquoruntersuchung nach Lumbalfunktion) und 32416 (quantitative Bestimmung im Liquor mittels Immunoassay)). 1.) Vergleichbarkeit der Amyloid-PET und Liquor-Untersuchung zum Nachweis der Amyloid β-Pathologie Beide Verfahren werden in den S3-Leitlinien Demenzen für den geeigneten Nachweis der Amyloid-β-Pathologie beschrieben (DGN e.V. & DGPPN e.V., 2025). Beide Verfahren untersuchen jedoch unterschiedliche Aspekte der Pathologie. Bei der Amyloid-PET-Untersuchung kann eine Quantifizierung der Aβ-Pathologie durchgeführt werden und ermöglicht so einen direkten und regionalen Nachweis, wobei die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Liquordiagnostik die Amyloid-Pathologie indirekt nachweist (Drzezga & Barthel, 2025) . Darüber hinaus unterscheiden sich die beiden Methoden deutlich in ihrer praktischen Durchführung. Bis zu 20 % der Patient:innen kommen aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine Lumbalpunktion infrage, oder die Liquordiagnostik liefert ein inkonklusives Ergebnis, das letztlich eine PET-Untersuchung erforderlich macht (Brendel et al., 2024). Zu den klinischen Kontraindikationen zählen unter anderem Wirbelsäulenanomalien. Studien konnten zeigen, dass bei 8,3% (Ceccaldi et al., 2018) bzw 1.5% (Blazel et al., 2020) der untersuchten Personen aufgrund von Wirbelsäulenanomalien keine Lumbalpunktion durchgeführt werden konnten. Auch der Patientenwille beeinflusst die Durchführbarkeit maßgeblich. In unterschiedlichen Studien wurde gezeigt, dass ca. 25% der Teilnehmer eine Lumbalpunktion grundsätzlich ablehnen (Moulder et al., 2017; Stafford, Jakob, Gur, Corcoran, & Bearden, 2023; Tsvetkova et al., 2017) und von den Personen, die bereits eine Lumbalpunktion bekommen haben, 45% eine weitere Lumbalpunktion ablehnen (Blazel et al., 2020). In einer Studienkohorte von Alzheimer-Patient:innen traten zudem bei 14–16 % der Teilnehmenden inkonklusive oder grenzwertige Befunde nach einer Liquorpunktion auf (Brendel et al., 2024). Außerdem empfiehlt die S3-Leitlinie Demenzen spezifisch die PET-	

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Untersuchung, sollte die Liquordiagnostik unklar sein („wenn die Ursache einer Demenz oder leichten kognitiven Störung nach Ausschluss reversibler Ursachen und nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und ggf. Liquorbiomarkern unklar ist und durch die Differenzialdiagnostik ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist, zur Erkennung oder zum Ausschluss einer Alzheimer-Pathologie eine Amyloid-PET-Untersuchung durchzuführen.“ (Empfehlung stark, A)) (DGN e.V. & DGPPN e.V., 2025). Vorgeschlagene Änderung: Sowohl die Liquordiagnostik als auch die Amyloid-PET-Untersuchung sind als Verfahren für den Nachweis der Aβ-Pathologie laut S3 Richtlinie anerkannt. Die Liquordiagnostik ist in der Regelversorgung zwar berücksichtigt, allerdings kann diese bei bis zu 20% der Patienten nicht durchgeführt werden. Da der Nachweis der Aβ-Pathologie aber zwingend erforderlich für den Therapiestart mit Lecanemab ist, sollte die PET-Untersuchung ebenfalls in die Regelversorgung berücksichtigt werden, um allen Patienten, die für die Behandlung mit Lecanemab in Frage kommen, eine adäquate Diagnostik je nach Bedarf und Verfügbarkeit zu ermöglichen.	

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2.) Abrechnung der Amyloid-PET-Untersuchung nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie möglich Eine Abrechnung der Amyloid-PET Untersuchung kann nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie erfolgen, wobei nicht nur die EBM-Ziffer 61070 (Pauschale für die Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) anfällt, sondern auch EBM-Ziffern 61072 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer diagnostischen CT (Amyloid-PET/CT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET), 61073 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer MRT (Amyloid-PET/MRT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) und/oder 61074 (Visite im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) Anwendung finden können. Es wird zu Recht darauf hingewiesen, dass für die Bestimmung der Aβ-Pathologie mittels Amyloid-PET zu berücksichtigen ist, dass diese derzeit nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie (d.h. im Rahmen der ENABLE-Studie) für die teilnehmenden Studienzentren und nur bei Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz unklarer Ätiologie abrechenbar ist (Teipel et al., 2023). Die ENABLE-Studie hat das Ziel zu untersuchen, ob eine zusätzliche Amyloid-PET-Untersuchung zur Klärung der Demenzursache	

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beiträgt und somit das diagnostische und therapeutische Management verbessert (Teipel et al., 2023). Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte Studie, in der bei 50% der eingeschlossenen Patienten eine Amyloid-PET mit darauf basierendem, leitliniengerechtem Management erfolgt, während bei den anderen 50% der eingeschlossenen Patienten keine Amyloid-PET durchgeführt wird und diese Patienten ohne Amyloid-PET-Diagnostik leitliniengerechtes Management erfahren. Es kann in diesem Fall keineswegs von einer für GKV-Patienten allgemeinen Verfügbarkeit von Amyloid-PET gesprochen werden, da sowohl eine freiwillige Bereitschaft der Patienten zu einer Teilnahme an einer prospektiven, placebo-kontrollierten Studie vorliegen muss als auch bei 50 % der eingeschlossenen Studienpatienten gar keine Amyloid-PET Untersuchung vorgesehen ist. Ferner ist die Gruppe von Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund einer möglichen Alzheimer-Erkrankung, die für eine Lecanemab-Therapie in Frage kommen, gar nicht in der Zielstudienpopulation von ENABLE vorgesehen. Des Weiteren ist festzuhalten, dass Patienten nur an einem der teilnehmenden Studienzentren an der ENABLE-Studie medizinisch betreut und einer Amyloid-PET Untersuchung zugeführt werden können, welches aufgrund der örtlichen Verteilung der	

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienzentren auch nicht für alle Patienten, die einer Lecanemab-Therapie zugeführt werden können, möglich ist. Vorgeschlagene Änderung: Die Amyloid-PET Untersuchung sollte - zusätzlich zum Nachweis der Amyloid β-Pathologie mittels Liquorpunktion - in die Regelversorgung berücksichtigt werden, um allen Patienten, die für die Behandlung mit Lecanemab in Frage kommen, Zugang zu beiden möglichen diagnostischen Verfahren zum Nachweis einer Amyloid β-Pathologie zu ermöglichen.	
Seite II.30- II.31	Anmerkung: In den Abschnitten II 2.4 und II 2.5 werden die Kosten einer Aβ-Pathologie mittels Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie diskutiert. Die EMB-Ziffern 61070, 61072, 61073 und 61074 werden hier in dem Zusammenhang genannt. Es ist zu erwähnen, dass Tracer-und Transportkosten nicht Bestandteil dieser EBM-Ziffern sind und gemäß 60.1.2.2 EBM zusätzlich berechnungsfähig sind und entsprechend mit aufgenommen werden sollten. Die EBM Ziffer 61071 (Kostenpauschale für den Sprechstundenbedarf im Zusammenhang mit der Durchführung der Leistungen aus Abschnitt 61.5.2) wurde nicht erwähnt und sollte der Vollständigkeit halber aufgenommen werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Gesamtkosten der PET-Untersuchung im Verhältnis zu den Jahrestherapiekosten von Lecanemab sind niedrig einzuschätzen, und dazu ein wichtiger Bestandteil für die richtige Anwendung von Lecanemab. Vorgeschlagene Änderung: Die Kosten für den eingesetzten Tracer sowie die im Zusammenhang mit der Beschaffung des Tracers anfallenden Transportkosten sind nicht Bestandteil der Leistungen. Diese sind gemäß 60.1.2.2 zusätzlich berechnungsfähig.	

Literaturverzeichnis

1. Blazel, M. M., Lazar, K. K., Van Hulle, C. A., Ma, Y., Cole, A., Spalitta, A., . . . Carlsson, C. M. (2020). Factors Associated with Lumbar Puncture Participation in Alzheimer's Disease Research. *J Alzheimers Dis*, 77(4), 1559-1567. doi:10.3233/jad-200394
2. Brendel, M., Parvizi, T., Gnörich, J., Topfstedt, C. E., Buerger, K., Janowitz, D., . . . Höglinger, G. U. (2024). Aß status assessment in a hypothetical scenario prior to treatment with disease-modifying therapies: Evidence from 10-year real-world experience at university memory clinics. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 16(4), e70031. doi:<https://doi.org/10.1002/dad2.70031>
3. Ceccaldi, M., Jonveaux, T., Verger, A., Krolak-Salmon, P., Houzard, C., Godefroy, O., . . . Guedj, E. (2018). Added value of (18)F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimers Dement*, 14(3), 293-305. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.009
4. Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A., . . . Skovronsky, D. M. (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *Jama*, 305(3), 275-283. doi:10.1001/jama.2010.2008
5. Curtis, C., Gamez, J. E., Singh, U., Sadowsky, C. H., Villena, T., Sabbagh, M. N., . . . Salloway, S. (2015). Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. *JAMA neurology*, 72(3), 287-294. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4144
6. DGN e.V., & DGPPN e.V. (2025). S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.2, 17.07.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>, Zugriff am 26.11.2025.
7. Drzezga, A., & Barthel, H. (2025). Imaging and Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease: Complementation Rather Than Competition. *Journal of Nuclear Medicine*, 66(Supplement 2), S32-S44. doi:10.2967/jnumed.125.270152
8. EISAI. (2025). Leqembi : EPAR - Product information (German). Retrieved from <http://ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>
9. Life Molecular Imaging. (2025). Neuraceq : EPAR - Product Information (Deutsch). Retrieved from https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/neuraceq-epar-product-information_de.pdf
10. Moulder, K. L., Besser, L. M., Beekly, D., Blennow, K., Kukull, W., & Morris, J. C. (2017). Factors Influencing Successful Lumbar Puncture in Alzheimer Research. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 31(4), 287-294. doi:10.1097/wad.0000000000000209
11. Sabri, O., Sabbagh, M. N., Seibyl, J., Barthel, H., Akatsu, H., Ouchi, Y., . . . Florbetaben Phase 3 Study, G. (2015). Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*, 11(8), 964-974. doi:10.1016/j.jalz.2015.02.004
12. Stafford, E., Jakob, S., Gur, R. E., Corcoran, C. M., & Bearden, C. E. (2023). Securing direct stakeholder feedback to inform clinical research in serious mental illness: Results of a patient and family perspectives survey. *Psychiatry Research*, 330, 115574. doi:<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115574>
13. Teipel, S. J., Spottke, A., Boecker, H., Daamen, M., Graf, E., Sahlmann, J., . . . Krause, B. J. (2023). Patient-related benefits of amyloid PET imaging in dementia: Rationale and design of the German randomized coverage with evidence development study ENABLE. *Alzheimers Dement (N Y)*, 9(3), e12383. doi:10.1002/trc2.12383

14. Tsvetkova, D. Z., Bergquist, S. H., Parker, M. W., Jarrett, T. L., Howell, J. C., Watts, K. D., . . . Hu, W. T. (2017). Fear and Uncertainty Do Not Influence Reported Willingness to Undergo Lumbar Punctures in a U.S. Multi-Cultural Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience, Volume 9 - 2017*. doi:10.3389/fnagi.2017.00022
15. van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., . . . Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 388(1), 9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948

5.6 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	18. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Lecanemab (LEQEMBI®) Therapeutisches Gebiet: Alzheimer-Krankheit (Krankheiten des Nervensystems) Vorgangsnummer: 2025-09-01-D-1054
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD Sharp & Dohme GmbH entwickelt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation Alzheimer-Krankheit, und nimmt im Verfahren zu Lecanemab wie folgt Stellung. Am 01. Dezember 2025 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Lecanemab des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1]. Lecanemab 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 [2].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Im Abschnitt „Abweichende zVT und Fragestellung des pU – Bewertung der Argumentation des pU“ führt das IQWiG aus, weshalb die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) durch das pharmazeutische Unternehmen (pU) nicht korrekt umgesetzt worden sei. Aus Sicht von MSD bleibt dabei jedoch eine zentrale Differenzierung unberücksichtigt: Lecanemab ist eine Therapie, die auf zugrundeliegende pathologische Prozesse der Alzheimer-Krankheit abzielt und das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen soll [2]. Lecanemab ist ein monoklonaler	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein. Abzustellen ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Auf Basis der verfügbaren Evidenz wird

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Antikörper zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit. Demgegenüber sind Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) rein symptomatische Behandlungen, ohne direkten Einfluss auf den Progress des Krankheitsverlaufs [3-6]. Lecanemab unterscheidet sich damit von den bisher verfügbaren Antidementiva dahingehend, dass die Therapie auf zugrundeliegende Krankheitsprozesse abzielt und keine reine symptomatische Behandlung anstrebt [2]. [3-6] Vor diesem Hintergrund ist es methodisch sachgerecht, AChEI als krankheitsverlaufs begleitende Hintergrundtherapie zu führen. Vor der Verfügbarkeit von Lecanemab als Therapie im AWG der frühen Alzheimer-Krankheit stand bisher nur beobachtendes Abwarten als Therapieoption der Alzheimer-Krankheit zur Verfügung. MSD teilt daher die Auffassung, dass der pU durch die Berücksichtigung von dem Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien, wenn dies vom Arzt und dem Patienten als angemessen erachtet wird, und der Operationalisierung über Placebo, die zVT sachgerecht umgesetzt hat und damit die deutsche Versorgungsrealität sachgerecht abdeckt.	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. 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. Zur Behandlung der leichten kognitiven Störung aufgrund einer Alzheimer-Krankheit hingegen lassen sich auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlungen zu einer pharmakologischen Therapie ableiten. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der Empfehlungen für nicht-medikamentöse Maßnahmen wird Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, bestimmt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025). Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Projekt: A25-111 IQWiG-Berichte – Nr. 2139 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9111/2025-12_01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lecanemab_D-1054.pdf.
2. Eisai GmbH (2025). Fachinformation LEQEMBI® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Stand: Februar 2025. [Zugriff: 29.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025319/legembi-r-100-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
3. Eisai GmbH (2022). Fachinformation Aricept® 5mg/10mg Stand: Dezember 2022. [Zugriff: 27.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/001940/aricept-r-5-mg-10-mg>.
4. Lundbeck GmbH (2021). Fachinformation Ebixa® 10 mg/20 mg Filmtabletten Stand: Februar 2021. [Zugriff: 27.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/007003/ebixa-r-10-mg-20-mg-filmtabletten>.
5. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH (2021). Fachinformation Galantamin-neuraxpharm® Stand: Februar 2021. [Zugriff: 27.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023734/galantamin-neuraxpharm-8-mg-16-mg-24-mg-hartkapseln-retardiert>.
6. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH (2025). Fachinformation Rivastigmin-neuraxpharm® Hartkapseln Stand: Februar 2025. [Zugriff: 27.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021406/rivastigmin-neuraxpharm-r-1-5-mg-3-mg-4-5-mg-6-mg-hartkapseln>.

5.7 Stellungnahme der GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Datum	<< 18.12.2025 >>
Stellungnahme zu	<< Lecanemab/Leqembi >>
Stellungnahme von	<< GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG bedankt sich für die Möglichkeit zur Stellungnahme im Rahmen des vorliegenden Beratungsverfahrens. Als weltweit tätiger Hersteller und Vertreiber von diagnostischen Bildgebungslösungen, insbesondere eines Amyloid-PET-Tracers sowie bildgebenden Systemen u.a. im Bereich der PET- und MRT-Technologie, unterstützt GE HealthCare ausdrücklich eine evidenzbasierte, qualitätsgesicherte und patientenorientierte Weiterentwicklung der Versorgung im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen. Gegenstand dieser Stellungnahme sind ausschließlich diagnostische Verfahren zum Nachweis einer Amyloid-Pathologie. Die Stellungnahme enthält keine Bewertung der Wirksamkeit, des Zusatznutzens oder der Wirtschaftlichkeit der Behandlung mit Lecanemab. Gemäß der Fachinformation zu Lecanemab ist der Nachweis einer Amyloid-Pathologie zwingende Voraussetzung für den Therapiebeginn. Dieser Nachweis hat vor Einleitung der Therapie zu erfolgen und kann gemäß Fachinformation (5.1. Zulassungsstudien) mittels Amyloid-PET oder durch Liquoruntersuchung erbracht werden. Die Feststellung des Vorliegens einer Amyloid-Pathologie stellt damit eine notwendige Voraussetzung für die indikationsgerechte Anwendung des Arzneimittels dar. Die Amyloid-PET ist ein wissenschaftlich anerkanntes, validiertes und standardisiertes Verfahren zum in-vivo-Nachweis von Amyloid-Plaques im Gehirn. Sie ermöglicht eine objektive, reproduzierbare Diagnostik und erfüllt die Anforderungen an qualitätsgesicherte Patientinnen- und Patientenselektion. Ihre Anwendung ist insbesondere in den Fällen von	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bedeutung, in denen eine Liquoruntersuchung kontraindiziert ist, scheitert oder inkonklusive Ergebnisse liefert. Die Berücksichtigung der Amyloid-PET ergibt sich unmittelbar aus den Vorgaben zur Anwendung des Arzneimittels und ist systematisch von der Bewertung des therapeutischen Nutzens zu unterscheiden. Da die klinischen Studien der Alzheimertherapie mit Lecanemab [1] die Liquoruntersuchung als auch die Amyloid-PET als diagnostische Grundlage genutzt haben, darf die Versorgung nicht hinter diesen Standard zurückfallen. Eine Beschränkung auf die Liquoruntersuchung wäre medizinisch unzureichend und würde die ärztliche Entscheidungsfreiheit einschränken. Aus diesen Gründen ist Amyloid-PET als notwendiges, wirtschaftlich relevantes und klinisch geeignetes Diagnostikum in die GKV-Erstattung aufzunehmen. Die Bedeutung der Amyloid-PET für eine indikationskonforme Patientinnen- und Patientenselektion und für die strukturierte Patientinnen- und Patientenversorgung wird im weiteren Verlauf des Stellungnahmeformulars näher ausgeführt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.33, I.35, I.47	Originaltext Nutzenbewertung: I.33, Tabelle 6 d: „... PET-Bewertung der Aufnahme von Kontrastmitteln im Gehirn...“ I.35, Absatz 2: „... Positronenemissionstomographie (PET) mit Kontrastmitteln“ I.47, Absatz 3: „... Amyloid-Pathologie mittels PET mit Kontrastmitteln“ I.47, Absatz 3: „... Diagnose mittels PET mit Kontrastmitteln“ Stellungnahme mit Begründung: Die Formulierung „PET mit Kontrastmitteln“ ist fachlich missverständlich. In der Amyloid-PET werden keine „Kontrastmittel“ im Sinne jodhaltiger oder gadoliniumhaltiger Mittel verwendet, sondern spezifische Amyloid-Tracer, also radioaktiv markierte Liganden, die selektiv an aggregierte Amyloid-Plaques binden. Vorgeschlagene Änderung: I.33 Tabelle 6d: ... PET-Bewertung der Aufnahme von Radiopharmaka im Gehirn mittels Amyloid-PET	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	I.35, Absatz 2: ...Positronenemissionstomographie (PET) mit einem Radiopharmakon I.47, Absatz 3: ... Amyloid-Pathologie mittels PET mit einem Radopharmakon I.47, Absatz 3: ... Diagnose mittels PET mit einem Radiopharmakon	
Seite I.-46-I.47	Originaltext Nutzenbewertung: I.46, Absatz 4 – I.47 Absatz 1: „Unabhängig davon ist unklar, ob die Bestimmung der Biomarker zur Amyloid- und Tau-Pathologie zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit im Versorgungsalltag auch derzeit bereits regelhaft durchgeführt wird [...] Die Erprobungsstudie ENABLE [...] ist auch bisher noch nicht abgeschlossen.“ Stellungnahme mit Begründung: Die Passage thematisiert eine Unsicherheit hinsichtlich der regelhaften Durchführung biomarkerbasierter Diagnostik im Versorgungsalltag und leitet daraus eine Einschränkung für die Aussagesicherheit ab. Hierzu ist festzuhalten, dass Biomarker, einschließlich Liquor-Untersuchung sowie die Amyloid-PET-Bildgebung im Versorgungsalltag in Deutschland grundsätzlich verfügbar sind und angewendet werden. Der Umfang der Anwendung der Amyloid-PET ist dabei maßgeblich durch	Die Ausführungen werden zur Kenntnis

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bestehende strukturelle und vergütungsrechtliche Faktoren beeinflusst. Insbesondere ist die Kostenerstattung derzeit nur auf die Erprobungsrichtlinie ENABLE beschränkt und nicht regelhaft vorhanden. Das beobachtete Ausmaß der Nutzung im Versorgungsalltag ist daher nicht geeignet, Rückschlüsse auf die diagnostische Eignung, Validität oder grundsätzliche Verfügbarkeit des Verfahrens zuzulassen, sondern bildet vorrangig die bestehende Methodenbewertung und Erstattungslogik ab. Aktuelle Erhebungen zeigen zudem, dass die PET-Nutzung in Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Ländern geringer ist. In der wissenschaftlichen Literatur wird darauf hingewiesen, dass die fehlende, regelhafte Erstattung der Amyloid-PET in Deutschland mit einer im Vergleich weniger breit etablierten Versorgungsstruktur einhergeht, während in anderen Ländern mit weitergehender Integration und Finanzierung der PET eine höhere Nutzung beobachtet wird. Die Unterschiede in der Anwendung sind daher plausibel im Zusammenhang mit unterschiedlichen nationalen Erstattungs- und Implementierungsmodellen zu sehen und nicht als Hinweis auf fehlende Infrastruktur, unzureichende Kapazitäten oder mangelnde fachliche Expertise zu interpretieren [2,3]. Unabhängig hiervon sind die Amyloid-PET und Liquor-Biomarker als komplementär anzusehen und in der aktuellen S3-Leitlinie Demenzen als geeignete Verfahren in Empfehlung 45 und	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Empfehlung 30 mit Empfehlungsgrad A benannt. Die leitlinienbasierte Einordnung erfolgt somit unabhängig vom derzeitigen Umfang der Anwendung im Versorgungsgeschehen [4]. Vorgeschlagene Änderung: Das aktuelle Ausmaß der Nutzung von Amyloid-PET im Versorgungsalltag ist wesentlich durch regulatorische und vergütungsbezogene Rahmenbedingungen bedingt, insbesondere durch das Fehlen einer regelhaften Erstattung außerhalb der Erprobungsrichtlinie ENABLE. Das aktuelle Nutzungsniveau im Versorgungsalltag ist daher nicht geeignet, Rückschlüsse darauf zuzulassen, ob die Bestimmung der Amyloid-PET grundsätzlich regelhaft durchgeführt werden kann. Im europäischen Vergleich ist die PET-Nutzung in Deutschland, einschließlich der Amyloid-PET, geringer als in anderen EU-Mitgliedstaaten. Hinweise aus der wissenschaftlichen Literatur sprechen dafür, dass diese Unterschiede zumindest teilweise im Zusammenhang mit unterschiedlichen nationalen Erstattungs- und Implementierungsmodellen stehen. Hinweise auf eine fehlende Verfügbarkeit, unzureichende Kapazität oder mangelnde fachliche Expertise in Deutschland ergeben sich aus den vorliegenden Daten nicht. Vielmehr zeigen die aktuellen Erhebungen, dass die bestehenden PET-Strukturen, Verfügbarkeit, Kapazität und fachliche Expertise grundsätzlich geeignet sind, eine perspektivisch erhöhte Inanspruchnahme im Zusammenhang mit	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	krankheitsmodifizierenden Anti-Amyloid-Therapien zu adressieren [2,3]. Unabhängig davon sind Amyloid-PET und Liquor-Biomarker in der aktuellen S3-Leitlinie Demenzen als geeignete Verfahren zur Diagnostik der Amyloid-Pathologie verankert [4].	
Seite I.47	Original Nutzenbewertung: I.47, Absatz 3: „Es verbleibt somit eine Unsicherheit inwieweit die Diagnose mittels PET mit Kontrastmitteln oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β dem Vorgehen gemäß Leitlinien entspricht.“ Stellungnahme mit Begründung: Die S3-Leitlinie Demenzen 2025 benennt sowohl Amyloid-PET als auch Liquor-Biomarker (inkl. Tau) als geeignete Verfahren zur Sicherung der Diagnose [4]. Darüber hinaus zeigen Head-to-Head-Studien eine hohe Konsistenz von Amyloid-PET und Liquoruntersuchung mit der neuropathologischen Diagnose [5,6], wobei Amyloid-PET bei Diskrepanzen häufiger mit dem Autopsiebefund übereinstimmt. Amyloid-PET wird international als Goldstandard des <i>in-vivo</i>-Nachweises aggregierter Amyloid-Plaques angesehen [5,7] war auch zentrales Einschlusskriterium für die Anti-Amyloid-Therapie-Zulassungstudien [1]. Wichtiger sekundärer	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkt waren unter anderem die Veränderungen der Centiloid-Scala mittels Amyloid-PET gegenüber Baseline. Alle derzeit kommerziell verfügbaren PET-Tracer für die Amyloid-PET-Bildgebung wurden im Rahmen der Zulassung durch Validierungsstudien geprüft, die eine Korrelation zwischen <i>in-vivo</i>-PET-Befunden und <i>post-mortem</i> neuropathologischen Referenzstandards nachweisen [8–10]. Vor diesem Hintergrund lässt sich aus der aktuellen Leitlinienlage keine Unsicherheit dahingehend ableiten, dass die Anwendung von Amyloid-PET oder Liquor-Untersuchung nicht dem leitliniengerechten Vorgehen entspricht. Vielmehr handelt es sich bei der Liquor-Diagnostik und der Amyloid-PET Diagnostik um zwei etablierte und leitlinienkonforme Methoden, die beide dem Nachweis einer Amyloid-Pathologie dienen und bzgl. ihrer Anwendung jeweils spezifische Einsatzmöglichkeiten, Stärken und Limitationen aufweisen. Vorgeschlagene Änderung: Die S3-Leitlinie Demenzen benennt sowohl Amyloid-PET als auch Liquor-Biomarker (einschließlich Tau) als geeignete Verfahren zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit [4]. Amyloid-PET gilt als Goldstandard des <i>in-vivo</i>-Nachweises aggregierter Amyloid-Plaques im Gehirn, während Liquor-Biomarker insbesondere lösliche	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Formen und weitere pathophysiologische Aspekte abbilden [5,7]. Beide Verfahren sind gemäß der Leitlinien für den Nachweis einer Amyloid-Pathologie als geeignet zu betrachten. Vor diesem Hintergrund ist die Verwendung von Amyloid-PET und Liquor-Diagnostik als leitlinienkonform anzusehen.	
Seite II.30- II.32	Originaltext Nutzenbewertung II.30, 2. Absatz: „... oder mittels Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET (EBM-Ziffer: 61070). Neben der vom pU angesetzten EBM-Ziffer 61070 können darüber hinaus auch noch Kosten für weitere Leistungen im Zusammenhang mit der Durchführung einer Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie anfallen (EBM-Ziffern: 61072, 61072, 61074).“ II.31, Kapitel „Zu bewertende Therapie“ II.32, Tabelle 2: Spalte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Stellungnahme mit Begründung: Die aktuelle Darstellung berücksichtigt zwar die EBM-Ziffer 61070 für Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie. Allerdings bleibt unberücksichtigt, dass Tracer- und Transportkosten nicht Bestandteil der ärztlichen Leistung sind. Gemäß EBM Präambel 60.5.1. sind diese Kosten zusätzlich berechnungsfähig und ergeben	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sich aus EBM 60.1.2.2 EBM. Um die tatsächlichen Zusatzkosten der Amyloid-PET realistisch abzubilden, sollten diese Kosten explizit benannt werden. Zugleich sollte hervorgehoben werden, dass der Kosteneinfluss der Amyloid-PET im Verhältnis zu den Jahrestherapiekosten von Lecanemab gering ist, während eine unzureichende Amyloid-Diagnostik zu einer ineffizienten Verwendung der Therapie führen würde. Die Behandlung von Patientinnen und Patienten ohne belastbaren Nachweis zerebraler Amyloid-Pathologie kann in einer risikobehafteten Fehlbehandlung resultieren, die zudem mit erheblichen vermeidbaren Kosten verbunden ist. Umgekehrt kann eine präzise Patientinnen- und Patientenselektion durch zuverlässige Amyloid-Diagnostik bereits in einzelnen Fällen zu bedeutenden Kosteneinsparungen beitragen, indem unnötige Therapien vermieden werden. Vorgeschlagene Änderung: „...mittels Amyloid-PET (im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET). Neben der Durchführung der PET-Diagnostik sind die Kosten für den eingesetzten Amyloid-Tracer sowie ggf. anfallende Transportkosten gemäß EBM 60.5.1. Präambel zusätzlich berechnungsfähig. Sie sind unter EBM 60.1.2.2 als gesondert berechnungsfähige Sachkosten detailliert beschrieben und sollten in gesundheitsökonomischen Betrachtungen berücksichtigt werden.“	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite II.30	Originaltext Nutzenbewertung: II.30, Absatz 2: „Bei der Bestimmung der Aβ-Pathologie mittels Amyloid-PET ist zu berücksichtigen, dass diese derzeit nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie [...] abrechenbar ist [...]“ Stellungnahme mit Begründung: Der Text in der Nutzenbewertung verweist zutreffend darauf, dass die Abrechnung der Amyloid-PET derzeit an die Erprobungsrichtlinie ENABLE gebunden ist. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu differenzieren, inwieweit die Erprobungsrichtlinie ENABLE geeignet ist, Aussagen zur Patientinnen- und Patientenselektion für die Anti-Amyloid-Therapie, wie die hier relevante Lecanemab-Indikation, abzuleiten. Amyloid-PET adressiert in ENABLE eine andere Fragestellung und eine teilweise andere Population als die hier relevante Lecanemab-Indikation [11]. Amyloid-PET steht in der Erprobungsstudie nur	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einem Teil der Studienpopulation zur Verfügung aufgrund randomisierter Zuteilung und dient nicht der spezifischen Patientinnen- und Patientenselektion für eine Anti-Amyloid-Therapie. Vorgeschlagene Änderung/Ergänzung: Eine Abrechnung der Amyloid-PET Untersuchung kann aktuell nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie erfolgen, wobei nicht nur die EBM-Ziffer 61070 (Pauschale für die Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) anfällt, sondern auch EBM-Ziffern 61072 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer diagnostischen CT (Amyloid-PET/CT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET), 61073 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer MRT (Amyloid-PET/MRT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) und/oder 61074 (Visite im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) Anwendung finden können. Die ENABLE-Studie [11] hat jedoch das Ziel zu untersuchen, ob eine zusätzliche Amyloid-PET-Untersuchung zur Klärung der Demenursache beiträgt und somit das diagnostische und therapeutische Management verbessert. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie nur an Patientinnen und Patienten, bei denen die Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann, abgelehnt wird oder zu keinem eindeutigen Ergebnis	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geführt hat [11]. Bei 50% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfolgt eine Amyloid-PET mit darauf basierendem, leitliniengerechtem Management, während bei den anderen 50% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Amyloid-PET durchgeführt wird, und diese Patientinnen und Patienten ohne Amyloid-PET-Diagnostik leitliniengerechtes Management erfahren. Dadurch ist die Studie nicht darauf ausgelegt, Patientinnen und Patienten für eine krankheitsmodifizierende Anti-Amyloid-Therapie zu identifizieren. Es kann in diesem Fall keineswegs von einer für GKV-Patientinnen und Patienten allgemeinen Verfügbarkeit von Amyloid-PET gesprochen werden, da (1) eine freiwillige Bereitschaft der Patientinnen und Patienten zu einer Teilnahme an einer prospektiven, randomisierten kontrollierten Studie vorliegen muss, (2) Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI, die für eine Behandlung mit Lecanemab in Betracht kommen, nicht Bestandteil der Zielpopulation der ENABLE-Studie sind, (3) bei 50 % der eingeschlossenen Studienpatientinnen und -patienten keine Amyloid-PET Untersuchung vorgesehen ist und dieser Gruppe der Zugang zur Therapie verwehrt ist, da das Einschlusskriterium für ENABLE Kontraindikation für	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lumbalpunktion, Ablehnung der Lumbalpunktion oder das Vorliegen eines unklaren Liquorbefunds ist. ENABLE ist daher nicht geeignet, Aussagen zur Patientinnen- und Patientenselektion oder zur regelhaften Verfügbarkeit der Amyloid-PET im Kontext der Lecanemab-Indikation abzuleiten.	
Seite I.45 – I.47	Original Nutzenbewertung: Beschreibung der Studieneinschlusskriterien – Amyloid-Pathologie Stellungnahme mit Begründung: IQWiG beschreibt den Nachweis der Amyloid-Pathologie als wahlweise mittels PET oder Liquordiagnostik. Die tatsächliche Verteilung der verwendeten Verfahren verdeutlicht jedoch, dass die Studienpopulation mehrheitlich PET-definiert war. Dies ist für die Bewertung der Übertragbarkeit der Evidenz auf die GKV-Versorgung wesentlich. Vorgeschlagene Ergänzung zu I.47, Absatz 3: „In der Gesamtpopulation wiesen zu Studienbeginn 86 % der Patientinnen und Patienten ein positives Amyloid-PET (Cut-off Centiloid ≥ 30) auf [1]. Dies unterstreicht, dass die Studienpopulation im Wesentlichen durch Amyloid-PET definiert ist und die Übertragbarkeit des Studienergebnisses auf die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Versorgungspraxis eine adäquate Verfügbarkeit und Kostenerstattung der Amyloid-PET voraussetzt.“	
Seite: I.35	Originaltext Nutzenbewertung I.35, 2. Absatz: „Weiterhin musste ein positiver Biomarkernachweis für eine Amyloid-Pathologie im Gehirn vorliegen. Dieser konnte entweder durch die Bewertung einer Positronenemissionstomografie (PET) mit Kontrastmitteln oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β erfolgen.“ Stellungnahme mit Begründung: Es ist in diesem Zusammenhang folgendes zu erläutern: Aus der Vorgabe, dass für den Patientinnen- und Patienteneinschluss in der Studie ein Amyloid-Nachweis entweder durch die Amyloid-PET oder eine Liquor-Analyse erfolgte, ist nicht abzuleiten, dass die beiden Methoden vollumfänglich redundant/austauschbar einsetzbar und interpretierbar sind. Beide Verfahren erlauben den grundsätzlichen Nachweis einer Amyloid-Pathologie, es bestehen aber mechanistische, medizinisch/diagnostisch und praktisch/methodische Unterschiede die begründen, warum beide	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verfahren zur Verfügung stehen müssen, um im Einzelfall eine geeignete Patientinnen- und Patientenauswahl treffen zu können. Unterschiedliche pathophysiologische Zielstrukturen • Amyloid-PET weist aggregierte Amyloid-Plaques direkt, regional und quantitativ nach – eine therapeutische Hauptzielstruktur von Lecanemab [1,5]. • Liquor-Analysen messen lösliche Amyloid-Vorstufen ($A\beta_{42}$, $A\beta_{42/40}$-Ratio, Tau), die nicht linear mit der Plaquelast korrelieren. → Die beiden Methoden sind daher diagnostisch nicht vollständig austauschbar [7]. Verschiedene Studien haben Unterschiede in der Eignung, Durchführbarkeit und der diagnostischen Aussage der beiden Methoden Amyloid-PET und Liquorbestimmung gezeigt. So kann der invasivere Ansatz der Liquorbestimmungen durch Lumbalpunktion sind bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten kontraindiziert [5,12–15], können technisch scheitern [16–18], führen zu inkonsistenten Ergebnissen [19,20], werden vom Patientinnen- und Patientenwillen begrenzt [16,21–23] und ermöglichen auch keine Therapieerfolgskontrolle.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Detail ergeben sich daher Unterschiede in der Durchführbarkeit und der diagnostischen Aussage: a) Klinische Gegenanzeigen Im Falle der Lumbalpunktion zur Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung sind Nebenwirkungen in nicht geringer Zahl zu erwarten (bis zu >30%; [24]). Zudem sind folgende klinische Gegenanzeigen, die bis zu 20 % der Fälle ausmachen, zu beachten, unter denen die Amyloid-PET gemäß S3-Leitlinie zur Anwendung kommen soll [5,12–15]: • Erhöhter Hirndruck • „Posterior Fossa Mass“ • Arnold-Chiari Fehlbildung • Blutungsneigung • Infektion im Verlauf des Punktionsweges • Wirbelsäulenanomalie (siehe auch b) • Fehlende Einwilligung der Patientinnen und Patienten (siehe auch d) • Schwangerschaft b) Technisches Scheitern Obwohl es keine eindeutige Liste von Wirbelsäulenerkrankungen gibt, die eine Kontraindikation für eine Lumbalpunktion darstellen,	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kann jede medizinische Technik, die das Einführen einer Nadel in den Spinalkanal erfordert, Blutungen und die Bildung eines spinalen Epiduralhämatom verursachen [18]. Eine Studie, mit einer Patientinnen- und Patientenpopulation, bei der eine Lumbalpunktion entweder kontraindiziert war oder bei der eine Liquor-Analyse keinen diagnostischen Aufschluss brachte, ergab, dass 8,3 % dieser Personen aufgrund von Wirbelsäulenproblemen keine Lumbalpunktion erhalten konnten [17]. In einer weniger selektierten Patientinnen- und Patientenpopulation lag die Rate wirbelsäulenbedingter Ausschlüsse bei 1,5 % [16]. c) Diskrepante und inkonklusive Ergebnisse <i>Diskrepante Befunde</i> In einer nicht geringen Anzahl von Fällen sind diskrepante Ergebnisse der Amyloid-PET und der Liquoruntersuchung berichtet (10-20%, [25]). Besonders in frühen Erkrankungsstadien wie MCI (mild cognitive impairment) sind Liquor-positive und zugleich Amyloid-PET-negative Konstellationen beschrieben. Dies weist darauf hin, dass die Liquor-Analyse auffällige Befunde in frühen Erkrankungsstadien erbringen kann, in welchen noch keine aggregierte Amyloid-Pathologie im Gehirn (eine Hauptzielstruktur von Lecanemab) vorhanden ist. So zeigen die Liquor-positiven/PET-	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	negativen Patientinnen und Patienten auch eine kognitiv stabilere Prognose [25,26]. Da Lecanemab bereits ab dem Stadium MCI zugelassen sind, kann eine Patientinnen- und Patientenauswahl in diesem Stadium mittels der Liquor-Analyse potenziell zum Einschluss von Patientinnen und Patienten führen, die noch gar keine therapierelevante Amyloid-Plaque-Pathologie aufweisen. Inkonklusive/intermediäre Befunde: Eine Studie von Brendel et al. (2024) untersuchte die AD-assoziierte Aβ-Pathologie im Liquor und mittels PET in zwei Gedächtnisambulanz-Kohorten (Ludwig-Maximilians-Universität [LMU], n = 402, und Medizinische Universität Wien [MUV], n = 144) [19]: • Es wurden Biomarker für Amyloid-beta (Aβ) im Liquor und in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Alzheimer-Patientinnen und -Patienten in „Real-world-Kohorten“ untersucht. • Bei 14–16 % der Patientinnen und Patienten ergaben sich in dieser Arbeit in der Liquor-Diagnostik intermediäre, d. h. inkonklusive Ergebnisse.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Patientinnen und Patienten mit diesen grenzwertigen Befunden profitierten stark von einer zusätzlichen Aβ-PET-Bildgebung, bei etwa 50 % ergab sich dabei ein amyloid-positiver Befund. • Eine nicht geringe Anzahl von Patientinnen und Patienten wird somit bei primär durchgeführter inkonklusiver Liquor-Diagnostik noch zusätzlich eine PET-Untersuchung benötigen (sofern nicht initial eine PET erfolgt ist). Auch die S3-Leitlinie Demenzen (DGN e.V. & DGPPN e.V., 2025) empfiehlt, <i>„wenn die Ursache einer Demenz oder leichten kognitiven Störung nach Ausschluss reversibler Ursachen und nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und ggf. Liquorbiomarkern unklar ist und durch die Differenzialdiagnostik ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist, zur Erkennung oder zum Ausschluss einer Alzheimer-Pathologie eine Amyloid-PET-Untersuchung durchzuführen.“</i> (Empfehlung stark, A) [4]. d) Therapiebezogene Fragestellungen Der Nachweis eines Therapieansprechens der Anti-Amyloid-Therapien in Form einer Reduktion aggregierter Amyloid-Plaques ist derzeit ausschließlich mittels Amyloid-PET möglich. Liquor-Biomarker sind für eine quantitative, regionale Therapieerfolgskontrolle nicht geeignet [5,7].	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Ergänzung: „Die etablierten Verfahren Amyloid-PET und Liquor-Biomarker eignen sich grundsätzlich beide zum Nachweis der Amyloid-Pathologie – haben aber darüber hinaus komplementären Wert und komplementäre Einsatzmöglichkeiten. Amyloid-PET ist eine genaue, nicht-invasive Diagnostik und bildet aggregierte Amyloid-Plaques regional und quantitativ direkt im Gehirn ab, während Liquor-Analysen lösliche Biomarker erfassen und in einem relevanten Anteil der Fälle kontraindiziert, technisch nicht durchführbar, inkonsistent oder vom Patientinnen- und Patientenwillen begrenzt sind. Zudem ermöglichen Liquor-Biomarker keine quantitative Therapieerfolgskontrolle. Unter diesen Bedingungen ist die Amyloid-PET eine zwingend erforderliche Diagnostik um eine präzise Diagnosestellung, eine sichere Therapieindikation und eine patientengerechte Versorgung zu gewährleisten und nicht bestimmte Gruppen a priori von der Therapie auszuschließen bzw. fälschlich einzuschließen. Vor diesem Hintergrund muss die Amyloid-PET auch für gesetzlich versicherte Patientinnen und Patienten zugänglich und erstattungsfähig sein. Nur so kann sichergestellt werden, dass alle Betroffenen, unabhängig von individuellen medizinischen Einschränkungen oder strukturellen Versorgungsbedingungen, Zugang zu den diagnostischen Verfahren erhalten, die	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Voraussetzung für den verantwortungsvollen Einsatz der neu verfügbaren Alzheimer-Therapeutika sind. Eine erstattungstechnische Gleichstellung beider diagnostischer Wege ist daher nicht nur medizinisch geboten, sondern auch versorgungspolitisch notwendig.“	

Literaturverzeichnis

1. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:9–21.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
2. Buchert R, Drzezga A, Schreckenberger M, Meyer PT. Capacity for brain amyloid PET in Germany: Results from the 1st survey on nuclear brain imaging in Germany. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2025/03/27 ed. 2025;52:3613–7.
<https://doi.org/10.1007/s00259-025-07237-8>
3. Holzgreve A, Hellwig D, Barthel H, Beer AJ, Kobe C, Lapa C, et al. PET imaging utilization and trends in Germany: a comprehensive survey. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2025/05/03 22:23. 2025;52:4390–8. <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07323-x>
4. DGN e.V., DGPPN e.V. S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.2, 17.07.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>, Zugriff am 26.11.2025. 2025.
5. Leuzy A, Bollack A, Pellegrino D, Teunissen CE, La Joie R, Rabinovici GD, et al. Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2025;21:e14528. <https://doi.org/10.1002/alz.14528>
6. Reimand J, Boon BDC, Collij LE, Teunissen CE, Rozemuller AJM, van Berckel BNM, et al. Amyloid- β PET and CSF in an autopsy-confirmed cohort. *Annals of clinical and translational neurology*. 2020/10/21 ed. 2020;7:2150–60. <https://doi.org/10.1002/acn3.51195>
7. Drzezga A, Barthel H. Imaging and Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease: Complementation Rather Than Competition. *Journal of Nuclear Medicine*. 2025;66:S32–44. <https://doi.org/10.2967/jnumed.125.270152>
8. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *Jama*. 2011/01/20 ed. 2011;305:275–83. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.2008>
9. Curtis C, Gamez JE, Singh U, Sadowsky CH, Villena T, Sabbagh MN, et al. Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. *JAMA Neurology*. 2015;72:287–94. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4144>
10. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*. 2015;11:964–74. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.004>
11. Teipel SJ, Spottke A, Boecker H, Daamen M, Graf E, Sahlmann J, et al. Patient-related benefits of amyloid PET imaging in dementia: Rationale and design of the German randomized coverage with evidence development study ENABLE. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2023;9:e12383. <https://doi.org/10.1002/trc2.12383>
12. Duits FH. Biomarkers for Alzheimer s disease: Current practice and new perspectives. [PhD-Thesis Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam]. [Internet]. 2015. <https://research.vu.nl/ws/files/42142297/hoofdstuk%203.pdf>
13. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, Blennow K, Brouns R, Comabella M, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2017/06/13 ed. 2017;8:111–26. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.04.007>
14. Tumani H, Petereit HF, Gerritzen A, Gross CC, Huss A, Isenmann S, et al. S1 guidelines "lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis" (abridged and translated version). *Neurological research and practice*. 2020/12/17 ed. 2020;2:8. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-0051-z>

15. Tumani H., Petereit H.-F., et al. Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.12.2025) [Internet]. 2019. www.dgn.org/leitlinien
16. Blazel MM, Lazar KK, Van Hulle CA, Ma Y, Cole A, Spalitta A, et al. Factors Associated with Lumbar Puncture Participation in Alzheimer's Disease Research. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2020/09/15 ed. 2020;77:1559–67. <https://doi.org/10.3233/jad-200394>
17. Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O, et al. Added value of (18)F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimers Dement*. 2018;14:293–305. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.009>
18. Singleton J, Hefner M. Spinal Cord Compression. [Updated 2023 Feb 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557604/> [Internet]. 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557604/>
19. Brendel M, Parvizi T, Gnörich J, Topfstedt CE, Buerger K, Janowitz D, et al. A β status assessment in a hypothetical scenario prior to treatment with disease-modifying therapies: Evidence from 10-year real-world experience at university memory clinics. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2024;16:e70031. <https://doi.org/10.1002/dad2.70031>
20. Reimand J, Groot C, Teunissen CE, Windhorst AD, Boellaard R, Barkhof F, et al. Why Is Amyloid- β PET Requested After Performing CSF Biomarkers? *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2019/12/05 ed. 2020;73:559–69. <https://doi.org/10.3233/jad-190836>
21. Moulder KL, Besser LM, Beekly D, Blennow K, Kukull W, Morris JC. Factors Influencing Successful Lumbar Puncture in Alzheimer Research. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2017;31:287–94. <https://doi.org/10.1097/wad.0000000000000209>
22. Stafford E, Jakob S, Gur RE, Corcoran CM, Bearden CE. Securing direct stakeholder feedback to inform clinical research in serious mental illness: Results of a patient and family perspectives survey. *Psychiatry Research*. 2023;330:115574. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115574>
23. Tsvetkova DZ, Bergquist SH, Parker MW, Jarrett TL, Howell JC, Watts KD, et al. Fear and Uncertainty Do Not Influence Reported Willingness to Undergo Lumbar Punctures in a U.S. Multi-Cultural Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience* [Internet]. 2017;Volume 9-2017. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00022>
24. Duits FH, Martinez-Lage P, Paquet C, Engelborghs S, Lleó A, Hausner L, et al. Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2015/09/15 ed. 2016;12:154–63. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.08.003>
25. Reimand J, de Wilde A, Teunissen CE, Zwan M, Windhorst AD, Boellaard R, et al. PET and CSF amyloid- β status are differently predicted by patient features: information from discordant cases. *Alzheimer's research & therapy*. 2019/12/08 ed. 2019;11:100. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0561-5>
26. Reimand J, Collij L, Scheltens P, Bouwman F, Ossenkoppele R. Association of amyloid- β CSF/PET discordance and tau load 5 years later. *Neurology*. 2020/09/12 ed. 2020;95:e2648–57. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000010739>

5.8 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	19. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Lecanemab/Leqembi®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.66, 24 ff.	Anmerkung: Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung anhand der im Dossier zitierten Validierungsstudie zu der Einschätzung, dass der QoL-AD als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Personen mit initialer MCI ebenso wie mit initialer leichter Demenz grundsätzlich geeignet ist (1). Die Roche Pharma AG begrüßt diese Einschätzung und die Tatsache, dass die Ergebnisse des QoL-AD für die Nutzenbewertung bei initialer MCI ebenso wie bei initialer leichter Demenz herangezogen werden können. Vorgeschlagene Änderung:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 27.11.2025.

5.9 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	19. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Lecanemab (Leqembi®) - frühe Alzheimer-Krankheit (IQWiG-Berichte – Nr. 2139, Dossierbewertung A25-111, Version 1.0, 27.11.2025)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstraße 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Lecanemab (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 [1]. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für diese Indikation erfolgte am 01.12.2025 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2]. Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Lecanemab im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu nehmen, da es um Informationen und die Beantwortung grundlegender Herausforderungen im Indikationsgebiet geht, die auch für künftige Verfahren von allgemeiner Bedeutung sein können. BMS untersucht u.a. Xanomelin/Trospium in der Indikation „Behandlung kognitiver Störungen im Zusammenhang mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit“ [3]. Therapeutischer Bedarf	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lecanemab ist das erste in der europäischen Union zugelassene krankheitsmodifizierende Arzneimittel zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit. Für Patient:innen mit einer leichten kognitiven Störung (MCI) gab es vor der Zulassung von Lecanemab bislang keine zugelassene pharmakologische Therapieoption [4]. Es besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf, da lediglich die Anwendung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) zur symptomatischen Therapie für Patient:innen mit leichter Alzheimer-Demenz zur Verfügung stand [4].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. I.24ff	Anmerkung: Die Nutzenbewertung von Lecanemab durch das IQWiG [2] basiert auf der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für zwei definierte Populationen: • 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 – zVT: Beobachtendes Abwarten • 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 – zVT: Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin Der pharmazeutische Unternehmer (pU) argumentiert, dass die Versorgungsrealität in Deutschland von diesen Vorgaben abweicht und schlägt einen krankheitsverlaufsbegleitenden Ansatz vor, der auch Patient:innen mit MCI unter off-label Antidementiva sowie	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen 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 vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unbehandelte Patient:innen mit leichter Alzheimer-Demenz umfasst [2, 5]. Bezogen auf die Pharmakotherapie zeigen GKV-Routinedaten, dass lediglich 67,4 % der Patient:innen mit einer Hauptdiagnose Alzheimer-Demenz ein Antidementivum erhalten. Der überwiegende Anteil davon wird mit einem AChEI (62,1 %) behandelt, gefolgt von Memantin (34,5 %) [6]. Selbst in spezialisierten Demenznetzwerken liegt die Behandlungsquote bei nur 73 %, sodass rund ein Viertel der Patient:innen auch dort ohne medikamentöse Therapie bleibt [7]. Gemäß Literatur erhalten schätzungsweise zwischen 50%-75% der Patient:innen trotz Alzheimer-Diagnose keine medikamentöse Behandlung [6, 7]. Faktoren wie ärztliches Netzwerk, Komorbiditäten oder Lebenssituation (z. B. Alleinleben) beeinflussen die Wahrscheinlichkeit einer Behandlung [7]. Gründe für Nichtbehandlung können vielfältig sein: fehlende medizinische Indikation, Therapieabbruch bei fortgeschrittenem Stadium, mangelnde Wirksamkeit, Nebenwirkungen oder expliziter Patientenwunsch. Belastbare Daten zu den Ursachen liegen nur begrenzt vor. In der Versorgungspraxis werden MCI-Patient:innen häufig off-label mit Antidementiva behandelt [8], während Patient:innen mit leichter Alzheimer-Demenz nicht selten keine Antidementiva	Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. <u>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</u> 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. <u>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</u>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erhalten oder off-label mit Memantin behandelt werden [6, 7, 9, 10]. Diese Sichtweise wird durch kürzlich erschienene Kommentierungen der Dossierbewertung durch das IQWiG von Lecanemab von führenden deutschen Experten im Deutschen Ärzteblatt unterstützt [11, 12]. Das Verständnis der Alzheimer-Krankheit hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert und wird mittlerweile als Kontinuum verstanden [13-15]. Klinische Experten betonen, dass die Erkrankung nicht eindeutig in distinkte Schweregrade unterteilt werden kann und der Übergang zwischen den Stadien fließend ist [16, 17]. Die stadienbasierte Zuordnung von Therapien wird der kontinuierlichen Krankheitsdynamik aus Sicht von BMS nicht gerecht. Eine Bewertung, die strikt zwischen verschiedenen Schweregraden differenziert, läuft daher Gefahr, die tatsächlichen Behandlungsbedarfe und -möglichkeiten nicht angemessen abzubilden. Das IQWiG folgt der strikten Trennung der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen und zVT und argumentiert, dass die Leitlinien und Zulassungen eine klare Abgrenzung ermöglichen. Gleichzeitig wird	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 vorliegenden 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. In der Gesamtschau der Evidenzlage werden die AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aber anerkannt, dass die Übergänge zwischen MCI und leichter Demenz fließend sind und die Versorgungspraxis von den Leitlinien abweicht. Die Relevanz der vom pU zusätzlich betrachteten Populationen für den deutschen Versorgungskontext wird als unklar bewertet, aber nicht grundsätzlich ausgeschlossen [2]. Vorgeschlagene Änderung: BMS ist der Auffassung, dass aufgrund der Versorgungsrealität die vorliegenden Studiendaten in ihrer Gesamtheit zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten. Unter Berücksichtigung des Alzheimer-Kontinuums sollten aus Sicht von BMS insbesondere auch jene Patient:innen in der zVT berücksichtigt werden, die entweder in der MCI mit Antidementiva behandelt wurden, oder in der leichten Alzheimer-Demenz keine Antidementiva erhalten oder mit Memantin behandelt wurden.	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.

Literaturverzeichnis

1. Eisai (2025). Fachinformation: LEQEMBI® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand September 2025. Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025319/legembi-100-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung> [Zuletzt aufgerufen am: 10.12.2025]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025). Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung A25-111. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9111/2025-12_01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lecanemab_D-1054.pdf [Zuletzt aufgerufen am: 10.12.2025]
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KarXT + KarX-EC for Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease (MINDSET 1) ClinicalTrials.gov-Kennung (NCT-Nummer): NCT06976216. Online verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT0697621> [Zuletzt aufgerufen am: 10.12.2025]
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) 2025. S3-Leitlinie Demenzen: Langversion – Stand: 17.07.2025, Version: 5.2. Online verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3_Demenzen_2025-07.pdf [Zuletzt aufgerufen am: 10.12.2025]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV; Lecanemab (Leqembi®); Eisai GmbH; Modul 3A. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9108/2025_08_26_Modul3A_Lecanemab.pdf [Zuletzt aufgerufen am: 11.12.2025]
6. Becker C, Herschung L, Gomm W, Haenisch B. Dementia diagnosis and prescription of antidementia drugs: An analysis of German claims data (2006-2016). J Alzheimers Dis 2025; 104(3):698–708. doi: 10.1177/13872877251319468.33
7. Wübbeler M, Wucherer D, Hertel J, Michalowsky B, Heinrich S, Meyer S et al. Antidementia drug treatment in dementia networks in Germany: use rates and factors associated with treatment use. BMC Health Serv Res 2015:1–8. doi: 10.1186/s12913-015-0855-7.
8. Benson GS, Bartels C, Stamatis F et al. The Use and Understanding of Mild Cognitive Impairment in Routine Specialist Care: A Survey Among German Memory Clinics. Geriatrics 2025; 10, 21. doi: <https://doi.org/10.3390/geriatrics10010021>
9. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JPT et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. Archives of neurology 2011; 68 (8), S. 991– 998.
10. McShane R, Westby MJ, Roberts E et al. Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019:(3), S. 1465–1858
11. Deutsches Ärzteblatt (2025). „Auf Patientenebene kann ich keinen großen Ansturm auf die neuen Alzheimer-Medikamente wahrnehmen“. Online verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/news/auf-patientenebene-kann-ich-keinen-grossen-ansturm-auf-die-neuen-alzheimer-medikamente-wahrnehmen-01ab0157-4757-419e-8655-00368ac99373> [Zuletzt aufgerufen am: 12.12.2025]
12. Deutsches Ärzteblatt (2025) 2. IQWiG: Kein Zusatznutzen für Alzheimer-Antikörper Lecanemab. Online verfügbar unter: https://www.aerzteblatt.de/news/iqwig-kein-zusatznutzen-fur-alzheimer-antikorper-lecanemab-16b73cd3-b72c-409e-8ab4-cbc7e185158c?utm_medium=email&utm_source=CR&utm_campaign=NL-DAE_Tagesaktuelle-Nachrichten&utm_content=Mailing_20251201 [Zuletzt aufgerufen am: 12.12.2025]

13. Stein DB, Bleß H-H. Krankheitsbild. In: Weißbuch Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit. Online verfügbar unter: https://demenz-freudenstadt.de/wp-content/uploads/2021/12/2021_Weissbuch_Alzheimer_MCI.pdf [Zuletzt aufgerufen am: 16.12.2025]
14. Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's disease facts and figures: ALZHEIMER'S ASSOCIATION REPORT. *Alzheimers Dement* 2024; 20(5):3708–821. doi: 10.1002/alz.13809.
15. Morató X, Pytel V, Jofresa S, Ruiz A, Boada M. Symptomatic and Disease-Modifying Therapy Pipeline for Alzheimer's Disease: Towards a Personalized Polypharmacology Patient-Centered Approach. *Int J Mol Sci* 2022; 23(16):1–27. doi: 10.3390/ijms23169305.
16. Aisen PS, Cummings J, Clifford R et al. On the path to 2025: Understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Research & Therapy* 2017; 9 (60). doi: 10.1186/s13195-017-0283-5
17. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S et al. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alz Dis* 2021; 3(8):371-386

5.10 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	19.12.2025
Stellungnahme zu	Lecanemab – Leqembi® 2025-09-01-D-1054
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.12.2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Lecanemab im folgenden Anwendungsgebiet: Lecanemab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive Impairment [MCI]) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ϵ4 (ApoE ϵ4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ4-Träger sind. (Europäische Kommission, 2025). (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025). Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis: Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die ApoE ϵ4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ4-Träger sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. 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 Lecanemab (als Add-on Therapie zu bestehender AChEI-Therapie) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für den Vergleich von Lecanemab als Monotherapie gegenüber einer AChEI-Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer Demenz liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lecanemab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2025). Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt), Teil der weltweiten Anstrengungen hinsichtlich der Behandlung von psychischen und neurologischen Erkrankungen. Die Initiativen von Boehringer beinhalten auch die Forschung und Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von Depression und neurologischen Erkrankungen. Boehringer nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Lecanemab.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen. Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von Boehringer unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich. Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Beteiligung von Betroffenen bzw. Patientenorganisationen und Offenlegung der Antworten	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vorliegende Nutzenbewertung wurde unter Einbindung von Betroffenen bzw. Patientenorganisationen erstellt. Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, welche die Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben haben. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.	
4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Absatz 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern. Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Kommission. (2025, October 2). Legembi - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved December 19, 2025, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/legembi-epar-product-information_en.pdf

- [2]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2025, November 27). Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit). Retrieved December 19, 2025, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9111/2025-12_01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lecanemab_D-1054.pdf

5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.

Datum	16.12.2025
Stellungnahme zu	Lecanemab
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. Unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Der Anti-Amyloid-Antikörper Lecanemab ist das erste kausal wirkende Medikament gegen die Alzheimer-Krankheit. Lecanemab ist in der EU, Großbritannien, USA, Kanada, Israel, Japan, China, Indien, Australien und weiteren Ländern der Welt zugelassen. Die Entscheidung für ein positives Wirksamkeits-/Risiko-Verhältnis der jeweiligen Zulassungsbehörden basiert im Wesentlichen auf der im Jahr 2023 publizierten Phase 3 Studie CLARITY AD, bei der 1.795 Patienten mit einer durch Amyloid-Nachweis bestätigten frühen Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) oder leichten Demenz mit Lecanemab oder mit Placebo über einen Zeitraum von 18 Monaten behandelt wurden [1]. Die Studie wurde in insgesamt 13 Ländern in Nordamerika, Europa und Asien durchgeführt. Sie zeigte in dem primären klinischen Endpunkt (Clinical Dementia Rating Scale, sum of boxes, CDR-SB) eine signifikante Verzögerung des Fortschreitens der Symptomatik um ca. 27%. In allen anderen klinischen Endpunkten zeigten sich ebenfalls hoch signifikante Effekte zugunsten von Lecanemab. Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung basierend auf der gleichen Studie nun zu dem Schluss, dass kein Zusatznutzen von Lecanemab bestehe, da bei Anwendung der Gegebenheiten des deutschen Gesundheitssystems keine Signifikanz der Behandlungseffekte nachweisbar sei. Grundlage dieser diskrepanten Bewertung sind Annahmen und Methoden, die den Daten und dem	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kontext nicht gerecht werden. Im Wesentlichen bezieht sich dies auf das zugrundeliegende Krankheitskonzept, die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) und die statistische Methode.	
Krankheitskonzept Nach heutigem Verständnis ist die Alzheimer-Krankheit eine chronisch fortschreitende Gehirnerkrankung mit einem langjährigen asymptomatischen Verlauf, einer frühen Manifestationsphase mit den Stadien MCI und leichter Demenz sowie im Weiteren einer mittelschweren und schweren Demenz. Es handelt sich hierbei um ein Kontinuum, auf das ineinander übergehende klinische Syndrome projiziert werden, um Beeinträchtigungsgrade zu beschreiben. Entsprechend entwickeln nahezu 100% aller Patienten mit MCI und dem Vorliegen der Erkrankung, nachgewiesen durch Biomarker, innerhalb von 5 Jahren eine Demenz [2]. Die Formulierung des Anwendungsgebiets von Lecanemab trägt dieser Auffassung Rechnung (zugelassen für klinisch diagnostizierte leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie). Auch in dem Titel der IQWiG Nutzenbewertung wird der Begriff der frühen Alzheimer-Krankheit verwendet. Die Auffassung, die Alzheimer-Krankheit als Kontinuum anzusehen, die ab dem Stadium des MCI mit Biomarkernachweis für die Alzheimer-Pathologie diagnostiziert werden kann, findet sich auch als konsentiierte Empfehlung in der S3-Leitlinie Demenzen (Empfehlung 16) [3]. Entgegen dem Konzept des Kontinuums dichotomisiert das IQWiG die Studiendaten in die Gruppe der Patienten mit MCI und der mit Demenz.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen 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 vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Begründet wird dies mit der ebenfalls mit der S3-Leitlinie und der ZVT (s. u.). Hierbei ist anzumerken, dass die S3-Leitlinie diese Dichotomisierung tatsächlich vornimmt, aber nur auf Ebene der Syndrom-Diagnose. Sobald die Ätiologie der Alzheimer-Krankheit nachgewiesen ist, wie in der CLAIRITY AD Studie, greift Empfehlung 16 der S3-Leitlinie in dem Sinn, dass dann die Alzheimer-Krankheit ab dem Stadium des MCI als Kontinuum diagnostiziert wird. Die Betonung der Dichotomisierung von MCI und leichter Demenz zu Ungunsten des Konzeptes der frühen Alzheimer-Krankheit im IQWiG-Bericht wird u. a. an der Stelle deutlich, wo ausgeführt wird, dass nur 38 % der Patienten mit MCI eine Alzheimer-Demenz entwickeln (S. 25). Diese Schätzung bezieht sich aber auf MCI als ätiologisch heterogenes Syndrom ohne Kenntnisse der zugrundeliegenden Pathologie (ohne Biomarkerbefunde), nicht aber auf MCI bei nachgewiesener Alzheimer-Krankheit. Es ist insgesamt festzustellen, dass das IQWiG dem grundsätzlichen Ansatz der Therapie, nämlich der Behandlung der Alzheimer-Krankheit ab dem Stadium des MCI i. S. der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit, wie im Zulassungstext festgelegt, nicht folgt. Stattdessen bezieht sich die Analyse auf die klassischen Ätiologie-unabhängigen Syndrome der leichten kognitiven Störung und der leichten Demenz. Dies begründet auch die Aufteilung der Analysen in die Gruppe der Patienten mit MCI (Fragestellung 1) und die Gruppe der Patienten mit leichter Demenz (Fragestellung 2) für die jeweils eine ZVT benannt wird.	<u>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</u> 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. 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

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <u>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</u> 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. 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.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Antikoagulanzen 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. 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 Antidemensiva zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline zu Baseline erhalten haben (N = 139 [Lecanemab] versus N = 138 [Placebo]); nachfolgend Studienteilpopulation b

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Wie weiter oben ausgeführt folgt der IQWiG-Bericht nicht dem Konzept der frühen Alzheimer-Krankheit, das der Behandlung mit Lecanemab und der CLAIRITY AD Studien zugrunde liegt, sondern teilt die Patientengruppe auf in die mit MCI und die mit leichter Demenz und formuliert für beide Gruppen eine ZVT. Für die MCI-Gruppe wird keine medikamentöse Behandlung als ZVT festgelegt, was der S3-Leitlinien-Empfehlung entspricht. Hierzu ist anzumerken, dass es zwar zahlreiche randomisierte klinische Studien (RCT) mit Acetylcholinesteraseinhibitoren (AChE-I) bei MCI gibt, die keine Wirksamkeit gegenüber Placebo gezeigt haben, aber keinen RCT bei MCI mit nachgewiesener Alzheimer-Krankheit zu dieser Medikamentengruppe. Bei der leichten Demenz bei Alzheimer-Krankheit wurden AChE-I als ZVT festgelegt. Die S3-Leitlinie empfiehlt die Behandlung mit AChE-I bei dieser Patientengruppen. Grundsätzlich muss die Frage gestellt werden, ob AChE-I überhaupt als ZVT angesehen werden können. AChE-I wirken symptomatisch auf die Kognition ohne Effekt auf die Pathologie der Alzheimer-Krankheit. Sie sind in Ihrer Wirkung auch nicht spezifisch für die Alzheimer-Krankheit, was sich in der S3-Leitlinie Demenzen u. a. durch Empfehlungen von	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Hinsichtlich der Patientengruppendifferenzierung und zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auf die obenstehenden Ausführungen verwiesen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein. Abzustellen ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AChE-I auch bei der Demenz bei Parkinson-Krankheit, bei der Lewy-Körper-Krankheit und bei der vaskulären Demenz zeigt. Es handelt sich insgesamt nicht um eine Behandlung, die als Alternative zu Lecanemab i. S. einer ZVT anzusehen ist, wie dies z. B. bei der Evaluation eines neuen Antidepressivums im Vergleich zu einem etablierten Standard-Antidepressivum der Fall wäre. Es handelt sich vielmehr um eine Behandlung, die in Kombination mit Lecanemab sinnvoll ist. Die Definition der AChE-I als ZVT bei der Bewertung von Lecanemab wäre mit dem Fall vergleichbar, bei dem man bei einem schmerzhaften bakteriellen Infekt ein neues Antibiotikum mit einer Schmerzmedikation als ZVT vergleichen würde. Eindeutig ist, dass eine symptomatische Schmerztherapie keine ZVT für eine kausale Antibiotikatherapie sein kann, wohl aber u. U. eine sinnvolle Kombinationstherapie mit einem Antibiotikum darstellt. Ähnlich verhält es sich mit den symptomatisch wirkenden AChE-I im Zusammenhang mit dem kausal wirkenden Lecanemab bei der Behandlung der leichten Demenz bei Alzheimer-Krankheit. In Bezug auf die Wirksamkeit von AChE-I zeigen die Zulassungsstudien zu den drei verfügbaren Substanzen Donepezil, Rivastigmin und Galantamin, dass die mittlere Verbesserung der Symptome nach drei Behandlungsmonaten das Maximum erreicht und dass dann die Symptomprogression parallel verschoben zur Placebo-Behandlung fortschreitet. Dies ist der Grund dafür, dass die Patienten in CLARITY AD mindestens drei Monate eine stabile Behandlung mit AChE-I erhalten haben mussten (oder keine Behandlung), bevor sie in die Studie eingeschlossen werden konnten. Hierdurch sollte verhindert werden, dass frühe AChE-I-Behandlungseffekte die Symptomatik während der Studie beeinflussen. Es ist vor diesem Hintergrund nicht von einem	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 vorliegenden 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. 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-

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
relevanten Effekt durch die Behandlung mit AchE-I auf die klinischen Trajektorien innerhalb der Studie auszugehen. Zusätzlich wurde die Randomisierung nach der Gabe von AchE-I stratifiziert. Anzumerken ist, dass AchE-I international zugelassene und empfohlene Therapien der leichten Demenz bei Alzheimer-Krankheit sind und es aus ethischen Gründen weder möglich ist, diese Medikation bei Einschluss in eine Studie über 18 Monate zu verwehren noch das Ansetzen der Medikation im Studienverlauf bei klinischer Indikation auszuschließen, wie in dem IQWiG-Bericht implizit kritisiert. Ein weiterer Aspekt ist die Umsetzung der ZVT in der Versorgungspraxis. Die S3-Leitlinien-Empfehlung zur Behandlung von AchE-I bei leichter Alzheimer-Demenz findet nur in Teilen statt. Bohlken et al. berichteten auf Basis von Abrechnungsdaten von einer Million Patienten aus insgesamt 357 Hausarztpraxen und 71 Facharztpraxen, dass von den Patienten mit einer kodierten Diagnose einer Alzheimer-Demenz 49 % in den Hausarztpraxen und 65 % in der Facharztpraxen Antidementivaverordnungen erhielten [4]. Gründe für eine nicht eingesetzte Therapie sind u. a. Kontraindikationen, Unverträglichkeit und Patientenpräferenz. Der Ansatz des IQWiG nur die Patienten mit leichter Demenz in der CLAIRITY AD Studie zu betrachten, die eine Behandlung mit AchE-I erhalten, spiegelt also gerade nicht die Versorgungsrealität in Deutschland wider. Tatsächlich ist die Versorgungsrealität in Deutschland bei der leichten Alzheimer-Demenz eine gemischte Gruppe aus Patienten, die eine AchE-I Behandlung erhalten und anderen, die diese Therapie nicht erhalten, entsprechend der Gesamtgruppe der Patienten mit leichter Demenz in der CLAIRITY AD Studie.	Träger sind, bestimmt. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aufgrund der Empfehlung frühzeitig eine Behandlung mit AchE-I bei der Alzheimer-Krankheit einzuleiten und des unscharfen Übergangs von MCI zur leichten Demenz erhalten in Deutschland auch Patienten mit MCI und nachgewiesener Alzheimer-Pathologie durch Biomarker zum Teil AchE-I, auch wenn es sich hierbei um eine off-label Behandlung handelt. Für die MCI-Gruppe gilt daher auch, dass die Versorgungsrealität eine gemischte Gruppe aus Patienten mit und ohne AchE-I Behandlung ähnlich der Patienten-Gruppe in der CLAIRITY-AD Studie darstellt.	
Statistik Basierend auf der Argumentation eines nur zulässigen Vergleichs der Gruppe von MCI ohne AchE-I Behandlung und der Gruppe der Patienten mit leichter Demenz mit AchE-I wurde der Gesamtdaten der CLAIRITY AD Studie in vier Untergruppen zerlegt, von denen in der Hauptanalyse nur zwei ausgewertet wurden (MCI ohne AchE-I, leichte Demenz mit AchE-I). Berücksichtigt wurde ferner nur die in der EU zugelassen Population unter Ausschluss von APOE4/4 Trägern und Patienten, die mit Antikoagulationen behandelt wurde, was adäquat ist. Durch die Subgruppenanalysen wird die statistische Power der Studie, die sich in Bezug auf die Fallzahl an der Analyse des primären Endpunktes in der Gesamtstichprobe orientierte, massiv eingeschränkt. Die Analysen zur Wirksamkeit bei MCI umfassten nur noch 27 % der Studienpopulation und die Analysen zur leichten Demenz nur noch 15 %. Dies ist eine wesentliche Erklärung für die nicht mehr signifikanten Ergebnisse in den untersuchten Endpunkten, die zum großen Teil numerisch für die Wirksamkeit von Lecanemab sprechen, aber die Signifikanzschwelle	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht mehr erreichen und damit der Hinweis auf Nutzen abgesprochen wird. Besonders deutlich wird die Problematik der Aufteilung der Studiendaten in Subgruppen bei der Bewertung von Nebenwirkungen. Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass es keinen Hinweis für patientenrelevante Nebenwirkungen i. S. von symptomatischen ARIA in beiden Gruppen gibt. Im Anhang auf S. 135 wird dagegen festgestellt, dass sich bei der Betrachtung der gesamten Gruppe eine signifikante Erhöhung von symptomatischer ARIA-E und ARIA-H zeigt. Dies macht deutlich wie die formalistische Unterteilung der Gesamtgruppe in MCI ohne Begleitbehandlung und Demenz mit Begleitbehandlung zu gravierenden Fehlschlüssen führen kann. Ein zweiter wesentlicher statistischer Aspekt ist, dass der Bewertung durch das IQWiG ausschließlich Responder-Analysen zugrunde liegen, die die statistische Power weiter reduzieren und den Gesamtdatensatz nicht berücksichtigen. Kritisch zu sehen ist auch das Response-Kriterium an sich, was bei den Analysen des IQWiG generell mit einer Änderung von 15 % auf der Gesamtspannbreite einer Skala definiert wird. Die Problematik wird hier am Beispiel des primären klinischen Endpunktes CDR-SB dargelegt, gilt aber in ähnlich Form für alle Endpunktanalysen des Berichts. Der CDR-SB ist eine klinische Bewertungsskala der Kognition und Funktion bei Demenz. Sie reicht von einem gesunden Zustand (CDR-SB: 0) bis zu dem Zustand schwerster Demenz (CDR-SB: 18). Bei Studien zur Alzheimer-Krankheit ist grundsätzlich von einer Zunahme des CDR-SB-Werts aufgrund des Fortschreitens der Symptome auszugehen. Eine Änderung auf dem CDR-SB von >15 % bedeutet also nicht einen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu beiden Gesamtscores des CDR (CDR-GS und CDR-SB) 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

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieeffekt, sondern ein besonders schnelles Fortschreiten der Erkrankung. In der CLAIRITY AD Studie wird zum Einschluss der Studie das CDR-SB Spektrum des MCI und der leichten Demenz abgedeckt. Die CDR-SB Werte bei Einschluss lagen im Mittelwert bei 3.17 in der Lecanemab-Gruppe und bei 3.22 in der Placebo-Gruppe. Die Veränderung über die 18 Monate in der Lecanemab-Gruppe betrug im Mittelwert 1.21 Punkte und in der Placebogruppe 1.66 Punkte (Unterschied: ca. 27 %, $p < 0.001$). In der IQWiG Analyse werden nun ausschließlich die Patienten betrachtet, die sich in den 18 Monaten um mehr als 15 % der Gesamtskalenbreite auf der CDR-SB (2.7 Punkte, gerundet auf 3 Punkte) verschlechtert haben und diese Anzahl wird i. S. einer Responder-Analyse zwischen den Behandlungsarmen verglichen. Dieser Vergleich wird getrennt in den oben beschriebenen Subgruppen durchgeführt (MCI ohne AchE-I, leichte Demenz mit AchE-I). Das Response-Kriterium in dieser generellen Anwendung (15 % der gesamten Skalenbreite) ist zu kritisieren, da es in diesem Fall nur die Patienten mit sehr starker Progression in der Analyse berücksichtigt, sowohl in der Placebogruppe als auch in der Verumgruppe, die Patienten mit weitgehend stabilem Verlauf oder langsamer Progression aber nicht erfasst. Verzögerungseffekte bei Patienten, die nicht das Progressionskriterium von 3 Punkten auf der CDR-SB erfüllen (die große Mehrheit der eingeschlossenen Patienten) werden also nicht berücksichtigt. Zusätzlich wird nicht berücksichtigt, zu welchen Zeitpunkten die Zunahme von 3 Punkten auf der CDR-SB innerhalb der Studiendauer von 18 Monaten in den beiden Gruppen stattgefunden hat. Durch die Reduktion der Daten auf einer Responder-Analyse zum Endzeitpunkt werden alle Daten, die die Trajektorien des symptomatischen Verlaufs	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. <i>Responderanalysen zur Verschlechterung zu Monat 18 auf Basis des CDR-SB</i> Es liegen Auswertungen auf Grundlage des CDR-SB zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte (2,7 Punkte entsprechen 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf Basis dieser Analysen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Patientenpopulationen a und b. <i>stetige Analysen zur Veränderung von Baseline zu Monat 18 auf Basis des CDR-SB</i> 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 CLAIRITY 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 im Beschluss aus Gründen der Transparenz ergänzend dargestellt. Auf Basis der stetigen Analysen zeigt sich für die Patientenpopulation a kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beschreiben und auch die mittleren Verschlechterungswerte nicht berücksichtigt. Auch Übergänge zu relevanten Stufen der symptomatischen Verschlechterung werden nicht berücksichtigt. Im Fall des CDR würde sich der CDR-Globalwert anbieten, der die Werte 0, 0.5, 1, 2, und 3 annehmen kann. Ein Wert von 0.5 entspricht ungefähr einem MCI, ein Wert von 1 einer leichten Demenz und ein Wert von 2 einer mittelschweren Demenz. Der CDR-Globalwert ist international anerkannt und bildet patientenrelevante Stufen mit zunehmendem Verlust der Selbstständigkeit ab. Neben der statistischen Problematik, dass große Teile der probandenbezogenen Daten und große Teile der Probanden in der Responder-Analyse nicht berücksichtigt werden, besteht das inhaltliche Problem, dass es sich bei denjenigen, die sich schnell im Krankheitsverlauf verschlechtern um eine spezielle Subgruppe handeln könnte mit Besonderheiten im Ansprechen auf die Therapie, was zu einer Fehlbeurteilung des Therapieeffektes in der Gesamtgruppe führen kann. Trotz der deutlichen Reduktion der statistischen Power und Aussagekraft der Studie durch die Responder-Analyse mit dem 15 % Kriterium, ist auf S. 121 im Anhang des IQWiG-Berichts ausgeführt, dass bei Betrachtung der gesamten Stichprobe der CLAIRITY AD Studie unter Berücksichtigung der EU-Zulassungskriterien das CDR-SB Response-Kriterium, das das IQWiG festgelegt hat (15 % der Spannbreite der CDR-SB, mindestens 3 Punkte Verschlechterung) signifikant ist.	Behandlungsarmen. Für die Patientenpopulation b zeigt sich 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.

Zusätzliche Aspekte

In dem IQWiG-Bericht wird festgestellt, dass die Daten einem hohen Verzerrungsrisiko unterliegen. Auf Seite 71 des Berichts wird deutlich, dass diese Bewertung ausschließlich darauf zurückzuführen ist, dass eine große Anzahl der Fälle nicht in die Analyse eingeschlossen wurde, was wiederum ausschließlich an der Subgruppen-Analyse liegt, die das IQWiG durchführt, nicht aber an der primären Datenqualität.

In dem Bericht wird die Studie an verschiedenen Stellen dafür kritisiert, dass bestimmte Aspekte nicht berücksichtigt wurden, die spezifisch deutschen Regularien unterliegen oder erst nach Abschluss der Studie eingeführt wurden. Das IQWiG kritisiert u. a., dass die Behandlung der Patienten in CLAIRITY AD im Fall des Eintritts in das mittelschwere Krankheitsstadium nicht abgebrochen wurde, da dies so in der deutschen Fachinformation steht. Hierzu ist zu sagen, dass der Abbruch der Behandlung im mittelschweren Krankheitsstadium von der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses festgelegt wurde, nachdem die Studie abgeschlossen war. In anderen Zulassungsregionen besteht diese Regelung nicht.

Das IQWiG bemängelt, dass die Behandlung mit Lecanemab in der Studie nicht regelmäßig in Bezug auf die Wirkung überprüft worden sei. Hierzu ist zu sagen, dass die Wirkung von Lecanemab in der Studie intensiv mit verschiedenen Skalen überprüft wurde. Die Bewertung der Wirksamkeit ergibt sich u. a. aus dem primären Endpunkt (CDR-SB). Allerdings ist die Studie mit dem Ziel der Überprüfung der Wirksamkeit von Lecanemab im Vergleich zu Placebo über 18 Monate durchgeführt worden und daher wurden die Teilnehmer über die gesamte Laufzeit der Studie behandelt.

Das IQWiG bemängelt ferner, dass die Behandlung mit AchE-I in ihrer Wirkung nicht beurteilt worden sei. Hierzu ist zu sagen, dass die Behandlung mit AchE-I langfristig angelegt ist und auch bei Fortschreiten der Erkrankung weitergeführt werden soll, da ein Absetzen mit einer weiteren Verschlechterung einhergeht (Empfehlung

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
67) [3]. Eine Beurteilung der Wirkung im Einzelfall ist bei der fortschreitenden Natur der Erkrankung nicht möglich. Aus diesem Grund schreibt die Arzneimittelrichtlinie zwar regelmäßige Kontrolluntersuchung vor mit der Maßgabe bei fehlender Wirksamkeit die Medikation abzusetzen. Die fehlende Wirksamkeit ist aber in der Arzneimittelrichtlinie nicht definiert, weil dies bei einer fortschreitenden Krankheit mit variablem Verlauf auf der Ebenen des Einzelnen nicht möglich ist.	Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit Lecanemab bei einer Progression der Erkrankung ins mittelschwere Stadium abubrechen. 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

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Die Aufteilung der Stichprobe der CLAIRITY AD Studie in MCI und Demenz wird der Indikation von Lecanemab (frühe Alzheimer Krankheit) nicht gerecht. MCI und Demenz, so wie es im IQWiG-Bericht in Bezug auf die ZVT gemeint ist, bezieht sich auf syndromale Diagnosen ohne ätiologische Zuordnung, die in großen Teilen nicht durch die Alzheimer-Krankheit bedingt sind. Die Zulassung meint die frühe Manifestationsphase der Alzheimer-Krankheit im Kontinuum von MCI zu leichter Demenz mit dem Nachweis der Alzheimer-Pathologie durch Biomarker. Vorgeschlagene Änderung: Aufhebung der Aufteilung von MCI und Demenz und Betrachtung der gesamten Studienstichprobe.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.
	Anmerkung: Die ZVT (AChE-I) ist keine Vergleichstherapie, da es keine Alternativtherapie ist. AChE-I wirken rein symptomlindernd, aber nicht auf den Krankheitsprozess. Bei einer Behandlung mit	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V., unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V.*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lecanemab würde man AchE-I zusätzlich geben (Analogie: Chemotherapie plus Schmerztherapie bei Tumorerkrankungen). Lecanemab ist eine first-in-class Behandlung, für die es keine ZVT gibt. Vorgeschlagene Änderung: Aufhebung der ZVT.	
	Anmerkung: Die Responder-Analyse in Bezug auf 15 % Verschlechterung auf der CDR-SB selektiert die Patienten mit besonders schneller Krankheitsprogression. Dies führt neben einer erheblichen Reduktion der statistischen Power zu der Bewertung des Effektes basierend ausschließlich auf einer Extremgruppe der Patienten, die nicht repräsentativ für den Großteil der Zielpopulation ist, die sich nämlich um weniger als 15 % auf der CDR-SB innerhalb von 18 Monaten verschlechtern. Vorgeschlagene Änderung: Anwendung einer Mixed-Model-Analyse mit Messwiederholungen wie von der EMA zur Wirksamkeitsbewertung angewendet. Alternativ: Responder-Analyse mit der Progression von CDR-Globalwert 0.5 zu 1 oder von 1 zu 2 innerhalb der 18 Monaten.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zum Endpunkt Symptomatik auf Basis des CDR verwiesen.

Literaturverzeichnis

1. van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 388(1), 9-21.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
2. van Maurik, I. S., Vos, S. J., Bos, I., Bouwman, F. H., Teunissen, C. E., Scheltens, P., Barkhof, F., Frolich, L., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Maier, W., Peters, O., R  ther, E., Nobili, F., Frisoni, G. B., Spuru, L., Freund-Levi, Y., Wallin, A. K., Hampel, H., . . . van der Flier, W. M. (2019). Biomarker-based prognosis for people with mild cognitive impairment (ABIDE): a modelling study. *Lancet Neurol*, 18(11), 1034-1044.
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30283-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30283-2)
3. DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.) S3-Leitlinie Demenzen, Living Guideline, Version 5.2, 28.02.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>
4. Bohlken, J., Kostev, K., & Michalowsky, B. (2024). Alzheimer-Demenz und Antidementiva-Verordnungen 2010–2021 in 357 Hausarzt- und 71 Facharztpraxen [Alzheimer's Dementia and Anti-Dementia Medication Prescriptions 2010–2021 in 357 GP Practices and 71 Specialist Practices]. *Psychiatr Prax*, 52(01), 44-47.
<https://doi.org/10.1055/a-2370-1933>

5.12 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	19.12.2025
Stellungnahme zu	Lecanemab (Leqembi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2025 eine Nutzenbewertung zu Lecanemab (Leqembi) von Eisai GmbH veröffentlicht. Lecanemab ist die erste in der EU zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA fest: Beobachtendes Abwarten für (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 (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, legt der G-BA Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lecanemab fest. Die IQWiG-Bewertung basiert auf der Grundlage der randomisierten Studie CLARITY AD. Anhand der vom G-BA vorgegebenen Aufteilung der Population sieht das IQWiG für (A) und (B) nur einen negativen Effekt (Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion). Für die zusätzlich vom IQWiG definierte Fragestellung einer Monotherapie mit Lecanemab (Teilfragestellung von (B)) lägen keine geeigneten Daten vor.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Hersteller beansprucht auf der Grundlage der Gesamtpopulation der Studie einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Diese begründet er mit Vorteilen bei kognitiven und funktionellen Endpunkten sowie Vorteilen bei erkrankungstypischer Pathologie wie dem dramatischen Unterschied bei der Amyloid-Negativität. Alle diese Effekte wurden vom IQWiG nicht berücksichtigt.	
Kein künstliches Slicing der Studienpopulation durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Die Bewertung des IQWiG folgt der künstlichen Aufteilung der Fragestellung aufgrund einer getrennten Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit. Diese Aufteilung führt zu einem Slicing der Studienpopulation und erheblichen Verzerrungen und Limitationen in der Bewertung des IQWiG. Festzuhalten ist, dass die Alzheimer-Krankheit als Kontinuum verstanden wird, das von einer präklinischen, asymptomatischen Phase bis zur schweren Demenz reicht, mit fließenden und patientenindividuellen Übergängen. Eine künstliche Trennung der Gesamtfragestellung durch eine Festlegung verschiedener zweckmäßiger Vergleichstherapien ist dabei weder zwingend noch erforderlich. Zugleich führt das künstliche Slicing der Studie zu einem Power-Verlust, der in der IQWiG-Bewertung gänzlich unberücksichtigt bleibt. Dies, obwohl das Problem eines Verlusts von statistischer Power durch die geringere Patientenzahl bekannt ist. Die Bewertung des Zusatznutzens kann und sollte, wie vom Hersteller im Dossier dargelegt, im Vergleich zu einer zusammenfassenden zVT	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen 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 vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erfolgen, die das beobachtende Abwarten bis hin zum Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien umfasst.	Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. 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 Antikoagulanzen 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. 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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.
Zusätzliche Fragestellung einer Monotherapie ist weder sachgerecht noch konsistent zu Nutzenbewertungspraxis Das IQWiG stellt abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest, dass die Fragestellung 2 grundsätzlich auch die Monotherapie von Lecanemab im Vergleich mit AChEI umfasse. Die zusätzliche Trennung der Fragestellung durch das IQWiG ist nicht nachvollziehbar. Lecanemab ist eine krankheitsmodifizierende Therapie der Alzheimer-Krankheit. Eine zusätzliche Aufteilung der Fragestellungen nach Monotherapie und Kombination mit symptomatischen Begleittherapien ist nicht sachgerecht und zugleich inkonsistent zu anderen Verfahren aus anderen Therapiegebieten, wo eine solche Aufteilung explizit nicht erfolgt (so z.B. bei Hauterkrankungen bei denen im Rahmen der Nutzenbewertung keine künstliche Trennung von Monotherapien mit Biologics und einer Kombination mit symptomatischen Begleitbehandlungen nicht erfolgt).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Teilpopulationen der Studie CLARITY AD Das IQWiG stellt fest, dass die Fragestellung 1 bzw. Fragestellung 2 28 % bzw. 16 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation sowie 41 % bzw. 23 % der Lecanemab-Zulassungspopulation der Studie	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
CLARITY AD umfassen. Diese Berechnung ist nicht nachvollziehbar und widerspricht den Angaben aus dem Dossier des Herstellers.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.13 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	19. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Lecanemab / Leqembi
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 1. Dezember 2025 wurde auf der Internetseite des G-BA die vorläufige Nutzenbewertung vom IQWiG für den Wirkstoff Lecanemab (Leqembi) für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit bei Erwachsenen veröffentlicht. Als pharmazeutisches Unternehmen mit Arzneimitteln in der Entwicklung für die Alzheimer-Krankheit nimmt die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu folgenden Punkten Stellung.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nutzen bewertung Seite I.25 ff.	Hintergrund: Abweichende zVT und Fragestellung des pU / Bewertung der Argumentation des pU Bei der Nutzenbewertung wurden zwei Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechend der G-BA Vorgaben gebildet. Basierend darauf werden bei der Nutzenbewertung Patienten der CLARITY Studie ausgeschlossen, die gemäß Teilpopulationseinteilung nicht mit der entsprechenden zVT behandelt werden. Das IQWiG weist in der Nutzenbewertung selbst auf bestehende Unsicherheiten hinsichtlich der Abgrenzung zwischen milder kognitiver Beeinträchtigung (MCI) und leichter Alzheimer-Demenz in der Studie im Vergleich zum Vorgehen im Versorgungsalltag hin [[2], S. I.46]. Anmerkung:	Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen 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 vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abgrenzung von MCI und milder Alzheimer-Demenz und Konsequenzen für die Nutzenbewertung Die Abgrenzung zwischen milder kognitiver Beeinträchtigung (MCI) und milder Alzheimer-Demenz stellt sich in der klinischen Praxis als anspruchsvoll dar und ist durch fließende Übergänge zwischen den Populationen gekennzeichnet. Die Zuordnung hängt dabei nicht ausschließlich von objektiven diagnostischen Kriterien ab, sondern wird maßgeblich von individuellen Faktoren wie Bildungsniveau, Alter und kognitiver Reserve beeinflusst. Darüber hinaus fließen die Angaben der Angehörigen, die Alltagskompetenz der Betroffenen sowie das klinische Urteil der diagnostizierenden Person in die Diagnosestellung ein [2]. Vor diesem Hintergrund erscheint eine strikte Kategorisierung der Patientinnen und Patienten sowie die damit verbundene Nicht-Berücksichtigung abweichend behandelter Patientinnen und Patienten nur eingeschränkt geeignet, die Versorgungsrealität abzubilden. Entsprechend ist zu prüfen, ob der enge Zuschnitt der Clarity-Studienpopulation die klinische Anwendungssituation hinreichend widerspiegelt.	bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. 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 Antikoagulanzen 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. 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline erhalten haben (N = 252

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		[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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nutzen bewert ung Seite I.60 ff.	Hintergrund: Endpunkte zur Morbidität - Symptomatik (CDR-SB) Gemäß aktuellen methodischen Anforderungen (IQWiG 2023) wurde bei der Responderanalyse von CDR-SD 15% der Skalenspannweite ($\geq 2,7$ Punkte) als Responsekriterium für die Verschlechterung verwendet. Da die CDR-SB jedoch nur Veränderungen in 0,5-Punkte-Schritten zulässt, sind Verschlechterungen um 2,7 Punkte nicht abbildbar. Es ist daher davon auszugehen, dass der pU Patientinnen und Patienten erst ab einer Verschlechterung von mindestens 3 Punkten als Responder klassifiziert hat. [1] Anmerkung: Limitation von 15% als MCID-Definition bei CDR-SB Die Anwendung der 15%-Responderanalyse auf den CDR-SB (Skalenbereich 0–18 Punkte) erscheint aus methodischer Sicht eingeschränkt aussagekräftig. Auch wenn die 15% der festgelegten Methodik entsprechen, deutet aktuelle Literatur [3] darauf hin, dass klinisch bedeutsame Veränderungen (MCID) bei dem Endpunkt CDR-SB abhängig vom Schweregrad unterhalb von 2,7 Punkten liegen. [3]	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. <u>Endpunkt Symptomatik mittels Clinical Dementia Rating (CDR)</u> Es liegen Auswertungen auf Grundlage des CDR-SB zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte (2,7 Punkte entsprechen 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf Basis dieser Analysen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Patientenpopulationen a und b. 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. Für die Patientenpopulation b

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Entsprechend ist es fraglich, ob die Anwendung der 15%-Responderanalyse in den beiden Patientenpopulationen aussagekräftige Rückschlüsse zulässt.	zeigt sich 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.

Literaturverzeichnis

- [1] IQWiG: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Lecanemab (D-1054). Stand: 01.12.2025.
- [2] DGPPN, DGN: S3-Leitlinie Demenzen. AWMF-Registernr. 038-013, Living Guideline. Stand: 28.03.2025 (Version 5.1).
- [3] Muir RT, Hill MD, Black SE, Smith EE: Minimal clinically important difference in Alzheimer's disease: rapid review. *Alzheimers Dement.* 2024;20(5):3352–3363.

5.14 Stellungnahme der Biogen GmbH

Datum	19.12.2025
Stellungnahme zu	Lecanemab / Leqembi
Stellungnahme von	Biogen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung und Zusammenfassung: Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 01.12.2025 die Nutzenbewertung (IQWiG-Berichte – Nr. 2139) für Lecanemab (Leqembi®) für folgende Indikation veröffentlicht: 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. Die neuropathologischen Hauptmerkmale der Alzheimer-Krankheit sind extrazelluläre senile (neuritische) Plaques aus aggregierten Beta-Amyloid-Peptiden (Aβ) und intraneuronale Neurofibrillenbündel (NFTs) aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein. Biomarker-Studien [1], klinisch-pathologische Studien [2] und Kohortenstudien [3] deuten darauf hin, dass sich die neuropathologischen Merkmale der Alzheimer-Krankheit bis zu 10 bis 20 Jahre vor dem Auftreten der klinischen Symptome zu entwickeln beginnen. Die Ablagerung von neuritischen Plaques im Neocortex sowie mesiotemporale NFTs gehören bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit zu den frühesten pathologischen Befunden, an die sich neokortikale NFTs anschließen [4].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bisherige Versuche, Therapien für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu entwickeln, waren in den letzten Jahren weitgehend erfolglos. Die letzten in Europa zugelassenen Arzneimittel wurden bereits vor etwa 15 bis 20 Jahren eingeführt. Zudem bieten diese Therapien lediglich eine symptomatische Linderung. Sie setzen weder bei den Prozessen an, die der Erkrankung ursächlich zugrunde liegen, noch verlangsamen sie das Fortschreiten der Erkrankung. Somit besteht ein großer Bedarf an Therapien, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen und so dafür sorgen, dass Betroffene sich länger selbst versorgen und länger am täglichen Leben teilnehmen können. Der Wirkstoff Lecanemab ist ein monoklonaler Antikörper, der an Amyloid beta bindet und dadurch die Menge an oben beschriebenen schädlichen Amyloidplaques im Gehirn, welche die neuropathologischen Hauptmerkmale darstellen, signifikant verringert. Es handelt sich hierbei um die erste nachweislich wirksame und krankheitsmodifizierende Therapie, die das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit verlangsamen kann. Auch der G-BA stellt fest, dass sich damit Lecanemab von den bisher verfügbaren Antidementiva dahingehend unterscheidet, dass die Therapie auf zugrundeliegende Krankheitsprozesse abzielt [5]. Die Wirksamkeit von Lecanemab wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie (Studie 301, CLARITY AD) bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit, also leichter kognitiver Störung oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer Erkrankung und einer bestätigten Amyloid-Pathologie untersucht.	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Vergleich zu Placebo wurde in dieser Hauptstudie gezeigt, dass Lecanemab die Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit Alzheimer-Demenz im Frühstadium signifikant verlangsamt. Bei der Gesamtpopulation betrug die Differenz zwischen Lecanemab und Placebo bei der Veränderung des CDR-SB-Score -0,401 (95-%-KI: -0,622, -0,180), was einer klinisch relevanten Verlangsamung der Krankheitsprogression entspricht. Aktuelle Daten aus der offenen Verlängerungsphase (Open Label Extension, OLE) der Clarity-AD-Studie bestätigen darüber hinaus die Wirksamkeitseffekte aus der Phase-III-Studie. In einem Zeitraum von 48 Monaten bzw. vier Jahren zeigt sich ein zunehmender therapeutischer Vorteil einer kontinuierlichen Lecanemab-Behandlung im Vergleich zu unbehandelten, gematchten Kontrollgruppen (ADNI und BioFinder) [6; 7]. Lecanemab ist damit die erste Therapie, die nachweislich sowohl das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit verlangsamt, das Risiko einer Verschlechterung in frühen Stadien senkt als auch die Fähigkeit zur Bewältigung alltäglicher Aktivitäten erhält. Biogen nimmt im Rahmen des Stellungnahme-Prozess zu folgenden Aspekten Stellung: • Berücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD für die vorliegende Nutzenbewertung	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
○ Die Alzheimer-Erkrankung ist ein Krankheitskontinuum: eine Trennung nach Stadien innerhalb der frühen Alzheimer-Krankheit ist artifiziell ○ Die individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von beobachtendem Abwarten und symptomatischer Therapie ist als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Gesamtpopulation der frühen Alzheimer-Krankheit maßgeblich ● Die vorgelegten Analysen erfüllen die Anforderungen an wissenschaftliche Validität und Relevanz – kein weiterer Zuschnitt der Studienpopulation notwendig ● Zur Berechnung des Jahresverbrauchs von Lecanemab ist ein Körpergewicht von 70 kg anzusetzen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.13 ff.	Berücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD <i>„In Modul 4 A liegen Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD vor. Da die Gesamtpopulation der Studie weder die Einschränkungen der Zulassung (Zulassungsvorgaben: keine Behandlung bei homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus oder bei Verwendung von Antikoagulanzen) noch die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Fragestellungen berücksichtigt, ist diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.“</i> Anmerkung: Die Alzheimer-Erkrankung ist ein Krankheitskontinuum: eine Trennung nach Stadien innerhalb der frühen Alzheimer-Krankheit ist artifiziell Bei der Alzheimer-Krankheit handelt es sich um eine progrediente neurodegenerative Krankheit, die durch eine schleichende und stetige kognitive und funktionelle Verschlechterung sowie durch zunehmende Verhaltensstörungen gekennzeichnet ist. Dies führt	Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dazu, dass die Betroffenen nicht mehr fähig sind, alltägliche Tätigkeiten selbstständig zu verrichten und schlussendlich zur Bettlägerigkeit und Pflegebedürftigkeit. Die Erkrankung stellt eine gravierende Belastung für Patientinnen und Patienten, Angehörige und Betreuer dar, und ihre wirtschaftlichen Auswirkungen auf die Gesellschaft sind erheblich. Die Alzheimer-Krankheit wird wissenschaftlich als Krankheitskontinuum beschrieben, bei dem es keine klaren Abgrenzungen zwischen einzelnen Krankheitsstadien gibt [8]. Der Verlauf der Erkrankung hängt insbesondere von patientenindividuellen Faktoren wie Erkrankungsbeginn, Bildungsniveau und Aktivitätslevel ab. Die 2018 publizierte Leitlinie der EMA für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit [9] besagt, dass sich die klinischen Merkmale von Patientinnen und Patienten mit MCI mit denen von Patientinnen und Patienten am leichteren Ende des Alzheimer-Demenz-Spektrums überschneiden können und dass die operational definierten Krankheitsstadien nicht klar abgegrenzt sind. Insbesondere Patientinnen und Patienten mit MCI und Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz können eine vergleichbare kognitive Beeinträchtigung und	für AChEI zur Behandlung der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz besteht. Im vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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. <u>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</u>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vergleichbare Biomarker-Werte zeigen, während sie sich hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Kompensation der kognitiven Defizite sowie ihres Funktionsstatus bei Baseline unterscheiden. Die Störungen betreffen typischerweise das Gedächtnis oder mindestens einen anderen kognitiven Funktionsbereich wie Sprache, exekutive oder visuell-räumliche Funktionen. Die Zuordnung der Krankheitsstadien in MCI oder leichte Alzheimer-Demenz erfolgt dementsprechend zu einem großen Teil auf Grundlage einer subjektiven Einschätzung des jeweiligen behandelnden Arztes. Auch das IQWiG bestätigt, dass „die Abgrenzung einer MCI von einer leichten Alzheimer-Demenz Schwierigkeiten birgt und sehr individuell erfolgt, ...“ (S. I.25) Die zweckmäßige Vergleichstherapie „individualisierte Therapie“ ist für die Gesamtpopulation der frühen Alzheimer-Krankheit maßgeblich	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. 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der G-BA unterteilt für die Nutzenbewertung von Lecanemab das Anwendungsgebiet der frühen Alzheimer-Krankheit in die Teilpopulationen „Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit“ und „Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit“ auch, um die unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien umzusetzen. Er sieht für die Population 1 (MCI) beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie, während der G-BA für die Population 2 (leichte Demenz) die Therapien, Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin bestimmt. Wie dargelegt, zeigen Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-bedingter MCI und leichter Alzheimer-Krankheit Überschneidungen in den Krankheitsmerkmalen und im klinischen Bild. Die Anwendung von Arzneimitteln zur Linderung der Symptome der Alzheimer-Krankheit (sowohl Acetylcholinesterase-Inhibitoren [AChEI] als auch Memantin) kann nicht als indikativ für die diagnostische Klassifizierung der Erkrankung erachtet werden. Dies ist in verschiedenen Studien entsprechend nachgewiesen:	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. <u>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</u> 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 vorliegenden 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• In einer Studie an 215 Memorykliniken und Gedächtnissprechstunden in Deutschland wurden die Auswirkungen untersucht, die eine Biomarker-gestützte Diagnostik der Pathologie der Alzheimer-Krankheit bei MCI auf Therapieentscheidungen hat [10]. Die Zentren waren über ganz Deutschland verteilt und umfassten ländliche Gegenden und Ballungsgebiete, universitäre und nichtuniversitäre Zentren, psychiatrische, neurologische und geriatrische Einrichtungen sowie stationäre und ambulante Kliniken. Diese Studie zeigt, dass nahezu die Hälfte der MCI-Patientinnen und Patienten mit auffälligen Biomarkern an deutschen Demenzzentren mit Antidementiva zur symptomatischen Therapie behandelt werden. • Im Rahmen einer Online-Befragung aus dem Jahr 2025 bestätigen 45 Experten aus deutschen Gedächtnisambulanzen, dass die Off-Label-Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern (AChEI) bei Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit eine gängige Praxis im Versorgungsalltag ist [11].	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. 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. 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 Antikoagulanzen noch die für die Patientengruppen a und b differenziell bestimmte zweckmäßige

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kasper et al. hält ebenfalls fest, dass bedingt durch den fließenden Übergang von MCI zu leichter Alzheimer-Demenz bereits häufig bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen eine Off-Label-Behandlung mit AChEI nach Ermessen des behandelnden Arztes eingeleitet wird [12]. Da die MCI-Patientinnen und Patienten in den Lecanemab-Studien einen positiven Biomarker für Amyloid-Pathologie aufweisen mussten, kann von der Übertragbarkeit dieser Übersichtsstudie auf das Studienkollektiv ausgegangen werden. Nach Einschätzung von Biogen überschneidet sich die medikamentöse Behandlung der Alzheimer-bedingten MCI mit der Behandlung der leichten Alzheimer bedingten Demenz in der deutschen klinischen Praxis, weshalb eine „individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von beobachtendem Abwarten und symptomatischer Therapie“ die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie für die Gesamtpopulation der frühen Alzheimer-Krankheit darstellt. Auch das IQWiG stellt fest: <i>„Es gibt Anhaltspunkte, dass insbesondere bei einer mittels Biomarker gesicherten Alzheimer-</i>	Vergleichstherapie berücksichtigt, werden die auf der Gesamtpopulation basierenden Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline zu Baseline erhalten haben (N = 139 [Lecanemab] versus N = 138 [Placebo]); nachfolgend Studienteilpopulation b

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Diagnose AChEI teils bereits bei MCI verschrieben werden [13]. Wahrscheinlich ist, dass hierbei sowohl die schwierige, sehr individuelle Abgrenzung zur leichten Alzheimer-Demenz als auch der Wunsch der Patienten bzw. des Patienten (bzw. der Angehörigen) nach frühzeitiger Behandlung eine Rolle spielen. Bei leichter Alzheimer-Demenz gibt es nachvollziehbare Gründe für eine Nichtbehandlung wie fehlende Wirksamkeit, Nebenwirkungen, bestehende Kontraindikationen oder auch Patientenwunsch; wobei die Größe dieser Gruppe im deutschen Versorgungskontext unklar ist.“ (S. I.25 / I.216)</i> Vorgeschlagene Änderung: Damit ist eine artifizielle Teilung der Patientenpopulation in MCI und leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit auch unter Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sinnvoll. Zur Ableitung des Zusatznutzens von Lecanemab ist die Gesamtpopulation der frühen Alzheimer-Krankheit mit der anzusetzenden zweckmäßigen Vergleichstherapie „individualisierte	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.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie unter Berücksichtigung von beobachtendem Abwarten und symptomatischer Therapie“ zu berücksichtigen.	
z.B. S. I.38	Die vorgelegten Analysen erfüllen die Anforderungen an wissenschaftliche Validität und Relevanz – kein weiterer Zuschnitt der Studienpopulation notwendig <i>Diese Auswertungen berücksichtigen nicht die Einschränkung der Zulassung durch die EMA. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus und Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline in der Gesamtpopulation beträgt 19,6 %.</i> Anmerkung: Wie das IQWiG treffend feststellt, ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus oder der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline in der Studie Clarity AD unter der relevanten und von IQWiG und G-BA akzeptierten Schwelle von 20 % [14]. Darüber hinaus konnte Eisai zeigen, dass im Rahmen der entsprechenden Subgruppenanalysen hinsichtlich des ApoE ε4-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Trägerstatus (Träger vs. Nichtträger) sowie des ApoE ε4-Trägerstatus (Nichtträger vs. heterozygote Träger vs. homozygote Träger) gemäß Genotyp und der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline keine relevante und endpunktübergreifende Effektmodifikation festgestellt werden. In diesem Fall wurden die Daten sorgfältig geprüft, und es gibt keine Hinweise darauf, dass die Ausschlüsse die Ergebnisse systematisch beeinflussen. Die Analyse erfüllt somit die Anforderungen an wissenschaftliche Validität und Relevanz. Um einen unnötigen Powerverlust durch den Zuschnitt der Studienpopulation zu vermeiden und belastbare und aussagekräftige Ergebnisse zu generieren, ist die Betrachtung der Gesamtpopulation aus Sicht von Biogen ausreichend. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Gesamtpopulation ohne Zuschnitt der Studienpopulation hinsichtlich Patientinnen und Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus oder der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline.	

S.II.29, Z.18-23	Zur Berechnung des Jahresverbrauchs von Lecanemab ist ein Körpergewicht von 70 kg anzusetzen <i>Diese Auswertungen berücksichtigen</i> <i>„[...] Der Verbrauch von Lecanemab richtet sich nach dem Körpergewicht. Lecanemab wird mit einer Dosierung von 10 mg pro kg Körpergewicht verabreicht [1]. Der pU veranschlagt ein Körpergewicht von 70 kg für einen Erwachsenen [24,25]. Bei der Berechnung des Verbrauchs unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2021 [26] entsteht ein entsprechend höherer Verbrauch als vom pU veranschlagt (770 mg statt 700 mg).“</i> Anmerkung: Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Lecanemab 10 mg pro kg Körpergewicht alle zwei Wochen [15]. Da der Verbrauch pro Gabe basierend auf dem Körpergewicht ermittelt werden muss, sollte für einen Erwachsenen ein Gewicht von 70 kg angenommen werden. Diese Angabe entspricht sowohl der Methodik zur Festlegung der definierten Tagesdosen im anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem (ATC-System) für den deutschen Arzneimittelmarkt des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) als auch den Regeln zur Berechnung von Messzahlen des Bundesamtes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Vorgeschlagene Änderung:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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)¹.

¹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

	Zur Berechnung des Jahresverbrauchs von Lecanemab ist ein Körpergewicht von 70 kg anzusetzen.	

Literaturverzeichnis

1. Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C. & Trojanowski, J. Q. 2013. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 12, 207–16.
2. Delacourte, A., Sergeant, N., Champain, D., Wattez, A., Maurage, C. A., Lebert, F., Pasquier, F. & David, J. P. 2002. Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 59, 398–407.
3. Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., Jacqmin-Gadda, H. & Dartigues, J. F. 2008. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*, 64, 492–8.
4. Nelson, P. T., Abner, E. L., Schmitt, F. A., Kryscio, R. J., Jicha, G. A., Santacruz, K., Smith, C. D., Patel, E. & Markesbery, W. R. 2009. Brains with medial temporal lobe neurofibrillary tangles but no neuritic amyloid plaques are a diagnostic dilemma but may have pathogenetic aspects distinct from Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68, 774–84.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Antidementiva (Lecanemab).
6. Frölich, L. 2025. A 48-Month Analysis of the LecanemabClarity AD Open-Label Extension in the ApoE ϵ 4 Non-carriers or Heterozygotes Early Alzheimer's Disease Population.
7. Frölich, L. 2024. LECANEMAB FOR TREATMENT OF INDIVIDUALS WITH EARLY ALZHEIMER'S DISEASE (AD) WHO ARE APOLIPOPROTEIN E ϵ 4 (APOE ϵ 4) NON-CARRIERS OR HETEROZYGOTES.
8. Jack, C. R., Jr., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E. & Carrillo, M. C. 2024. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*, 20, 5143–69.
9. European Medicines Agency (EMA) 2018. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease.
10. Bartels, C., Kögel, A., Schweda, M., Wiltfang, J., Pentzek, M., Schick Tanz, S. & Schneider, A. 2020. Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline in Routine Clinical Care in Germany. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*.
11. Benson, G. S., Bartels, C., Stamatis, F., Belz, M., Esselmann, H., Frölich, L. & Hausner, L. 2025. The Use and Understanding of Mild Cognitive Impairment in Routine Specialist Care: A Survey Among German Memory Clinics. *Geriatrics (Basel)*, 10.
12. Kasper, S., Bancher, C., Eckert, A., Förstl, H., Frölich, L., Hort, J., Korczyn, A. D., Kressig, R. W., Levin, O. & Palomo, M. S. M. 2020. Management of mild cognitive

impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *World J Biol Psychiatry*, 21, 579–94.

13. Bertens, D., Vos, S., Kehoe, P., Wolf, H., Nobili, F., Mendonça, A., van Rossum, I., Hort, J., Molinuevo, J. L., Heneka, M., Petersen, R., Scheltens, P. & Visser, P. J. 2019. Use of mild cognitive impairment and prodromal AD/MCI due to AD in clinical care: a European survey. *Alzheimers Res Ther*, 11, 74.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden - Version 7.0.
15. Eisai GmbH 2025. Fachinformation: LEQEMBI® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2025.

5.15 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Datum	18.12.2025
Stellungnahme zu	Lecanemab/Leqembi Vorgangsnummer: 2025-09-01-D-1054 Eisai GmbH
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit über 13.500 Mitgliedern ist die Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN) aktuell die größte neurologische Fachgesellschaft Europas und die zweitgrößte der Welt. Die DGN sieht sich als wissenschaftliche Fachgesellschaft in der Verantwortung, die neurologische Krankenversorgung in Deutschland zu sichern und zu verbessern. Nachfolgend kommentieren wir die Bewertung des IQWiG zu Lecanemab.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bildung von Subpopulationen, die nicht <i>a priori</i> im Studiendesign berücksichtigt wurden Abweichend vom international anerkannten Studiendesign, das eine gemeinsame Auswertung von Patientinnen und Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung (MCI) und leichter Demenz – jeweils mit durch Biomarker gesicherter Alzheimer-Pathologie – vorsieht [1], hat das IQWiG Subgruppen definiert und diese als „relevante Teilpopulationen“ bezeichnet: Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne Antidementiva zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline verwendet haben	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen 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 vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(zulassungskonforme MCI-Population ohne Antidementiva; N = 252 vs. N = 245). Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit bestehender AChE-Inhibitor (AChE-I)-Therapie zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline verwendet haben (zulassungskonforme leichte Alzheimer-Demenz-Population mit AChEI-Therapie; N = 139 vs. N = 138).	Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. <u>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</u> 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <u>Patientenpopulation b: Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter</u>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind</u> 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. 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. 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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Verwendung von Antikoagulanzen 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. 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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.
	Fehlende Berücksichtigung eines pathobiologischen Krankheitskontinuums Die Alzheimer Krankheit stellt ein pathophysiologisches Kontinuum dar [2], die mit einem trotz bestehender Proteinablagerungen im Gehirn noch asymptomatischen Erkrankungsstadium beginnt (Stadium 1), das Jahre bis Jahrzehnte anhält, dann in das Stadium einer subjektiven Störung übergeht (Stadium 2), gefolgt von einem	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Patientengruppendifferenzierung und zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Prodromalstadium (Stadium 3), in dem durch neuropsychologische Testung erste kognitive Veränderungen objektiviert werden können. Dieses Stadium wird auch als Milde Kognitive Störung (MCI) bezeichnet. Erst wenn zusätzlich die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt sind, wird klinisch eine leichte Demenz (Stadium IV), in späteren Stadien gefolgt von einer moderaten (Stadium 5) und schweren Demenz (Stadium 6). Die klinischen Stadien sind operationalisiert, die pathobiologische Progression ist aber kontinuierlich und folgt nicht „Sprüngen“. Daher ist die vom IQWiG unternommene Subpopulationsbildung arbiträr und wird den Grundlagen der Erkrankung nicht gerecht. Dass dieses Konzept vom IQWiG nicht anerkannt ist und vielleicht auch die historische Entwicklung zum heutigen Konzept eines	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kontinuum nicht verstanden ist, wird besonders deutlich durch die Angabe im IQWiG Bericht (Seite 25), „dass nach 5 oder mehr Jahren ca. 38 % der Patientinnen und Patienten mit MCI eine Alzheimer-Demenz entwickeln [8,9] und es potenziell durchaus einen relevanten Anteil an MCI-Patientinnen und Patienten gibt, der niemals in das Stadium der leichten Alzheimer-Demenz übergeht [10,11]“. Dieses gilt nicht für Patienten mit einer MCI und positiven Biomarkern, die eine Alzheimer Krankheit nachweisen. Hier liegt die 5-Jahres Konversionsrate bei 90% [2].	
	Auswirkungen der starken Selektion auf die Fallzahlen: Die zusätzliche Segmentierung in diese Subkollektive sowie der Ausschluss von Patientinnen und Patienten nach EMA-Vorgaben und in Bezug auf Begleitmedikationen führt dazu, dass die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Patientengruppendifferenzierung und zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stichprobenumfänge für eine belastbare Beantwortung der Fragestellungen deutlich schrumpfen: • Für Fragestellung 1 werden nur 28 % der gesamten Studienpopulation ausgewertet. • Für Fragestellung 2 sind es lediglich 16 %. Bezogen auf die Lecanemab-Zulassungskohorte der Studie CLARITY AD entsprechen dies 41 % bzw. 23 %. Diese Reduktion ist im Wesentlichen bedingt durch • eine rund 30 %ige Verringerung der ursprünglichen Phase-3-Population infolge der EMA-Einschränkungen (kein Einsatz von Antikoagulanzen, Ausschluss homozygoter ApoE-ε4-Träger),	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• die weitere Aufsplittung in zwei getrennt betrachtete Fragestellungen sowie • den Ausschluss von Personen, die im Stadium der leichten kognitiven Störung zusätzlich – nicht leitliniengerecht – mit AChE-Inhibitoren oder Memantin behandelt wurden. • Den Ausschluß von Personen, die im Stadium der leichten Demenz – nicht leitliniengerecht – nicht mit einem AChE-Inhibitor behandelt wurden. Unter diesen Voraussetzungen ist die statistische Aussagekraft der Analysen zur Nutzenbewertung deutlich limitiert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ein Responsekriterium von 15% ist bei der Spannweite der CDR-SB Skala nicht nachvollziehbar Als primärer Endpunkt der Zulassungsstudie wurde die Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB) gewählt. Die Skala umfasst: • 6 Funktionsbereiche (Domänen), • bis zu 3 Punkte pro Domäne, • maximal also 18 Punkte. Sie soll den gesamten Verlauf der Alzheimer-Erkrankung abbilden – von sehr frühen subjektiven Beschwerden bis hin zur schweren Demenz. Im Dossier wird (Seite 130) zutreffend dargestellt, dass sich die Ausprägungen „kognitive Störung“ und „leichte Demenz“ in einem	<u>Endpunkt Symptomatik mittels Clinical Dementia Rating (CDR)</u> Es liegen Auswertungen auf Grundlage des CDR-SB zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte (2,7 Punkte entsprechen 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf Basis dieser Analysen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Patientenpopulationen a und b. 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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bereich von etwa 0,5 bis 9 Punkten bewegen. Damit wird für diese frühen Krankheitsphasen nur ungefähr die Hälfte der theoretischen Gesamtskala genutzt. Ein Responsekriterium von 15 %, das einer Veränderung von 2,7 Punkten entspricht, setzt implizit voraus, dass die Skala weit über den für MCI und leichte Demenz relevanten Bereich hinaus ausgereizt wird – was klinisch in diesen Stadien nicht realistisch ist. Besonders deutlich zeigt sich das in der MCI-Subgruppe: Im Beobachtungszeitraum von 18 Monaten beträgt die durchschnittliche Verschlechterung nur rund 1,052 Punkte (siehe grafische Darstellung im Dossier auf Seite 131). Ein geforderter Response von 2,7 Punkten liegt damit weit über der tatsächlich	zwischen den Behandlungsarmen. Für die Patientenpopulation b zeigt sich 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beobachteten Progression und erscheint daher als unrealistische und für diese Phase der Erkrankung unangemessene Anforderung.	
	Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei MCI und leichter Demenz Für die Nutzenbewertung wurden folgende Vergleichsstrategien festgelegt: • MCI-Teilpopulation: reines Beobachten ohne spezifische pharmakologische Behandlung („watchful waiting“). • Leichte Alzheimer-Demenz: Therapie mit einem Acetylcholinesterase-Inhibitor (Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin) entsprechend gängigen Leitlinien.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Patientengruppendifferenzierung und zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Empfehlung, im Stadium der MCI keine AChE-I zu verwenden, geht auf ältere Leitlinienempfehlungen zurück, die aus einer Zeit stammen, in der Alzheimer-Erkrankungen in Studien noch nicht biomarkerbasiert definiert wurden. Bis heute liegt keine Studie vor, die gezielt Patientinnen und Patienten mit biomarkerbestätigter MCI aufgrund einer Alzheimer-Pathologie untersucht und die Wirksamkeit einer AChE-I-Therapie in dieser klar definierten Population bewertet. Gleichzeitig ist bekannt, dass bereits im MCI-Stadium ein deutliches Defizit an Acetylcholin vorliegt. In vielen Gesundheitssystemen werden daher AChE-I auch in dieser frühen Phase eingesetzt. Dieses Vorgehen entspricht eher der klinischen Realität als ein rein beobachtendes Vorgehen ohne spezifische Therapie.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vor diesem Hintergrund ist die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für MCI mit „nichts tun außer beobachten“ aus praxisnaher und pathophysiologischer Sicht nur eingeschränkt überzeugend.	
	Langzeitwirkungen im Kontext des Wirkprinzips In der IQWiG-Bewertung werden Unterschiede im Wirkprinzip der verglichenen Wirkstoffe nicht ausreichend berücksichtigt. Acetylcholinesterase-Inhibitoren: • wirken symptomatisch, indem sie die cholinerge Neurotransmission verbessern, • zeigen ihren Nutzen nur, solange die Medikation fortgeführt wird,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Patientengruppendifferenzierung und zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein. Abzustellen ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Auf Basis der verfügbaren Evidenz

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• nach Absetzen verschwinden die Effekte, und die Patientinnen und Patienten kehren im Wesentlichen auf das Niveau der Placebo-Gruppe zurück [3,4] , • ein nachhaltiger, über die Behandlungsdauer hinaus anhaltender Effekt ist bislang nicht überzeugend gezeigt. Amyloid-Antikörper: • zielen auf die Pathophysiologie der Alzheimer-Erkrankung ab und gelten als potenziell krankheitsmodifizierend, • ihre Wirkung nimmt mit zunehmender Behandlungsdauer zu, • die erreichten Effekte bleiben auch nach dem Absetzen der Therapie über einen längeren Zeitraum bestehen.	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 vorliegenden 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. In der Gesamtschau der Evidenzlage werden die AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit klinisch diagnostizierter

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. Jörg B. Schulz (DGN)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In die Bewertung wurden jedoch keine Daten aus vorhandenen Open-Label-Extension-(OLE)-Studien einbezogen, in denen dieser Unterschied zwischen rein symptomatischen Therapien (AChE-Inhibitor) und krankheitsmodifizierenden Antikörpern deutlich sichtbar ist. Nach bisheriger Datenlage bleiben die positiven Effekte der Amyloid-Antikörper bis zu etwa 4 Jahre nach Therapiebeginn erhalten und scheinen weiter zuzunehmen. Diese Daten liegen vor und wurden auf Kongressen mehrfach zur Verfügung gestellt.	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.

Literaturverzeichnis

1. Dyck CH van, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2023;388:9–21.
2. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. 2006;5:228–34.
3. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *New Engl J Medicine* 2012;366:893–903.
4. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, Group* DS. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:136–45.

5.16 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Thomas Duning, Vorstand des Berufsverbandes Deutscher Neurologen, Chefarzt der Klinik für Neurologie mit Institut für klinische Neurophysiologie und Neurologische Frührehabilitation

Datum	20.12.2025
Stellungnahme zu	Lecanemab
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Thomas Duning,</i> Vorstand des Berufsverbandes Deutscher Neurologen, Chefarzt der Klinik für Neurologie mit Institut für klinische Neurophysiologie und Neurologische Frührehabilitation https://www.gesundheitnord.de/klinikum-bremen-ost/aktuelles.html Klinikum Bremen-Ost Züricher Straße 40 28325 Bremen Tel: 0421-408-2285 Fax: 0421-408-2354 Thomas.duning@gmx.de Thomas.duning@gesundheitnord.de https://www.gesundheitnord.de/kbo.html

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Duning

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kritik aus Sicht der klinisch-praktisch tätigen Neurologen in Deutschland Die Zusatznutzenbewertung des IQWiG hat insbesondere mit Blick auf die Bewertung einer bisher noch nicht Krankheitsmodifikation einer primär neurodegenerativen Erkrankung die o.g. erheblichen methodischen Mängel. Zudem bestehen jedoch durch den Berufsverband der Deutschen Neurologen zudem gesundheitspolitisch erhebliche Bedenken. Diese werden naturgemäß bei der IQWiG nicht bewertet, müssen aber bei der Bewertung des Gemeinsamen Bundeausschusses nach unserer Meinung Berücksichtigung finden. Wird Lecanemab trotz der großen methodischen Mängel entsprechend negativ bewertet, wird es ein zugelassenes Präparat in Deutschland geben, welches in der internationalen Phase III-Studien einen krankheitsmodifizierenden Nutzen zeigt, aber von den Krankenversicherungsträgern nicht erstattet wird. Es ist nach Rücksprache mit den von uns bereits behandelten Patienten absehbar, dass solche mit entsprechendem finanziellem Hintergrund das Präparat weiter eigenfinanziert appliziert bekommen werden, während Patienten ohne die Möglichkeit der Eigenfinanzierung das Medikament nicht appliziert bekommen. Die Versorgungsstrukturen für die Applikation bestehen nun bereits, ein Weiterführen in neurologischen Praxen oder Ambulanzstrukturen ist Großteils etabliert. Wir wissen, dass dieses Argument nicht geeignet ist, um den Zusatznutzen von Lecanemab nach IQWiG-Kriterien zu bewerten. Dies	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Duning

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erfolgte im oberen Teil. Dennoch sollte das Argument bei der Bewertung des GBA Berücksichtigung finden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Duning,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Das IQWiG nutzte für die Bewertung allerdings nicht die gesamte Studienpopulation der CLARITY-AD-Studie, sondern ausschließlich jene Patienten, die der EU-Zulassung entsprachen und die Vorgaben zur Vergleichstherapie erfüllten. Dadurch reduzierte sich die Datengrundlage erheblich. Die IQWiG-Analyse muss kritisch bewertet und aus der Blickrichtung der klinisch-tätigen Mediziner, welche die Behandlung vornehmen und Verläufe dieser Erkrankung mit Erfahrung bereichern, bemängelt werden. Die begründete Kritik fokussiert zum einen die durchgeführte statistische Methodik, die primär-neurodegenerativen Erkrankungen im Alltag nicht gerecht wird, als auch die gesundheitspolitischen Auswirkungen der methodisch fokussierten Bewertung ○ Die Beschränkung auf einen reduzierten Datensatz, der nur einen Teil der ursprünglichen Studienpopulation umfasst.	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 Antikoagulanzen 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

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Duning,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese lässt die reduzierte Population als zu klein für belastbare statistische Aussagen werden. Die Analyse des IQWiG bewertet eben nicht die Nicht-Unterlegenheit der neuen Therapieoption, sondern deren Überlegenheit oder deren Zusatznutzen. Hierfür waren die Power-Analysen der Phase-III-Studie CLARITY AD angelegt. Pragmatisch argumentiert: Mit den IQWiG-Argumenten der Reduktion der Studienpopulationen in die entsprechenden Subgruppen wären keine Studien bei primär degenerativen Erkrankungen mit den derzeitigen ethischen Bewertungskriterien mehr durchführbar, weil man die Studienpopulation mit der Gefahr der Subgruppeneinteilung in der IQWiG-Analyse deutlich größer ansetzen müsste, als in der Poweranalyse ohne IQWiG-Bewertung. Aufgrund der Internationalität solcher Studien hieße das, dass mit Blick auf die unterschiedlichen Bewertungsanalysen der jeweiligen Länder die Studienpopulation deutlich vergrößert werden müsste – angegliedert an die uneinheitlichen Länder-spezifischen Bewertungskriterien. Das würde zu einer medizinisch nicht	symptomatische Antidementiva zu Studienbeginn, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Duning,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	notwendigen und deutlichen Vergrößerung der Studienpopulation führen, innerhalb einer Plazebo-kontrollierten Studie. Die Vorgaben einer ethisch-bewerteten aktuellen Studie sind aber, die Studienpopulation so klein wie möglich zu halten, um Studienteilnehmern nicht einem unnötigen Risiko einer nicht wirksamen Therapie auszusetzen. Vorgeschlagene Änderung: Datengrundlage soll die gesamte Studienpopulation der CLARITY-AD-Studie sein, was dem klinischen Alltag und dem Verlauf einer primär degenerativen Erkrankung entsprechen würde.	
	Anmerkung: Die Orientierung an einem 15- %-Responderkriterium, mit der Grundlage der kompletten Bandbreite des CDR-Testwerte. Der CDR-Score (Clinical Dementia Rating) ist eine Skala zur Bewertung des Schweregrads von Demenz, die Werte von 0 (keine Demenz) bis 3 (schwere Demenz) in Stufen wie 0,5 (fraglich), 1 (leicht) und 2 (mittelschwer) vergibt, basierend auf der Beurteilung von Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen, Problemlösung sowie	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. <u>Endpunkt Symptomatik mittels Clinical Dementia Rating (CDR)</u> Es liegen Auswertungen auf Grundlage des CDR-SB zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte (2,7 Punkte entsprechen 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf Basis dieser Analysen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Patientenpopulationen a und b.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Duning,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Funktionen wie Haushalt, Hobbys und persönliche Pflege durch ein strukturiertes Interview mit Patient und Informant. Die Bewertung erfolgt in sechs Domänen: — Gedächtnis — Orientierung — Urteilsvermögen und Problemlösung — Gemeinschaftsangelegenheiten — Haushalt und Hobbys — Persönliche Pflege Aus der Summe dieser Einzelbewertungen ergibt sich der sogenannte "CDR-Sum of Boxes", ein detaillierteres Maß, das oft in klinischen Studien verwendet wird und einen Gesamtwert von 0 bis 18 ergibt. Es wird deutlich, dass die Skala primär für breitere Stadien der Erkrankung entwickelt wurde. Bei MCI und leichter Demenz zeigen sich nur geringe Veränderungen. Auch wenn sich das angewendete Responderkriterium für einige Erkrankungen (z.B. Tumorerkrankungen oder entzündliche	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. Für die Patientenpopulation b zeigt sich 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Duning,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gelenkerkrankungen) eignen mag, ist es bei primär neurodegenerativen Erkrankungen ungeeignet. Es ist bei einer im natürlichen Verlauf sehr langsam progredienten Erkrankung nicht dem tatsächlichen Verlauf entsprechend, die gesamte Bandbreite der Skala einzusetzen, weil bei MCI-Probanden im Studienverlauf von 18 Monaten auch ohne Therapie praktisch nie einen Wert im oberen Bereich der Skala erreicht wird. Damit unterbewertet man die tatsächlich und klinisch relevanten Reduktionen der Verschlechterung im unteren Bereich des CDR-Wertes. Das 15- %-Responderkriterium entspricht nicht dem klinischen Alltag des Verlaufs der Alzheimerkrankheit. Vorgeschlagene Änderung: Das 15- %-Responderkriterium ist bei krankheitsmodifizierenden Therapien von langsam progredienten primär neurodegenerativen Erkrankungen kein geeignetes Maß und sollte deshalb grundsätzlich nicht angewendet werden.	
	Anmerkung: Obwohl sich Statistiker eine klare Trennung zwischen den einzelnen Erkrankungsstadien wünschen, ist die strikte Trennung zwischen MCI und leichter Demenz nicht die klinische Realität. Inzwischen ist breit akzeptiert, dass es	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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:

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Duning,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sich bei der Alzheimer-Krankheit um einen kontinuierlichen Prozess handelt, und die Trennung zwischen den Krankheitsstadien wird als artifiziell betrachtet. Dies wird deutlich, wenn man sich die Kriterien einer Demenz durch die Alzheimerpathologie betrachtet. Im Unterschied zur MCI wird hier eine „Alltagsrelevanz der kognitiven Defizite“ gefordert. Die Erkrankung verläuft interindividuell sehr unterschiedlich, zudem ist die Relevanz im Alltag von Individuen sehr subjektiv zu beurteilen. Ein klinisch tätiger Neurologe beispielsweise ist durch andere kognitive Defizite im Alltag begrenzt als ein IQWiG-Statistiker. Die aktuell gültigen amerikanischen Diagnosekriterien nehmen beispielsweise eine rein biologische Definition der Alzheimerkrankheit vor, also alleine anhand der Biomarker der Erkrankung. Die klinischen Defizite werden als sekundären Merkmal betrachtet, weil man erkennt, dass die Erkrankung sich nur unzureichend und subjektiv-basiert einteilen lässt. Eine getrennte Bewertung von MCI und leichter AD ist deshalb nicht suffizient, um den Zusatznutzen einer Therapie bewerten zu können.	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 vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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. <u>Patientenpopulation a: Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-</u>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Duning,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Keine getrennte statistische Auswertung zwischen MCI und leichter AD, sondern als Krankheitskontinuum zusammen.	<u>Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind</u> 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. 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

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Duning,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Berücksichtigung der Empfehlungen für nicht-medikamentöse Maßnahmen wird Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a bestimmt. <u>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</u> 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. 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.

		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 Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline zu Baseline erhalten haben (N = 139 [Lecanemab] versus N = 138 [Placebo]); nachfolgend Studienteilpopulation b

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Duning,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	Anmerkung: Die Wahl einer stabilen Acetylcholinesterase-Hemmer-Therapie als Vergleich muss kritisiert werden, da sie die Versorgungsrealität nur sehr begrenzt widerspiegelt. Dosisänderungen und Therapieabbrüche bei Acetylcholinesterase-Hemmern sowie eine unzureichend niedrige Dosierung kommen in der Praxis sehr häufig vor. Obwohl die Datenlage in Deutschland brüchig erscheint, werden aktuell nur etwa 50% der Patienten mit Indikation entsprechend der Leitlinienempfehlungen und Zulassungsdosierungen behandelt, v.a. aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils. D.h. die strikte Vorgabe einer stabilen Therapie bildet die Versorgungspraxis nicht ab. Zudem ist das Therapieziel ein anderes, d.h. man vergleicht primär symptomatische Behandlungsoptionen mit	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 vorliegenden 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

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Duning,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	krankheitsmodifizierenden. Ähnlich im Vgl. hieße dies, bei Gelenksarthrosen die angewendeten Schmerzmittel mit der operativen Intervention vergleichen zu wollen. Wahrscheinlich ist eine Kombination aus beiden hier die richtige Wahl. Vorgeschlagene Änderung: Der Vergleich ist nicht sinnvoll, ebenso die Unterteilung in MCI und AD bei einem kontinuierlichen Krankheitsprogresses. Für alle eingeschlossenen Patienten gibt es keine zugelassene Vergleichstherapie.	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. 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.

Literaturverzeichnis

5.17 Stellungnahme des Deutschen Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V.

Datum	<< 20.12.2025 >>
Stellungnahme zu	<< Lecanemab >>
Stellungnahme von	<< Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V. >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Alzheimer-Krankheit ist nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft als klinisch-pathologisches Kontinuum zu definieren. Es handelt sich um eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung mit einem langjährigen asymptomatischen Verlauf. An die präklinische Phase schließt sich eine frühe klinische Manifestationsphase an, die die Stadien der leichten kognitiven Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI) sowie der leichten Demenz umfasst, bevor es im weiteren Verlauf zu mittelgradigen und schweren Demenzstadien kommt. Dieses Krankheitsverständnis ist sowohl wissenschaftlich etabliert als auch regulatorisch verbindlich. Es liegt der Zulassung von Lecanemab zugrunde, das für Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostiziertem MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit bei bestätigter Amyloid-Pathologie zugelassen ist. Der Zulassungstext fasst diese Population ausdrücklich als frühe Alzheimer-Krankheit zusammen und definiert damit den therapeutisch relevanten Anwendungsbereich. Das Kontinuumskonzept der Alzheimer-Krankheit ist zudem explizit in der S3-Leitlinie Demenzen verankert. Empfehlung 16 stellt klar, dass bei Nachweis einer Alzheimer-typischen Pathologie die Diagnose der Alzheimer-Krankheit	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen 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 vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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. <u>Patientenpopulation a: Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die</u>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bereits ab dem Stadium des MCI zu stellen ist. Die in der Leitlinie vorgenommene Unterscheidung zwischen MCI und Demenz dient ausschließlich der syndromalen Beschreibung des klinischen Schweregrades und ist ätiologisch nicht trennscharf. Aus klinisch-fachlicher Sicht ist daher festzuhalten, dass bei biomarkerbestätigter Alzheimer-Pathologie eine getrennte Betrachtung von MCI und leichter Demenz weder leitlinienkonform noch sachgerecht ist. Vielmehr handelt es sich um unterschiedliche klinische Manifestationen desselben Krankheitsprozesses. Vor diesem Hintergrund ist die im IQWiG-Bericht vorgenommene Dichotomisierung der Studiendaten in die Gruppen „MCI“ und „leichte Demenz“ als methodisch nicht angemessen zu bewerten. Diese Aufteilung stellt eine künstliche Fragmentierung eines kontinuierlichen Krankheitsprozesses dar und widerspricht dem wissenschaftlichen Krankheitsverständnis, der konsentierten Leitlinienempfehlung sowie der zugrundeliegenden arzneimittelrechtlichen Zulassung. Die vom IQWiG angeführte Begründung, diese Dichotomisierung sei durch die S3-Leitlinie Demenzen und die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) geboten, ist nicht überzeugend. Die Leitlinie legitimiert eine Differenzierung	<u>Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind</u> 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. 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

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lediglich auf syndromaler Ebene; sie fordert jedoch ausdrücklich eine ätiologisch begründete Kontinuumsdiagnose bei Nachweis der Alzheimer-Pathologie. Die im IQWiG-Bericht (S. 25) herangezogene Angabe, wonach lediglich 38 % der Patientinnen und Patienten mit MCI zu einer Demenz fortschreiten basiert auf Studienpopulationen, in denen MCI als rein klinisch-neuropsychologisches Syndrom ohne Kenntnis der zugrunde liegenden Pathologie definiert wurde. Diese Daten sind für Patientinnen und Patienten mit biomarkerbestätigter Alzheimer-Krankheit nicht valide. Demgegenüber ist für MCI bei gesicherter Alzheimer-Pathologie belegt, dass >90% der Betroffenen innerhalb von 5 Jahren eine Demenz entwickeln (6,7). Die Übertragung nicht-ätiologisch definierter MCI-Daten auf die Clarity-AD-Studienpopulation ist daher aus klinisch-fachlicher Sicht methodisch fehlerhaft. Somit ist festzustellen, dass das IQWiG in seiner Nutzenbewertung den therapeutisch und regulatorisch maßgeblichen Krankheitsbegriff der frühen Alzheimer-Krankheit nicht konsequent zugrunde legt. Durch die methodisch nicht gerechtfertigte Trennung von MCI und leichter Demenz wird der Wirkmechanismus sowie der intendierte Behandlungsansatz von Lecanemab – die krankheitsmodifizierende Therapie in einem frühen Krankheitsstadium –	Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. <u>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</u> 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. 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. 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 Antikoagulanzen noch die für die Patientengruppen a und b differenziell bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht sachgerecht abgebildet. Aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht ist die relevante Patientenpopulation entsprechend der Zulassung als frühe Alzheimer-Krankheit zu definieren. Eine getrennte Nutzenbewertung für MCI und leichte Demenz bei biomarkerbestätigter Alzheimer-Pathologie ist klinisch-wissenschaftlich und leitlinienseitig nicht begründbar und dadurch unterschätzt die aktuelle IQWiG-Methodik das Potenzial des Wirkstoffs systematisch. Die Nutzenbewertung von Lecanemab sollte sich konsequent an dem anerkannten Kontinuumskonzept der Alzheimer-Krankheit orientieren und die Studienpopulation der frühen Alzheimer-Krankheit als einheitliche Bewertungsgrundlage heranziehen. Eine hiervon abweichende Dichotomisierung ist aus klinischer, wissenschaftlicher, leitlinienbasierter und regulatorischer Sicht nicht gerechtfertigt und führt zu einer Verzerrung der Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG-Verfahrens.	werden die auf der Gesamtpopulation basierenden Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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.

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Durch Bildung von Subpopulationen und Ausschluss von Patienten nach EMA-Label und begleitender Therapie werden keine ausreichenden Patientenzahlen zur Beantwortung der Fragestellung erreicht. Fragestellung 1 bzw. Fragestellung 2 umfassen 28 % bzw. 16 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation sowie 41 % bzw. 23 % der Lecanemab-Zulassungspopulation der Studie CLARITY AD. Diese geringen Zahlen sind auf eine 30% Reduktion der Patienten aus der ursprünglichen Phase 3 Studie durch die von der EMA vorgenommenen Einschränkungen (keine Antikoagulation, keine <i>APOE</i> ε4 homozygoten Patienten), die Aufteilung in die beiden Fragestellungen und den Ausschluss von Patienten, die eine nicht-leitlinienkonforme zusätzliche Therapie mit AChE-Hemmern oder Memantine erhielten. Diese kumulative Einschränkung führt zu einer erheblichen Fragmentierung der Studienpopulation und stellt aus klinisch-fachlicher Sicht eine problematische Verdichtung von Selektionskriterien dar. Insbesondere valide Aussagen zu relevanten Outcome-Parametern wie	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Patientengruppendifferenzierung, zweckmäßigen Vergleichstherapie und zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gesundheitsbezogener Lebensqualität und Belastung der Angehörigen werden dadurch faktisch unmöglich. Dies betrifft unter anderem die mit anerkannten und validierten Instrumenten erhobenen Endpunkte: EQ-5D zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, QoL-AD zur krankheitsspezifischen Lebensqualität sowie das Zarit Burden Interview zur Erfassung der Belastung pflegender Angehöriger. Diese Instrumente stellen etablierte, patientenrelevante Endpunkte dar, die dem anerkannten klinischen und wissenschaftlichen Standard entsprechen und regelmäßig in Nutzenbewertungen herangezogen werden. Eine Methodik, die deren Auswertung durch übermäßige Subgruppenselektion faktisch unmöglich macht, ist nicht geeignet, den Zusatznutzen von Lecanemab im Sinne des § 35a SGB V sachgerecht abzubilden. Eine Nutzenbewertung, die aufgrund selbstgesetzter methodischer Restriktionen keine Aussagen zu wesentlichen patientenrelevanten Outcomes zulässt, ist aus klinisch-fachlicher Sicht nicht sachgerecht.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ein Responsekriterium von 15% ist bei der Spannweite der CDR-SB Skala nicht realistisch Als primärer Endpunkt der Zulassungsstudie wurde die Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes (CDR-SB) verwendet. Sie bildet das gesamte Spektrum der Alzheimer Krankheit ab, das in 6 Stadien gefasst wird, von der subjektiven kognitiven Beeinträchtigung bis zur schweren Demenz. Sie beinhaltet 6 Domänen, entsprechend der Schwere der Symptome werden für jede Domäne 3 Punkte, insgesamt also maximal 18 Punkte erreicht. Wie auf Seite 130 des Dossiers korrekt dargestellt, reichen MCI und leichte Demenz von 0,5 bis 9 Punkten, die Skala wird also nicht annähernd ausgeschöpft, was bei dem geforderten Response-Kriterium aber eigentlich vorausgesetzt wird. Insbesondere in der Teilpopulation der MCI Patienten ist die Progression der Erkrankung im 18-monatigen Beobachtungszeitraum so gering (1,052 Punkte, graphisch dargestellt auf Seite 131 des Dossiers), dass das 15% Responsekriterium von 2,7 Punkten nicht sinnvoll erscheint.	<u>Endpunkt Symptomatik mittels Clinical Dementia Rating (CDR)</u> Es liegen Auswertungen auf Grundlage des CDR-SB zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte (2,7 Punkte entsprechen 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf Basis dieser Analysen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Patientenpopulationen a und b. 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. Für die Patientenpopulation b zeigt sich 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.

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Die getrennte Festlegung der ZVT für die Teilpopulationen „MCI“ (beobachtendes Abwarten) und „leichte Demenz“ (Therapie mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer [AChE-I]: Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin) ist kritisch zu bewerten, da sie auf einer überholten Krankheitskonzeption beruht und den aktuellen wissenschaftlichen und leitlinienbasierten Erkenntnisstand nicht adäquat abbildet. Die Empfehlung, Patientinnen und Patienten im Stadium der MCI nicht mit AChE-Hemmern zu behandeln, stammt aus einer Phase der Alzheimer-Forschung, in der die Erkrankung nicht ätiologisch, sondern ausschließlich klinisch-syndromal definiert wurde. Studien, auf deren Grundlage diese Empfehlung ausgesprochen wurde, schlossen überwiegend Patientinnen und Patienten mit unspezifischem MCI ohne Nachweis einer Alzheimer-typischen Pathologie ein. Ein kürzlich durchgeführter systematischer Review mit Meta-Analyse bestätigte auf der Basis von 12 randomisierten klinischen Studien und 5 kontrollierten Beobachtungsstudien, daß Donepezil die kognitiven Funktionen von MCI-Patienten bis zu einem gewissen Grad verbessern kann, aber mit einer erhöhten Häufigkeit von Nebenwirkungen verbunden ist. Es gab keinen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Patientengruppendifferenzierung, zweckmäßigen Vergleichstherapie und zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hinweis, dass das Fortschreiten der Krankheit signifikant verzögert wurde, und es wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis dahingehend bewertet, daß keine ausreichende Evidenz für eine Empfehlung zum Einsatz von Donepezil bei (unspezifischem) MCI in der klinischen Praxis vorliegt (8). Eine randomisierte Studie zur Wirksamkeit von AChE-Hemmern bei Patientinnen und Patienten mit biomarker-bestätigter MCI auf dem Boden einer Alzheimer-Krankheit wurde bislang nicht durchgeführt. Die fehlende Evidenz in dieser spezifischen Population ist jedoch nicht mit dem Nachweis fehlender Wirksamkeit gleichzusetzen und kann daher nicht als tragfähige Begründung für ein beobachtendes Abwarten herangezogen werden. Unabhängig von der formalen Studienlage ist bekannt, dass bereits im Stadium der MCI bei Alzheimer-Krankheit ein klinisch relevantes cholinerges Defizit besteht. Vor diesem Hintergrund werden AChE-Hemmer in der klinischen Praxis in zahlreichen Ländern – einschließlich Deutschlands – auch bei Patientinnen und Patienten im Stadium der MCI eingesetzt. Diese Vorgehensweise entspricht der gelebten Versorgungspraxis und reflektiert den ärztlichen Behandlungsstandard bei biomarkerbestätigter Alzheimer-Krankheit im frühen Stadium. Vor diesem Hintergrund ist es aus klinisch-fachlicher Sicht nicht sachgerecht, Patientinnen und Patienten mit MCI und nachgewiesener	

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Alzheimer-Pathologie, die mit AChE-Hemmern behandelt werden, von der Nutzenbewertung bzw. von Analysen auszuschließen. Auch für die Teilpopulation der leichten Alzheimer-Demenz bildet die vom IQWiG zugrunde gelegte ZVT die Versorgungsrealität in Deutschland nur unzureichend ab. Zwar empfiehlt die S3-Leitlinie Demenzen den Einsatz von AChE-Hemmern bei leichter Alzheimer-Demenz, diese Empfehlung wird jedoch in der Versorgungspraxis nur teilweise umgesetzt. Bohlken et al. zeigten auf Basis von Abrechnungsdaten aus 357 Hausarztpraxen und 71 Facharztpraxen mit insgesamt rund einer Million Patientinnen und Patienten, dass lediglich 49 % der in hausärztlicher Behandlung befindlichen und 65 % der fachärztlich behandelten Patientinnen und Patienten mit kodierter Alzheimer-Demenz eine Antidementiva-Therapie erhielten (1). Kürzlich publizierte deutschlandweite Daten des DZNE bestätigten die vorgenannte Datenlage (64% der GKV-versicherten Personen mit Demenz erhielten mindestens ein Antidementivum verordnet) (3). Gründe für den Nicht-Einsatz einer AChE-Hemmer-Therapie sind unter anderem Kontraindikationen, Unverträglichkeiten sowie Patientenpräferenzen. Der Ansatz des IQWiG, in der Clarity-AD-Studie ausschließlich jene Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz zu berücksichtigen, die tatsächlich mit einem AChE-Hemmer	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 vorliegenden 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. 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-

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
behandelt werden, bildet somit gerade nicht die reale Versorgungssituation in Deutschland ab. Die vom IQWiG zugrunde gelegte Festlegung der ZVT sowohl für die Teilpopulation der MCI als auch für die Teilpopulation der leichten Demenz lässt somit wesentliche Aspekte des aktuellen wissenschaftlichen Standards, der Zulassungssystematik und der Versorgungsrealität außer Acht. Insbesondere basiert das beobachtende Abwarten bei MCI auf einer veralteten, nicht ätiologisch fundierten Krankheitsdefinition, ist der Ausschluss mit AChE-Hemmern behandelter MCI-Patientinnen und -Patienten mit biomarkerbestätigter Alzheimer-Krankheit medizinisch und versorgungspraktisch nicht gerechtfertigt und führt die Einschränkung auf tatsächlich mit AChE-Hemmern behandelte Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz zu einer Verzerrung der Nutzenbewertung weg von der realen Versorgungssituation. Aus klinisch-fachlicher Sicht ist daher eine Überprüfung und Anpassung der ZVT-Festlegung erforderlich, um eine	Träger sind, bestimmt. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden.

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
valide und faire Nutzenbewertung im Sinne des § 35a SGB V sicherzustellen.	
Langzeiteffekte in Abhängigkeit vom Mode of Action Bei der Bewertung durch das IQWiG wird die Wirkweise der zu vergleichenden Medikamente nicht berücksichtigt. Acetylcholinesterase-Hemmer wirken symptomatisch. D.h. eine Beendigung der Therapie beendet auch die positiven Effekte, darüber hinaus gehende Effekte wurden nach Absetzen nicht nachgewiesen. Im Gegenteil fallen die Patienten nach Absetzen von AChE-Inhibitoren wieder auf Placebo-Niveau zurück (4). Dagegen haben Amyloid-Antikörper keine symptomatische Wirkung, sondern entwickeln ihre Wirksamkeit mit zunehmender Behandlungszeit. Auch bei Absetzen bleiben die Effekte erhalten. Leider wurden keine Daten aus existierenden OLE (open-label extension) berücksichtigt, die diesen Unterschied klar belegen. Die verfügbaren OLE-Daten zeigen, dass die positiven Effekte von Amyloid-Antikörpern bis zu drei Jahre nach Therapiebeginn anhalten und nach aktuellem Kenntnisstand mit	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein. Abzustellen ist auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. 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. 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.

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zunehmender Behandlungsdauer weiter zunehmen (5). Diese Erkenntnisse sind für die Bewertung der Nachhaltigkeit und der langfristigen Patientenrelevanz des Behandlungseffekts von zentraler Bedeutung. Es ist bedauerlich, dass vom pU diese Daten, die als wissenschaftliche Publikationen bereits öffentlich bekannt sind, offensichtlich nicht vorgelegt wurden, aber diese vom IQWiG dann auch nicht eingefordert wurden. Die Nichtberücksichtigung der unterschiedlichen Wirkmechanismen sowie der langfristigen Effekte führt zu einer systematischen Verzerrung der Nutzenbewertung zulasten krankheitsmodifizierender Therapien. Ein rein zeitpunktbezogener Vergleich mit symptomatischen Therapien wird dem unterschiedlichen therapeutischen Anspruch und dem langfristigen Nutzenpotenzial von Amyloid-Antikörpern nicht gerecht. Die vorliegenden Daten sollten für eine Neubewertung des langfristigen Nutzenpotenzials von Lecanemab durch das IQWiG vom pU nachgefordert und in die Analysen einbezogen werden.	
Weitere Aspekte: Aktivitäten des täglichen Lebens	

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In Übereinstimmung mit der Bewertung des IQWiG ist festzuhalten, dass der Endpunkt „Aktivitäten des täglichen Lebens“ (Activities of Daily Living, ADL) eine zentrale Operationalisierung der Selbstständigkeit im Alltag darstellt und damit eindeutig als patientenrelevant im Sinne des § 35a SGB V zu bewerten ist. Die Erfassung funktioneller Fähigkeiten ist insbesondere bei der frühen Alzheimer-Krankheit von hoher Bedeutung, da sie den Übergang von kognitiven Einschränkungen zu alltagsrelevanten Beeinträchtigungen abbildet. Das IQWiG kommt im Dossier zu dem Ergebnis, dass das Instrument ADCS-MCI-ADL nicht als validiertes Erhebungsinstrument für Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patientinnen und Patienten mit MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit anzusehen sei und daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werde. Diese Einschätzung wird unter anderem mit fehlenden Informationen zur Inhaltsvalidität und insbesondere mit einer angeblich unzureichenden Einbindung von Patientinnen und Patienten begründet (Dossier, S. 65). Dieser Bewertung kann aus klinisch-fachlicher Sicht nicht zugestimmt werden.	<u><i>Impairment Activities of Daily Living Inventory (ADCS-MCI-ADL)</i></u> 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.

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das ADCS-MCI-ADL ist ein international etabliertes und validiertes Instrument, das seit vielen Jahren in klinischen Studien zur Alzheimer-Krankheit, insbesondere im frühen Krankheitsstadium, eingesetzt wird. Es wurde in zahlreichen randomisierten kontrollierten Studien verwendet, deren Ergebnisse sowohl von internationalen als auch von europäischen Regulierungsbehörden als valide Grundlage für Nutzen-Risiko-Bewertungen akzeptiert wurden, einschließlich Studien mit deutscher Beteiligung. Darüber hinaus entspricht die Erhebung der ADL mittels Fremdeinschätzung (Proxy-Rating) einem der drei anerkannten Standardvorgehensweisen in der klinischen Demenzforschung zur Erfassung alltagsrelevanter Funktionen (auch in Deutschland). Dieses Vorgehen ist wissenschaftlich breit akzeptiert, methodisch etabliert und insbesondere für Patientinnen und Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen/leichter Demenz als angemessen anzusehen. Die Validität dieses Ansatzes ist sowohl empirisch belegt als auch in der Fachliteratur umfassend dokumentiert (vgl. u. a. Referenz 59 des Dossiers sowie Quelle (2)). Somit ist die Ablehnung des ADCS-MCI-ADL	Vor diesem Hintergrund werden die Auswertungen auf Basis des ADCS-MCI-ADL nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
durch das IQWiG methodisch nicht nachvollziehbar. Die Forderung nach zusätzlichen Informationen zur Inhaltsvalidität, insbesondere zur Einbindung von Patientinnen und Patienten, überschreitet den im wissenschaftlichen und regulatorischen Kontext etablierten Validierungsstandard und steht im Widerspruch zur bisherigen Akzeptanz des Instruments in der klinischen Alzheimer-Forschung. Aus klinisch-fachlicher Sicht liegt daher kein sachlich begründbarer Validitätsmangel des ADCS-MCI-ADL vor, der eine Nichtberücksichtigung der erhobenen Daten rechtfertigen würde. Die Bewertung des IQWiG, das ADCS-MCI-ADL nicht als validiertes Instrument zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit anzuerkennen, ist nicht mit dem wissenschaftlichen Standard und der regulatorischen Praxis vereinbar. Das Dossier ist in diesem Punkt daher als nicht valide bewertet anzusehen. Die mit dem ADCS-MCI-ADL erhobenen Daten stellen patientenrelevante, valide Endpunkte dar und sind im Rahmen der Nutzenbewertung zwingend zu berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Bohlken J, Kostev K, Michalowsky B. Alzheimer-Demenz und Antidementiva-Verordnungen 2010–2021 in 357 Hausarzt- und 71 Facharztpraxen [Alzheimer's Dementia and Anti-Dementia Medication Prescriptions 2010-2021 in 357 GP Practices and 71 Specialist Practices]. *Psychiatr Prax.* 2025 Jan;52(1):44-47.
2. Jekel K, Damian M, Wattmo C, Hausner L, Bullock R, Connelly PJ, Dubois B, Eriksdotter M, Ewers M, Graessel E, Kramberger MG, Law E, Mecocci P, Molinuevo JL, Nygård L, Olde-Rikkert MG, Orgogozo JM, Pasquier F, Peres K, Salmon E, Sikkes SA, Sobow T, Spiegel R, Tsolaki M, Winblad B, Frölich L. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimers Res Ther.* 2015 Mar 18;7(1):17.
3. Platen M, Gläser E, Dahling V, Gesell D, Hauptmann M, Horenkamp-Sonntag D, Koller D, Kubat D, Marschall U, Riederer C, Scheibner H, Schroth J, Swart E, Michalowsky B. Regional disparities of antidementia drug treatment in Germany: what can we learn for the new generation of Alzheimer's therapies. *Alzheimers Res Ther.* 2025 Dec 4;17(1):259.
4. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology.* 1998 Jan;50(1):136-45.
5. van Dyck CH, Sperling R, Johnson K, Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Gee M, Hersch S, Irizarry M, Kramer L. Long-term safety and efficacy of lecanemab in early Alzheimer's disease: Results from the clarity AD open-label extension study. *Alzheimers Dement.* 2025 Dec;21(12):e70905.
6. van Maurik IS, Vos SJ, Bos I, Bouwman FH, Teunissen CE, Scheltens P, Barkhof F, Frolich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, Peters O, Rütger E, Nobili F, Frisoni GB, Spira L, Freund-Levi Y, Wallin AK, Hampel H, Soininen H, Tsolaki M, Verhey F, Kłoszewska I, Mecocci P, Vellas B, Lovestone S, Galluzzi S, Herukka SK, Santana I, Baldeiras I, de Mendonça A, Silva D, Chetelat G, Egret S, Palmqvist S, Hansson O, Visser PJ, Berkhof J, van der Flier WM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Biomarker-based prognosis for people with mild cognitive impairment (ABIDE): a modelling study. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1034-1044.

7. Vos SJ, Verhey F, Frölich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, Peters O, Rütther E, Nobili F, Morbelli S, Frisoni GB, Drzezga A, Didic M, van Berckel BN, Simmons A, Soininen H, Kłoszewska I, Mecocci P, Tsolaki M, Vellas B, Lovestone S, Muscio C, Herukka SK, Salmon E, Bastin C, Wallin A, Nordlund A, de Mendonça A, Silva D, Santana I, Lemos R, Engelborghs S, Van der Mussele S; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Freund-Levi Y, Wallin ÅK, Hampel H, van der Flier W, Scheltens P, Visser PJ. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain*. 2015 May;138(Pt 5):1327-38.
8. Zhang X, Lian S, Zhang Y, Zhao Q. Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022 Feb;213:107134.

5.18 Stellungnahme des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Datum	22. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Lecanemab, Leqembi
Stellungnahme von	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG sieht laut seinem Bericht zu Lecanemab zur Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit basierend auf der Phase-3-Studie CLARITY AD keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Diese Bewertung ist für das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), in dieser Stellungnahme vertreten durch den kommissarischen Wissenschaftlichen Vorstand des DZNE und Direktor der Klinischen Forschung des DZNE, Professor Dr. med. Gabor Petzold, nicht nachvollziehbar. Das Vorgehen des IQWiG, nämlich die Aufteilung der Stichprobe der Studie in die Untergruppen der leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) und der leichten Demenz, widerspricht grundsätzlich dem seit vielen Jahren bestehenden wissenschaftlichen Konzept der Alzheimer-Krankheit als Kontinuum mit der Möglichkeit der Diagnostik durch Biomarker in frühen Krankheitsstadien. Es bezieht sich auf die aus heutiger Sicht historischen Konzepte aus der Zeit vor der Entwicklung von Biomarker-basierter Diagnostik, nämlich der rein syndromal diagnostizierten Demenz vom Alzheimer-Typ (Fehldiagnosen in Bezug auf das Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit von ca. 25%) [1] und des syndromal diagnostizierten MCI (Häufigkeit der Alzheimer-Krankheit als Ursachen von ca. 60%) [2]. Das Krankheitsverständnis und damit die Datengrundlage zu Lecanemab, die sich aus der CLARITY AD Studie ableiten, sind aber grundsätzlich andere. Alle Patienten in dieser Studie haben eine durch Biomarker nachgewiesene Alzheimer-Pathologie und damit eine Alzheimer-Krankheit [3]. Sie befinden sich in der frühen	Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen 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 vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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. <u>Patientenpopulation a: Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der</u>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
symptomatischen Phase der Erkrankung, die sich von den ersten objektivierbaren Symptomen eines MCI-Syndroms kontinuierlich bis zur Phase der leichten Demenz erstreckt. Der Begriff für dieses – MCI und leichte Demenz umfassende – Krankheitsstadium ist die frühe Alzheimer-Krankheit (early Alzheimer disease), der in dieser Form von der EMA in Zulassungstext von Lecanemab aufgenommen wurde, sich so in der Fachinformation zu Lecanemab findet und auch in den Titel des IQWiG-Berichts übernommen wurde. Die Grundlage des Konzeptes der frühen Alzheimer-Krankheit ist die Entwicklung von Biomarkern für die Pathologie der Erkrankung im Liquor cerebrospinalis seit den 1990iger Jahre, mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) seit den frühen 2000er Jahren und aktuell auch im Blut. Die Biomarker-Untersuchungen im Liquor und mittels PET werden in der S3-Leitlinie zur ätiologischen Klärung von Demenzerkrankungen empfohlen und sind insbesondere in der Form der Liquordiagnostik elementarer Bestandteil der heutigen Versorgungspraxis in Expertenzentren, aber auch in nervenärztlichen Praxen und neurologischen und psychiatrischen Krankenhausabteilungen. Bereits 2007 wurde von der International Working Group (IWG) das Konzept der Diagnosestellung der Alzheimer-Krankheit im Stadium des MCI bei Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Krankheit vorgeschlagen [4]. Es erfolgte eine kontinuierliche Weiterentwicklung dieses Konzeptes vor dem Hintergrund des wissenschaftlichen Fortschritts mit der letzten IWG-Publikation hierzu im Jahr 2024 und paralleler konzeptueller Entwicklung in den USA [5,6]. Seit 2023 ist das Konzept der Diagnose der Alzheimer-Krankheit bereits im Stadium des MCI bei positivem Biomarker-Nachweis eine konsenterte Empfehlung der S3-	<u>Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind</u> 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. 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

Stellungnehmer: Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Leitline Demenzen (37 beteiligte Gesellschaften und Verbände, 90% Konsens) [7] (Living Guideline (Version 5.2, 28.02.2025) verfügbar unter https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013). Das gleiche Konzept wurde auch in Form der Leichtgradigen Neurokognitiven Störung bei Alzheimer-Krankheit in ICD-11 aufgenommen. Das DZNE hat zu dieser Entwicklung u.a. mit der DELCODE-Studie beigetragen [8]. Da es sich bei Lecanemab um eine Substanz handelt, die gegen Amyloid, also einen wesentlichen Teil der ursächlichen Pathologie der Alzheimer-Krankheit, gerichtet ist, ist die syndromale Unterteilung des Krankheitskontinuums in eine MCI- und eine Demenz-Subgruppe unzulässig. Dieser Ansatz ist so, als würde man Patienten in einer Studie zu einem Chemotherapeutikum in der Onkologie in zwei Gruppen in Abhängigkeit von der Tumorschmerzintensität (schwach, stark) unterteilen.	Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. <u>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</u> 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. 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 zweite Einteilung, die das IQWiG vornimmt, ist die Aufteilung der Patienten der MCI-Gruppe und der Demenz-Gruppe in diejenigen, die Acetylcholinesterasehemmer (AChE-I) erhalten und die diese Behandlung nicht erhalten, da diese Medikamentengruppe als	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bei Demenz, nicht aber bei MCI angesehen wird. Es ist korrekt, dass AchE-I für die syndromal-diagnostizierte leichte bis mittelschwere Demenz von Alzheimer-Typ in der EU zugelassen sind und spätestens seit der ersten Auflage der S3-Leitlinie Demenzen im Jahr 2008 in Deutschland für die Behandlung empfohlen werden. Es ist auch korrekt, dass keine spezifische medikamentöse Therapie für das syndromal diagnostizierte MCI empfohlen wird. Hieraus abzuleiten, dass AchE-I eine ZVT bei Demenz für eine Behandlung mit Lecanemab darstellt, ist aber aus wissenschaftlicher Sicht nicht adäquat und nicht nachvollziehbar. AchE-I wirken syndromal über eine Konzentrationserhöhung des Neurotransmitters Acetylcholin an der Synapse. Die führt zu einer temporären Verbesserung von Aufmerksamkeit und Gedächtnis, hat aber keinen Effekt auf das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit. Daher verschlechtern sich die Patienten mit AchE-I-Behandlung im Verlauf parallel zu einer unbehandelten Patientengruppe. Der Therapieansatz ist zudem unspezifisch und auch bei anderen Demenzerkrankungen (z.B. Demenz bei Parkinson-Krankheit) in ähnlicher Form wirksam. Lecanemab reduziert dagegen die Amyloid-Ablagerungen im Gehirn. Damit greift diese Behandlung direkt und kausal in den Pathomechanismus der Alzheimer-Krankheit ein und verzögert den Krankheitsverlauf, hat aber keinen symptomatischen Effekt i.S. einer Verbesserung am Beginn der Behandlung. Aus den unterschiedlichen Wirkeffekten leitet sich auch bei Nicht-Betrachtung der Mechanismen ab, dass man diese Behandlungen kombiniert und nicht alternativ geben wird (Progressionsverzögerung der Pathologie durch Lecanemab, symptomatische Stützung durch AchE-I). Die	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 Antikoagulanzen 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. 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen zu Baseline zu Baseline erhalten haben (N = 139 [Lecanemab] versus N = 138 [Placebo]); nachfolgend Studienteilpopulation b

Stellungnehmer: Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Medikamentengruppe der AchE-I als ZVT gegenüber Lecanemab zu betrachten, wäre vergleichbar mit einer Bewertung eines Chemotherapeutikum bei einer Krebserkrankung gegenüber einer Schmerztherapie bei derselben Krebserkrankung als ZVT. Aus wissenschaftlicher Sicht ist es unzweifelhaft so, dass es sich bei Lecanemab um ein first-in-class Medikament handelt, das zugelassen ist für die erstmalig definierte Indikation der frühen Alzheimer-Krankheit (leichte kognitive Störung oder leichte Demenz mit nachgewiesener Alzheimer-Pathologie) und für das es keine ZVT gibt.	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.
Der dritte Punkt, der an dem IQWiG-Bericht zu kritisieren ist, ist der statistische Ansatz der Responder-Analyse. Das IQWiG beschreibt in seinem Methodenpapier, dass grundsätzlich eine Veränderung von 15% auf der für eine Endpunktmessung verwendeten Skala als patientenrelevant angesehen wird, kleinere Veränderungen nicht. Es ist zweifelhaft, dass dieser Ansatz allen Fragestellungen gerecht wird. Insbesondere ist zu differenzieren zwischen Therapien, die zu einer Verbesserung führen und Therapien, die eine Progressionsverlangsamung erreichen. Wendet man das 15%-Kriterium auf den zweiten Fall an, bedeutet dies, dass nur Patienten in der Analyse betrachtet werden, die sich im Untersuchungszeitraum um mindestens 15% verschlechtern haben. Es findet also eine Selektion derjenigen statt, die einen besondere aggressiven Krankheitsverlauf zeigen und ausschließlich diese werden in der statischen Betrachtung berücksichtigt. Alle anderen, die sich ebenfalls verschlechtern, aber nicht das 15%-Kriterium erreichen, werden nicht berücksichtigt. Im konkreten Fall bedeutet dies, dass nach der Einteilung der Gesamtstichprobe in die vier Untergruppen (MCI mit und ohne AchE-I,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. <u>Endpunkt Symptomatik mittels Clinical Dementia Rating (CDR)</u> Es liegen Auswertungen auf Grundlage des CDR-SB zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte (2,7 Punkte entsprechen 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf Basis dieser Analysen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Patientenpopulationen a und b. 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.

Stellungnehmer: Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
leichte Demenz mit und ohne AchE-I) von den 1.734 Patienten der CLARITY AD Studie noch 47 (22 vs. 25) und damit 3% der Gesamtstichprobe für die Analyse der Patienten mit MCI und 67 (28 vs. 39) und damit 4% der Gesamtstichprobe für die Analyse der leichten Demenz von Bedeutung sind. Zusammengefasst sind durch die IQWiG-Methode der Vierteilung der Gruppe und der Responder-Analyse mit dem 15%-Verschlechterungskriterium nur noch 7% (114 von 1.734) der Gesamtstichprobe der CLARITY AD Studienteilnehmer für die statische Effektbewertung relevant. Es liegt auf der Hand, dass diese Methodik mit der drastischen Reduktion der statistischen Power dem Datensatz in keiner Weise gerecht wird. Hier ist zu ergänzen, dass bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation, nach Ausschluss der homozygoten APOE4-Träger entsprechend der Zulassung in der EU, die IQWiG-Responder-Analyse signifikant zugunsten von Lecanemab ausfällt. Dies ist im Anhang des IQWiG-Berichts auf Seite 128 dargestellt.	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. Für die Patientenpopulation b zeigt sich 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.
Die Bewertung des IQWiG des fehlenden Nachweises eines Nutzens von Lecanemab – nach massiver Datenreduktion und Anwendung einer Responder-Analyse mit geringerer statistischer Power als bei einer Betrachtung des gesamten Datensatzes – steht im deutlichen Widerspruch zu den signifikanten Ergebnissen auf alle klinischen Endpunkte (Kognition, Alltagsfunktion, Lebensqualität, Angehörigenbelastung) bei Betrachtung der gesamten Stichproben der CLARITY AD Studie mit einem gemischten Modell mit Messwiederholungen, welches der Bewertung der Daten durch die EMA zugrunde liegt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zum Endpunkt Symptomatik verwiesen.

Stellungnehmer: Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Gesamtstichprobe der CLARITY AD Studie zeigte sich nach Ausschluss der homozygoten Träger des APOE4-Allels, entsprechend der Zulassung in der EU, eine Verlangsamung des Fortschreitens der Symptome von 31% über einen Zeitraum von 18 Monaten auf dem primären Endpunkt Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB). Das klinische Interview CDR, was durch einen trainierten Rater mit dem Patienten und einem Angehörigen durchgeführt wird und ca. 30-45 Minuten dauert, umfasst die Kernsymptome der Alzheimer-Krankheit (Gedächtnis, Orientierung, Problemlösefähigkeit, Alltagsfunktionsfähigkeit zuhause und außerhalb des Hauses und eigene körperliche Versorgung). Neben dem kontinuierlichen Wert des CDR-SB kann ein CDR-Globalwert berechnet werden. Mögliche Werte sind 0 (keine kognitiven Beeinträchtigungen), 0,5 (leichte Beeinträchtigung, entsprechend einem MCI), 1 (entsprechend einer leichten Demenz), 2 (entsprechend einer mittelschweren Demenz) und 3 (entsprechend einer schweren Demenz). Ein Wert von 0,5 zeigt somit eine objektive kognitive Beeinträchtigung an, die aber noch mit einer selbstständigen Lebensführung und sehr wenig Unterstützungsbedarf verbunden ist. Ein CDR-Wert von 1 dagegen zeigt den Verlust der Fähigkeit zur selbstständigen Lebensführung und kontinuierlichen Unterstützungsbedarf durch Angehörige an. Bei einem Wert von 2 ist Unterstützung in basalen Alltagsdingen erforderlich und ein eigener Beitrag zur Alltagsversorgung ist nicht mehr möglich. In dem Supplement der Publikation der CLARITY AD Studie ist eine signifikante Risikoreduktion um 31% (Hazard Ratio: 0,69) in Bezug auf den Übergang der Patienten innerhalb von 18 Monaten von entweder einem CDR-Wert von 0,5 zu 1 oder von 1 zu 2 angegeben [3]. Nach Ausschluss der homozygoten Träger des APOE4-Allels, wie in der EU vorgeschrieben,	

Stellungnehmer: Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beträgt die Risikoreduktion in der Responder-Analyse 34% (Hazard Ratio: 0,66; 95% Konfidenzintervall: 0,53, 0,81, $p = 0.00005$). Hierbei handelt es sich um einen hoch relevanten Endpunkt für die Betroffenen und Angehörigen. Eine aktuelle Analyse der offenen Weiterbehandlung ("open label extension") der CLARITY AD Studie legt nahe, dass die Effekte der Behandlung mit Lecanemab über die 18 Monaten hinaus an Größe zunehmen [9].	
Insgesamt ist die Herangehensweise des IQWiG in Bezug auf die Nutzenbewertung von Lecanemab bei der leichten Alzheimer-Krankheit nicht adäquat und damit nicht aussagekräftig. Die formalistische Anwendung von generischen Kriterien mit der Folge der Zerlegung der Gesamtgruppe in Untergruppen durch die Anwendung von Krankheitskonzepten, die nicht der Studie entsprechen, durch eine nicht sachgerechte ZVT und durch eine ebenfalls nicht sachgerechte statistische Auswertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass es keine signifikante Überlegenheit von Lecanemab und damit keinen Hinweis für einen Nutzen gäbe. Durch diese Methodik wird der Nutzen für Patienten negiert, der sich aus einer Betrachtung der Studie, wie sie eigentlich konzipiert ist und auch von der EMA gesehen wurde, durch die konsistente, klar signifikante Überlegenheit von Lecanemab gegenüber Placebo auf allen klinischen Endpunkten eindeutig ableiten lässt. Das DZNE ist ein Deutsches Zentrum der Gesundheitsforschung für neurodegenerative Erkrankungen. Das Forschungsspektrum der DZNE umfasst die Grundlagenwissenschaften, die klinischen Forschung, die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Versorgungs- und Pflegeforschung sowie die Epidemiologie. Die Förderung von ca. 100 Million € jährlich wird zu 90% vom Bund und 10% von den Ländern der jeweiligen DZNE-Standorte getragen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung:</u> Die Auftrennung der Patientengruppe der CLARITY AD Studie in MCI und Demenz ist nicht adäquat. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Analyse der Gesamtstichprobe (MCI und Demenz zusammen).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Patientengruppendifferenzierung, zweckmäßigen Vergleichstherapie und den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

Stellungnehmer: Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung:</u> Die ZVT ist nicht adäquat. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Analyse der Gesamtstichprobe ohne Berücksichtigung der Behandlung mit AchE-I.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.
	<u>Anmerkung:</u> Das Response-Kriterium einer Veränderung der CDR-SB von mindestens 15% ist nicht adäquat. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Falls eine Responder-Analyse gewählt wird, sollte der Übergang von CDR-Global Score von 0,5 auf 1 oder von 1 auf 2 innerhalb der 18 Monate als Response-Kriterium gewählt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zum Endpunkt Symptomatik verwiesen.

Literaturverzeichnis

1. Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sethuraman G, Liu-Seifert H, Dowsett SA, Pontecorvo MJ, Dean RA, Demattos R. Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement*. 2016 Feb;12(2):110-120. doi: 10.1016/j.jalz.2015.06.1893. Epub 2015 Aug 1. PMID: 26238576.
A.
2. Heinzinger N, Maass A, Berron D, Yakupov R, Peters O, Fiebach J, Villringer K, Preis L, Priller J, Spruth EJ, Altenstein S, Schneider A, Fliessbach K, Wiltfang J, Bartels C, Jessen F, Maier F, Glanz W, Buerger K, Janowitz D, Perneczky R, Rauchmann BS, Teipel S, Killimann I, Göerß D, Laske C, Munk MH, Spottke A, Roy N, Heneka MT, Brosseon F, Dobisch L, Ewers M, Dechent P, Haynes JD, Scheffler K, Wolfsgriber S, Kleineidam L, Schmid M, Berger M, Düzel E, Ziegler G; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Exploring the ATN classification system using brain morphology. *Alzheimers Res Ther*. 2023 Mar 13;15(1):50. doi: 10.1186/s13195-023-01185-x. PMID: 36915139; PMCID: PMC10009950.
3. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36449413.
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734-46. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3. PMID: 17616482.
5. Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, Kivipelto M, Jessen F, Hanseeuw B, Boada M, Barkhof F, Nordberg A, Froelich L, Waldemar G, Frederiksen KS, Padovani A, Planche V, Rowe C, Bejanin A, Ibanez A, Cappa S, Caramelli P, Nitrini R, Allegri R, Slachevsky A, de Souza LC, Bozoki A, Widera E, Blennow K, Ritchie C, Agronin M, Lopera F, Delano-Wood L, Bombois S, Levy R, Thambisetty M, Georges J, Jones DT, Lavretsky H, Schott J, Gatchel J, Swantek S, Newhouse P, Feldman HH, Frisoni GB. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol*. 2024 Dec 1;81(12):1304-1311. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.3770. PMID: 39483064; PMCID: PMC12010406
B.
6. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, Hansson O, Ho C, Jagust W, McDade E, Molinuevo JL, Okonkwo OC, Pani L, Rafii MS, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R, Teunissen CE, Carrillo MC. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024 Aug;20(8):5143-5169. doi: 10.1002/alz.13859. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38934362; PMCID: PMC11350039.

7. Jessen F, Bohr L, Kruse C, Dodel R. Die S3-Leitlinien Demenzen [The German S3 guidelines on dementia]. *Nervenarzt*. 2023 Jul;94(7):609-613. German. doi: 10.1007/s00115-023-01492-6. Epub 2023 May 26. PMID: 37233772.
8. Jessen F, Spottke A, Boecker H, Brosseon F, Buerger K, Catak C, Fliessbach K, Franke C, Fuentes M, Heneka MT, Janowitz D, Kilimann I, Laske C, Menne F, Nestor P, Peters O, Priller J, Pross V, Ramirez A, Schneider A, Speck O, Spruth EJ, Teipel S, Vukovich R, Westerteicher C, Wiltfang J, Wolfsgrober S, Wagner M, Düzel E. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimers Res Ther*. 2018 Feb 7;10(1):15. doi: 10.1186/s13195-017-0314-2. PMID: 29415768; PMCID: PMC5802096.
9. van Dyck CH, Sperling R, Johnson K, Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Gee M, Hersch S, Irizarry M, Kramer L. Long-term safety and efficacy of lecanemab in early Alzheimer's disease: Results from the clarity AD open-label extension study. *Alzheimers Dement*. 2025 Dec;21(12):e70905. doi: 10.1002/alz.70905. PMID: 41355080; PMCID: PMC12682705.

5.19 Stellungnahme von Prof. Dr. Timo Grimmer, für TUM Universitätsklinikum

Datum	<< 14.12.2025 >>
Stellungnahme zu	<< Lecanemab >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. Timo Grimmer, für TUM Universitätsklinikum >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Timo Grimmer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat mittlerweile festgestellt, dass „Lecanemab der erste monoklonale Antikörper zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit [ist]. Insofern unterscheidet sich Lecanemab von den bisher verfügbaren Antidementiva dahingehend, dass die Therapie auf zugrundeliegende Krankheitsprozesse abzielt.“ [1] Richtigerweise erkennt der G-BA an, dass sich der Wirkmechanismus „auf zugrundeliegende Krankheitsprozesse“ vom symptomatischen Wirkmechanismus der Anti-Dementiva Donepezil, Galantamin, Rivastigmin oder Memantine unterscheidet. Im Gegensatz zu dein symptomatischen Anti-Dementiva wächst der Nutzen von Lecanemb über die Zeit vgl. bsw. [2] Figure 3D. Folglich ist der Zusatznutzen von Lecanemeb als add-on auf eine standard-of-care-(SOC)-Behandlung gegenüber einem abwartenden Vorgehen als add-on zu einer SOC Behandlung zu evaluieren.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Zweckmäßige Vergleichstherapie Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen 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 vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Timo Grimmer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SOC in der Zielindikation frühe Alzheimer-Krankheit [3] beinhaltet entsprechend S3-Leitlinie Demenzen die pharmakologische Behandlung mit Cholinesterase-Hemmern (abhängig vom klinischen Schweregrad, Kontraindikationen, Patientenpräferenzen) und nicht-pharmakologischen Therapien wie kognitiver Stimulation [4]. Der tatsächliche SOC folgt nur teilweise der S3-Leitlinie Demenzen, bsw. erhalten weniger als 70% aller Patienten mit Indikation eine Behandlung mit einem Cholinesterase-Hemmer. [5]. Die Phase-III-Studie zu Lecanemab ist hinsichtlich des SOC bei früher Alzheimer-Krankheit in Deutschland vergleichbar: es wurde keine Behandlung nach SOC verboten, es bestand allerdings das Einschlusskriterium, dass Pat. mit Anti-Dementivum dieses bereits seit einigen Monaten stabil einnehmen mussten, um einen Einfluss des symptomatischen Wirkmechanismus der Antidementia auf die Endpunkte zu verhindern [6]. Statistisch erlaubt dieses Studiendesign Gruppen-Unterscheide auf die Endpunkte allein der Wirkung von Lecanemab zuzuordnen. Nutzenbewertung	<u>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</u> 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. <u>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</u> 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-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die klinische Phase III-Studie zeigte auf quasi allen Endpunkten signifikant bessere Ergebnisse für Lecanemab+SOC als für Placebo, das aus Sicht dieses Experten bereits Nutzen nahelegt. Auswertungen, die besonders überzeugend deutlichen Nutzen demonstrieren, beinhalten: A) Time to Worsening of Global CDR Score Eine sehr robuste Beurteilung von Nutzen: Eine Veränderung von CDR global 0,5 auf 1 entspricht des Übergangs von Selbstständigkeit im klinischen Alltag hin zu Hilfsbedürftigkeit, der Übergang von CDR global 1 auf 2 entspricht der Verschlechterung, das häusliche Umfeld nicht mehr ohne fremde Hilfe verlassen zu können. Diese prä-spezifizierte Analyse ergab eine hazard ratio (HR) von 0,69 für Lecanemab. B) Patient reported outcomes	Träger sind, bestimmt. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden. Endpunkt Symptomatik mittels Clinical Dementia Rating (CDR) Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu beiden CDR-Gesamtscores (CDR-Global Score [CDR-GS] und -Sum of Boxes [CDR-SB]) 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. Es liegen Auswertungen auf Grundlage des CDR-SB zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte (2,7 Punkte entsprechen 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf Basis dieser Analysen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Patientenpopulationen a und b. 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Timo Grimmer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Lebensqualität der Teilnehmer mit früher Alzheimer-Krankheit wurde durch gebräuchliche Skalen erfasst. Sowohl mit der über Krankheitsbilder in der Medizin hinweg gebräuchlichen European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D-5L) als auch mit der für die Alzheimer-Krankheit spezifischen Quality of Life in AD (QOL-AD). Ein beiden Skalen verschlechterte sich die Lebensqualität der mit Lecanemab+SOC vs. Zuwarten+SOC um zumindest um 45% langsamer (7). Dem deutlichen Nutzen, s.o., stehen die ernsthaften Nebenwirkungen, insb Hirnschwellungen (ARIA-E) gegenüber. Um dieses Risiko zu kontrollieren, unterliegt Lecanemab in einem controlled access-Programm CAP), hat der G-BA die Verordner auf Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie sowie für Neurologie beschränkt, wurde von der EMA für Patienten mit dem höchsten Risiko, mit ApoE Homozygotie kontraindiziert, und sind regelmäßige MRT-Kontrollen zur Frühidentifikation diese Nebenwirkung notwendig.	Auf Basis der stetigen Analysen zeigt sich für die Patientenpopulation a kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Patientenpopulation b zeigt sich 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. Endpunkt Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala des EQ-5D Die VAS des EQ-5D wird in der Kategorie Morbidität für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Es liegen Auswertungen auf Grundlage des ADAS-Cog14 zur Verschlechterung um mindestens 13,5 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Auf Basis dieser Analysen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Patientenpopulationen a und b Endpunkt Lebensqualität mittels Quality of Life in Alzheimer’s Disease Scale (QOL-AD) Es liegen Auswertungen zur Verschlechterung um mindestens 5,85 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Timo Grimmer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auf Basis dieser Analysen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Patientenpopulationen a und b. In der Gesamtschau lassen sich für die Patientenpopulationen a und b auf Basis der Studie CLARITY AD in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede feststellen. Ein Zusatznutzen von Lecanemab ist damit nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Timo Grimmer,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) Nummer 10a (Lecanemab) Vom 20. November 2025; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12081/2025-11-20_AM-RL-III-Nr10a-Antidementiva-Lecanemab_TrG.pdf
2. van Dyck CH, Sperling R, Johnson K, Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Gee M, Hersch S, Irizarry M, Kramer L. Long-term safety and efficacy of lecanemab in early Alzheimer's disease: Results from the clarity AD open-label extension study. *Alzheimers Dement*. 2025 Dec;21(12):e70905.
3. FACHINFORMATION; LEQEMBI® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: September 2025; <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025319/leqembi-100-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>
4. DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.) S3-Leitlinie Demenzen, Living Guideline, Version 5.2, 28.02.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>
5. Bohlken J, Kostev K, Michalowsky B. Alzheimer-Demenz und Antidementiva-Verordnungen 2010–2021 in 357 Hausarzt- und 71 Facharztpraxen [Alzheimer's Dementia and Anti-Dementia Medication Prescriptions 2010-2021 in 357 GP Practices and 71 Specialist Practices]. *Psychiatr Prax*. 2025 Jan;52(1):44-47.
6. van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 388(1), 9-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
7. Cohen S, van Dyck CH, Gee M, Doherty T, Kanekiyo M, Dhadda S, Li D, Hersch S, Irizarry M, Kramer LD. Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;10(4):771-777

5.20 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Datum	<< 18.Dezember.2025 >>
Stellungnahme zu	<< Lecaneman/Leqembi>>
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Krankheitskonzept aus geriatrischer Sicht Aus geriatrischer Sicht ist die Alzheimer-Krankheit als kontinuierlicher, chronisch progredienter Krankheitsprozess zu verstehen, der von asymptomatischen Phasen über das Stadium der leichten kognitiven Störung (MCI) und der leichten Demenz bis hin zu mittelschweren und schweren Demenzstadien reicht. Diese Kontinuumskonzeption entspricht dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand, ist in der S3-Leitlinie Demenzen verankert und liegt der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Lecanemab zugrunde. Bei biomarkerbestätigter Alzheimer-Pathologie stellt MCI keine eigenständige Entität dar, sondern eine frühe klinische Manifestation derselben Erkrankung. Studien zeigen, dass bei biomarkerpositivem MCI etwa 50% bis >90% der Patient:innen innerhalb von 3–5 Jahren zur Alzheimer-Demenz konvertieren (Trudel et al. 2025, van Maurik et al., 2019; Vos et al., 2015; Wang et al. 2024). Die vom IQWiG angeführte Progressionsrate von lediglich 38 % basiert hingegen auf unspezifisch definiertem MCI ohne pathologischen Nachweis und ist nicht direkt auf die biomarkerpositive Zielpopulation von Lecanemab übertragbar. Die im IQWiG-Bericht vorgenommene strikte Trennung zwischen MCI und leichter Demenz fragmentiert aus geriatrischer Sicht den kontinuierlichen Krankheitsverlauf künstlich. Diese Dichotomisierung verzerrt den therapeutischen Ansatz einer frühen,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen 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 vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
krankheitsmodifizierenden Intervention und unterschätzt deren potenziellen Nutzen für ältere Patient:innen. Geriatrische Relevanz: Frühzeitige Intervention in der Phase bei biomarkerbestätigtem MCI kann funktionelle Ressourcen länger erhalten, Pflegebedürftigkeit verzögern und Selbstständigkeit im Alltag sichern – zentrale Ziele geriatrischer Versorgung.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT): Die vom IQWiG getrennt festgelegte ZVT für MCI (beobachtendes Abwarten) und leichte Demenz (AChE-Hemmer) ist aus geriatrischer Sicht kritisch: • MCI: Randomisierte Studien zu AChE-Hemmern rekrutierten klinisch definiertes MCI ohne Biomarkerbestätigung und zeigten keine überzeugenden Effekte auf Progression oder kognitive Endpunkte. Die fehlende Evidenz für biomarkerbestätigte Alzheimer-MCI ist jedoch nicht gleichbedeutend mit fehlender Wirksamkeit. • Praktische Relevanz: Bereits im frühen Stadium existiert ein klinisch relevantes cholinerges Defizit. AChE-Hemmer werden in Deutschland bei einem relevanten Teil der MCI-Patient:innen eingesetzt. Ihr Ausschluss aus der Nutzenbewertung ist medizinisch und versorgungspraktisch nicht gerechtfertigt. • Leichte Demenz: Die ZVT bildet die Versorgungsrealität nur unzureichend ab. Versorgungsdaten zeigen, dass lediglich etwa 50 % der hausärztlich und 65 % der fachärztlich betreuten Patient:innen antidementiv behandelt werden (Bohlken et al.,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Patientengruppendifferenzierung verwiesen. <u>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</u> 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. 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

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2025). Gründe sind Multimorbidität, Kontraindikationen, Unverträglichkeiten und Patientenpräferenzen. Zudem ist hervorzuheben, dass der Einfluss begleitender AChE-I-Therapien in der CLARITY-AD-Studie methodisch kontrolliert wurde (stratifizierte Randomisierung, stabile Vorthherapie). Die Studie bildet damit die klinische Versorgungsrealität besser ab als die vom IQWiG definierte ZVT. Geriatrische Relevanz: Die ZVT muss die Heterogenität, Multimorbidität, Polypharmazie und individuellen Therapiepräferenzen älterer Patient:innen berücksichtigen, um eine valide Nutzenbewertung zu ermöglichen.	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. <u>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</u> 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.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im vorliegenden 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. 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.
Subgruppenbildung und Statistik: Die extensive Subgruppenbildung (MCI ohne AChE-I, leichte Demenz mit AChE-I) reduziert die analysierte Population erheblich (nur 27 % bzw. 15 % der Gesamtpopulation) und schwächt die statistische Aussagekraft. Große Teile der zugelassenen Zielpopulation bleiben unberücksichtigt.	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 Antikoagulanzen 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.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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.
Klinische Relevanz: Responder-Analysen auf Basis starrer Schwellenwerte (z. B. ≥ 15 % der Skalenbreite der CDR-SB) erfassen zudem die klinisch relevanten Effekte einer verlangsamen	Endpunkt Symptomatik mittels Clinical Dementia Rating (CDR) Es liegen Auswertungen auf Grundlage des CDR-SB zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte (2,7 Punkte entsprechen

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Krankheitsprogression nur unzureichend. Gerade im frühen Krankheitsstadium sind subtile Verzögerungen des funktionellen Abbaus für ältere Menschen von hoher Bedeutung, auch wenn formale Responder-Kriterien nicht erreicht werden. Geriatrische Relevanz: Für ältere Patientinnen und Patienten sind kleine Verzögerungen der Progression oft entscheidend, da sie den Erhalt von Selbstständigkeit, Mobilität (z.B. Autofahren) und Lebensqualität bedeuten.	15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf Basis dieser Analysen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Patientenpopulationen a und b. 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. Für die Patientenpopulation b zeigt sich 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.
Funktionelle Endpunkte und Alltagsrelevanz: Die Erfassung von Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) stellt einen zentralen patientenrelevanten Endpunkt dar. Aus geriatrischer Sicht ist nicht primär die isolierte kognitive Testleistung entscheidend, sondern die Fähigkeit, den Alltag selbstständig zu bewältigen.	Impairment Activities of Daily Living Inventory (ADCS-MCI-ADL) 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

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das in CLARITY-AD eingesetzte Instrument ADCS-MCI-ADL ist international etabliert, validiert und insbesondere für frühe Krankheitsstadien geeignet. Die Nichtberücksichtigung dieser Daten durch das IQWiG ist aus geriatrisch-klinischer Sicht nicht nachvollziehbar und steht im Widerspruch zur regulatorischen Praxis und zur Versorgungsrelevanz funktioneller Endpunkte.	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- Bohlken J, Kostev K, Michalowsky B. Alzheimer-Demenz und Antidementiva-Verordnungen 2010–2021 in 357 Hausarzt- und 71 Facharztpraxen [Alzheimer's Dementia and Anti-Dementia Medication Prescriptions 2010-2021 in 357 GP Practices and 71 Specialist Practices]. *Psychiatr Prax.* 2025 Jan;52(1):44-47. doi: 10.1055/a-2370-1933.
- DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.) S3-Leitlinie Demenzen, Living Guideline, Version 5.2, 28.02.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>
- Trudel L, Therriault J, Macedo AC, Servaes S, Hosseini SA, Bezgin G, Rahmouni N, Chan T, Fernandez-Arias J, Aumont É, Wang YT, Zheng Y, Hall B, Hopewell R, Hsiao CH, Toga AW, Braskie MN, Meeker KL, Soucy JP, Gauthier S, Vitali P, O'Bryant SE, Pascoal TA, Rosa-Neto P. Rates of clinical progression according to biological Alzheimer's disease stages. *Alzheimers Dement.* 2025 Sep;21(9):e70624. doi: 10.1002/alz.70624.
- van Maurik IS, Vos SJ, Bos I, Bouwman FH, Teunissen CE, Scheltens P, Barkhof F, Frolich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, Peters O, Rütther E, Nobili F, Frisoni GB, Spuru L, Freund-Levi Y, Wallin AK, Hampel H, Soininen H, Tsolaki M, Verhey F, Kłoszewska I, Mecocci P, Vellas B, Lovestone S, Galluzzi S, Herukka SK, Santana I, Baldeiras I, de Mendonça A, Silva D, Chetelat G, Egret S, Palmqvist S, Hansson O, Visser PJ, Berkhof J, van der Flier WM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Biomarker-based prognosis for people with mild cognitive impairment (ABIDE): a modelling study. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1034-1044.
- Vos, S. J., Verhey, F., Frölich, L., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Maier, W., Peters, O., Rütther, E., Nobili, F., Morbelli, S., Frisoni, G. B., Drzezga, A., Didic, M., van Berckel, B. N., Simmons, A., Soininen, H., Kłoszewska, I., Mecocci, P., Tsolaki, M., Vellas, B., ... Visser, P. J. (2015). Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain : a journal of neurology*, 138(Pt 5), 1327–1338. <https://doi.org/10.1093/brain/awv029>
- Wang, X., Zhou, S., Ye, N., Li, Y., Zhou, P., Chen, G., & Hu, H. (2024). Predictive models of Alzheimer's disease dementia risk in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and critical appraisal. *BMC geriatrics*, 24(1), 531. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-05044-8>

5.21 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	22. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit), Nr. 2139, A25-111, Version 1.0, Stand: 27.11.2025
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die Alzheimer-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung, die zu einer Hirnatrophie insbesondere im parietotemporalen und frontalen Kortex führt. Histopathologisch finden sich extrazelluläre Ablagerungen von β-Amyloid-Proteinen sowie intrazelluläre Konglomerate aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein. Charakteristisch für die symptomatischen Stadien der Krankheit ist eine progrediente demenzielle Symptomatik, bei der sich mindestens zwei kognitive Funktionsbereiche zunehmend verschlechtern. Hierdurch verlieren Patientinnen und Patienten zunehmend die Fähigkeit, grundlegende Aufgaben des täglichen Lebens zu bewältigen. Der leichten Alzheimer-Demenz (AD) geht das Stadium der leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) voraus, bei dem erste objektiv messbare kognitive Leistungseinbußen vorliegen, Alltagsaktivitäten jedoch noch unabhängig durchgeführt werden können. <u>Arzneimittel</u> Lecanemab ist seit dem 15.04.2024 zugelassen für Erwachsene mit klinisch diagnostizierter 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. Lecanemab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1(IgG1)-Antikörper, der bevorzugt an lösliche Formen von Amyloid-Beta (Aβ), aber auch an unlösliche Fibrillen bindet. Hierdurch soll die Neurodegeneration und die Progredienz kognitiver und funktioneller Defizite verlangsamt werden.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Der Zusatznutzen von Lecanemab wird bewertet bei Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lecanemab <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Erwachsene mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind:</td></tr> <tr> <td>1</td><td>mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit</td><td>beobachtendes Abwarten^b</td></tr> <tr> <td>2</td><td>mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit</td><td>Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin^{b,c}</td></tr> </tbody> </table> a. Dargestellt ist die jeweils vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (Ergotherapie, z. B. Hirnleistungstraining) sollten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. c. Die AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden. Für die Nutzenbewertung ist eine zulassungskonforme Anwendung der eingesetzten Wirkstoffe im Rahmen einer Studie zu beachten. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; MCI: leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment) Für den deutschen Versorgungskontext maßgeblich ist die S3-Leitlinie „Demenzen“ (1). Bei Patienten mit MCI wird keine	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind:			1	mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit	beobachtendes Abwarten ^b	2	mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit	Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin ^{b,c}	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Zweckmäßige Vergleichstherapie Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen 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 vorliegenden Stellungnahmeverfahren wurde darauf hingewiesen, dass die Alzheimer-Krankheit eine progredient 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.
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a												
Erwachsene mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind:														
1	mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit	beobachtendes Abwarten ^b												
2	mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit	Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin ^{b,c}												

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pharmakologische Therapie empfohlen, sondern kognitives Training sowie Modifikationen des Lebensstils und der Risikofaktoren. Von Acetylcholinesterasehemmern (AChEI) bei MCI rät die Leitlinie ausdrücklich ab, da eine Metaanalyse unter Einschluss von neun konsistenten Studien keine Verbesserung der Kognition fand. Nach Einschätzung der AkdÄ wird ein Teil der Patienten, die bereits im MCI-Stadium in einer Gedächtnisambulanz vorstellig werden, dennoch einer frühen Off-label-Medikation mit AChEI zugeführt. Bei fehlendem Wirksamkeitsnachweis und häufig schlechter Verträglichkeit von AChEI ist dieses Vorgehen aus Sicht der AkdÄ nicht rational begründbar. Bei Patienten mit leichter AD empfiehlt die Leitlinie neben den oben genannten und psychosozialen Maßnahmen den Einsatz der AChEI Donepezil, Rivastigmin und Galantamin. Da bei leichter AD keine Wirksamkeit von Memantin nachgewiesen ist, wird bei dieser Patientengruppe vom Einsatz von Memantin abgeraten. Ein in der Versorgung relevanter Anteil der Patienten wünscht aufgrund des Nutzen-Risiko-Verhältnisses keine Therapie mit AChEI oder bricht die AChEI-Therapie im Verlauf aufgrund von Nebenwirkungen ab. Nach Einschätzung der AkdÄ umfasst die ZVT von Fragestellung 2 deshalb „beobachtendes Abwarten“, wenn AChEI nach adäquater Risiko-Nutzen-Aufklärung durch den Patienten nicht gewünscht oder diese nicht vertragen werden.	<u>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</u> 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. <u>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</u> 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, bestimmt. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden.
	<u>Eingeschlossene Studien</u> Der pharmazeutische Unternehmer (pU) und das IQWiG stimmen überein, dass die Studie 201 für die Nutzenbewertung ungeeignet ist. Aufgrund eines Eingriffs in das Randomisierungsschema liegt eine ausreichend lange Beobachtungsdauer nur für ApoE ε4-Nichtträger vor (Lecanemab n = 113, Placebo n = 72). Zudem wurden Patienten bei Anpassungen der antidementiven Begleittherapie zensiert. Dies führt aus Sicht des IQWiG zu einer relevanten Verzerrung der Studienergebnisse. Die AkdÄ teilt diese Einschätzung. Für die Nutzenbewertung wird deshalb nur die Studie CLARITY AD herangezogen. <u>Studiendesign</u> Die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) CLARITY AD verglich die zweiwöchentliche Gabe von Lecanemab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (n = 898) mit Placebo (n = 897). Begleitend sollte eine vorbestehende antidementive Therapie in stabiler Dosis fortgeführt werden. Bei medizinischer Notwendigkeit waren Therapieanpassungen bzw. – bei unbehandelten Patienten – eine Therapieinitiierung mit Antidementiva möglich. Aufgrund dieses Studiendesigns können Wirksamkeit und Sicherheit einer Lecanemab-Monotherapie im Vergleich zu anderen Antidementiva nicht beurteilt werden. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung zu Baseline im	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie CLARITY AD vor. <u>zu den für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen</u> 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 Antikoagulanzen 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:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	CDR-SB (Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes) nach 18 Monaten. In die Studie CLARITY AD wurden Erwachsene im Alter von 50 bis 90 Jahren mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder leichter AD (jeweils gemäß den klinischen Kriterien der National Institute on Aging and Alzheimer's Association [NIA-AA]) eingeschlossen (zu den für den Studieneinschluss erforderlichen Scores siehe IQWiG-Dossierbewertung Tabelle 6). Eine Amyloid-Pathologie im Gehirn musste mittels PET mit Amyloid-spezifischen Tracern oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau/Amyloid β nachgewiesen sein. Eine Studienteilnahme war nicht möglich bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, wenn diese die kognitive Beeinträchtigung verstärken oder die Studiendurchführung beeinträchtigen könnten. Auch diverse pathologische Befunde im kranialen MRT führten zum Studienausschluss (siehe IQWiG-Dossierbewertung S. I.36). Zudem wurden Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken, Schlaganfall oder Krampfanfällen im Vorjahr generell ausgeschlossen. <u>Durch das IQWiG berücksichtigte Teilpopulationen</u> Das IQWiG schließt für die Nutzenbewertung diejenigen Studienteilnehmer von CLARITY AD aus, die nicht zulassungskonform Lecanemab erhielten (homozygote ApoE ϵ4-Träger/Therapie mit Antikoagulanzen) oder deren Begleittherapie nicht der ZVT entsprach (Off-label-Use von Antidementiva bei MCI bzw. keine Therapie mit AChEI oder Therapie mit Memantin bei leichter AD). Für Fragestellung 1 der Nutzenbewertung ergibt sich somit die zulassungskonforme MCI-Population ohne Antidementiva-Therapie (n = 252 vs. n = 245) und für Fragestellung	• Patientengruppe a: Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Störung aufgrund der Alzheimer-Krankheit ohne symptomatische Antidementiva zu Studienbeginn, die ApoE ϵ4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ4-Träger sind sowie keine Antikoagulanzen 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. <u>zu den Limitationen der Studie CLARITY AD</u> <i>fehlende Angaben zur Anwendung nicht-medikamentöser Maßnahmen</i> 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2 die zulassungskonforme Population mit leichter AD mit alleiniger AChEI-Therapie (n = 139 vs. n = 138). Ein Überblick zu den verschiedenen Teilpopulationen gibt der Flowchart im Anhang B.1 der IQWiG-Dossierbewertung. <u>Patientencharakteristika</u> Der pU legt keine Charakterisierung der vom IQWiG für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulationen vor, beschreibt jedoch die Teilpopulationen „MCI ohne Antidementiva“ und „leichte AD mit AChEI-Therapie“, in die er jeweils – entgegen der Zulassungsvorgaben – auch Patienten mit Antikoagulanzen-Therapie und homozygote ApoE ε4-Träger einschließt. In beiden Populationen war das Geschlechterverhältnis ausgewogen. Das mittlere Alter lag bei ca. 70 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten stammte aus Nordamerika, Europa und Australien. Zu Studienbeginn lag der CDR-SB im Mittel bei 2,6 bzw. 2,7 bei Patienten mit MCI und bei 3,6 bzw. 3,7 bei Patienten mit leichter AD. Diese Werte entsprechen dem Stadium einer sehr milden Demenz. <u>Begleittherapie</u> Bei Patienten mit MCI wurde in beiden Armen bei etwa 10 % im Studienverlauf eine Therapie mit Antidementiva begonnen. Überwiegend erfolgte eine Therapie mit Donepezil. Die Gründe für die Therapieinitiierung sind nicht bekannt. Patienten mit leichter AD und AChEI-Vorbehandlung erhielten zu Studienbeginn überwiegend Donepezil. Angaben zu den Dosierungen der AChEI-Therapie liegen nicht vor. Im Studienverlauf wurde die Medikation zumeist stabil gehalten, eine Änderung erfolgte lediglich bei 10 % der Teilnehmer im Lecanemab-Arm und bei 16 % der Teilnehmer	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. <i>fehlende Angaben zur Anwendung der Behandlung mit AChEI</i> 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: 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. <i>fehlende Vorgaben zum Umgang mit fehlender Wirksamkeit oder Progression ins nächste Stadium</i> Gemäß Fachinformation ist die Behandlung mit Lecanemab bei einer Progression der Erkrankung ins mittelschwere Stadium abubrechen. 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Placebo-Arm (siehe IQWiG-Dossierbewertung Tabelle 25). Ein geringer Anteil der Patienten begann dabei eine Therapie mit Memantin (< 3 %). Es ist unklar, ob dem Wechsel auf Memantin eine Krankheitsprogression vorausging.	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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		hinreichend adäquat umgesetzt erachtet. Folglich werden die Ergebnisse auf Basis der Studie CLARITY AD im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.
	<u>Eignung der Studie CLARITY AD zur Nutzenbewertung</u> Aus Sicht der AkdÄ ist die <i>Studiendauer</i> von 18 Monaten akzeptabel, wenngleich insbesondere für MCI eine längere Beobachtungsdauer wünschenswert wäre, da kognitive und funktionelle Beeinträchtigungen in diesem Stadium zumeist langsam progredient sind. Die Ergebnisse der offenen Verlängerungsstudie wurden bereits publiziert (2), sind aber nicht in dem Dossier des pU dargestellt. Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass Fragestellungs-übergreifend aufgrund nicht verfügbarer Informationen zur <i>antidementiven Begleittherapie</i> die Aussagesicherheit der Studie CLARITY AD reduziert ist. Insbesondere ist unklar, in welchen Dosierungen AChEI eingesetzt wurden und wie mit unzureichender Wirksamkeit oder Progression ins nächste Stadium umgegangen wurde. Außerdem fehlen Angaben zu nicht medikamentösen Therapien. Die <i>Studienpopulation</i> in CLARITY AD war hochselektiert. Aus Sicht der AkdÄ schränkt der weitgefaste Ausschluss von Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgung ein, da diese Erkrankungen häufige Komorbiditäten bei der Alzheimer-Krankheit darstellen. Eine Verzerrung ist insbesondere hinsichtlich der Verträglichkeit von Lecanemab anzunehmen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Studie CLARITY AD und deren Limitationen verwiesen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unter Lecanemab traten Infusionsreaktionen deutlich häufiger auf als unter Placebo (Gesamtpopulation 26 % vs. 7 %, ähnliche Werte für die Teilpopulationen, siehe IQWiG-Dossierbewertung Abbildung 20). Aus Sicht der AkdÄ birgt dies die Gefahr der <i>Entblindung</i> bei einem relevanten Anteil der Patienten. Aufgrund der vollständig subjektiv erhobenen Endpunkte würde eine Entblindung die Aussagesicherheit der Studie deutlich senken. In der Primärpublikation wird das Risiko einer Entblindung durch die Feststellung von ARIA (amyloidbedingte Anomalien) diskutiert und eine entsprechende Sensitivitätsanalyse durchgeführt ((3), Sensitivitätsanalyse im Supplement Table S2). Ähnliche Überlegungen bezüglich der Entblindung durch Infusionsreaktionen fehlen. Der pU zieht für die Nutzenbewertung primär die Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD heran, unabhängig von ihrer Konformität mit der Fachinformation (im Folgenden als FI-konform bezeichnet) und unabhängig von der adäquaten Umsetzung der ZVT (im Folgenden als ZVT-konform bezeichnet). Im Kapitel „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ wird diskutiert, inwiefern im aktuell vorgelegten Dossier des pU Informationen zu relevanten <i>Teilpopulationen</i> fehlen.	
	<u>Endpunkte Studie CLARITY AD</u> Wirksamkeit Primärer Endpunkt der Studie CLARITY AD war die Änderung des CDR-SB nach 18 Monaten. Der CDR-SB wird gebildet, indem drei kognitive Domänen (Gedächtnis, Orientierungsvermögen, Urteilsvermögen und Problemlösung) und drei funktionelle	Endpunkt Symptomatik mittels Clinical Dementia Rating (CDR) Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen zu beiden CDR-Gesamtscores (CDR-Global Score [CDR-GS] und CDR-Sum of Boxex [CDR-SB]) 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Domänen (Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbies, Körperpflege) subjektiv auf einer Ordinalskala mit fünf Abstufungen beurteilt werden (0 = keine; 0,5 = fraglich; 1 = leicht; 2 = moderat; 3 = schwer) und anschließend zu einem Summenscore aufaddiert werden. Der CDR-SB weist somit eine Skalenspannweite von 0 bis 18 auf, wobei ein höherer Score einer stärker ausgeprägten Symptomatik und Funktionseinschränkung entspricht. Der pU stellt in Modul 4 A primär die Ergebnisse der <i>Gesamtpopulation</i> der Studie CLARITY AD dar. In der Gesamtpopulation verschlechterte sich der mittlere CRD-SB bis Monat 18 unter Lecanemab um 1,2 Punkte und unter Placebo um 1,66 Punkte, entsprechend einem mittleren Behandlungsunterschied von –0,45 Punkten. Damit wurde im Mittel der in der Literatur übliche MCID (minimal clinically important difference) (4) von einem Punkt für Patienten mit MCI bzw. zwei Punkten für Patienten mit leichter AD nicht erreicht. Zudem liegt, wie das IQWiG erläutert, das 95 % Konfidenzintervall (CI) der SMD (standardized mean difference) nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von –0,20. Für die Nutzenbewertung legt der pU für den CDR-SB Auswertungen zur Verschlechterung um den post hoc festgelegten Schwellenwert von 2,7 Punkten vor. Dies entspricht der vom IQWiG geforderten Skalenspannweite von 15 %. In der Gesamtpopulation verschlechterten sich signifikant weniger Patienten unter Lecanemab als unter Placebo (15,3 % vs. 20,5 %). Das IQWiG unterscheidet im Unterschied zum pU die Teilpopulationen „MCI“ und „leichte AD“ und berücksichtigt hierbei nur FI- und ZVT-konforme Studienteilnehmer. Dabei umfasst die durch das IQWiG	Vor diesem Hintergrund werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Auswertungen zur Beurteilung der Symptomatik auf Basis des CDR-SB herangezogen. <i>Responderanalysen zur Verschlechterung zu Monat 18 auf Basis des CDR-SB</i> Es liegen Auswertungen auf Grundlage des CDR-SB zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte (2,7 Punkte entsprechen 15 % der Skalenspannweite) zu Monat 18 vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Auf Basis dieser Analysen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Patientenpopulationen a und b. <i>stetige Analysen zur Veränderung von Baseline zu Monat 18 auf Basis des CDR-SB</i> 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. Für die Patientenpopulation b zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lecanemab

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	herangezogene AD-Teilpopulation nicht Patienten, die AChEI nach adäquater Risiko-Nutzen-Aufklärung ablehnen oder diese nicht vertragen (siehe auch Kapitel „Fragestellung der Nutzenbewertung und ZVT“). In Anlehnung an die durch den G-BA festgelegten Fragestellungen stellt der pU ergänzend zu seiner Hauptanalyse die Teilpopulationen MCI-Gesamt bzw. AD-Gesamt dar (im Anhang G als Population 1a bzw. 1b bezeichnet), in die er Patienten unabhängig von ihrer Konformität mit der Lecanemab-Zulassung sowie der ZVT einschließt, sowie die MCI-Teilpopulation 2a und die AD-Teilpopulation 2b, für die er – unabhängig von ihrer Konformität mit der Lecanemab-Zulassung – nur Patienten mit einer ZVT entsprechend der Vorgabe des G-BA berücksichtigt. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sowie der verschiedenen Teilpopulationen sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Diskussion ihrer klinischen Relevanz und ihrer Aussagesicherheit erfolgt im Kapitel „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“. Tabelle 2: Verschlechterung im CDR-SB zu Monat 18 um $\geq 2,7$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn in der Studie CLARITY AD <table><tr><th></th><th>Lecanemab</th><th>Placebo</th><th>RR (95 % CI) p-Wert</th></tr><tr><td>MCI/AD-Gesamt</td><td>15,3 %</td><td>20,5 %</td><td>0,80 (0,64–0,99) p = 0,0391</td></tr><tr><td>MCI/AD -Teilpopulationen IQWiG, gepoolt</td><td>15,7 %</td><td>19,3 %</td><td>0,83 (0,60–1,16) p = 0,279</td></tr><tr><td>MCI-Gesamt (Population 1a)</td><td>9,8 %</td><td>15,6 %</td><td>0,63 (0,45–0,89) p = 0,0077</td></tr></table>		Lecanemab	Placebo	RR (95 % CI) p-Wert	MCI/AD-Gesamt	15,3 %	20,5 %	0,80 (0,64–0,99) p = 0,0391	MCI/AD -Teilpopulationen IQWiG, gepoolt	15,7 %	19,3 %	0,83 (0,60–1,16) p = 0,279	MCI-Gesamt (Population 1a)	9,8 %	15,6 %	0,63 (0,45–0,89) p = 0,0077	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.
	Lecanemab	Placebo	RR (95 % CI) p-Wert															
MCI/AD-Gesamt	15,3 %	20,5 %	0,80 (0,64–0,99) p = 0,0391															
MCI/AD -Teilpopulationen IQWiG, gepoolt	15,7 %	19,3 %	0,83 (0,60–1,16) p = 0,279															
MCI-Gesamt (Population 1a)	9,8 %	15,6 %	0,63 (0,45–0,89) p = 0,0077															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	MCI-Teilpopulation IQWiG, FI-konform, keine Antidementiva	10,2 %	11,5 %	0,88 (0,52–1,52) p = 0,655	
	MCI-Teilpopulation 2a, ± FI-konform, keine Antidementiva	9,5 %	10,8 %	0,88 (0,54–1,44) p = 0,6109	
	AD-Gesamt (Population 1b)	25,2 %	29,3 %	0,92 (0,70–1,2) p = 0,5744	
	AD-Teilpopulation IQWiG, FI-konform, AChEI allein	27,2 %	33,9 %	0,80 (0,53–1,20) p = 0,286	
	AD-Teilpopulation 2b, ± FI-konform, AChEI allein	29,8 %	30,9 %	1,00 (0,70–1,44) p = 0,9998	
	AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; AD: leichte Alzheimer-Demenz; FI: Fachinformation; CI: Konfidenzintervall; MCI: mild cognitive impairment; RR: relatives Risiko				
	Auf eine detaillierte Darstellung der sekundären Endpunkte wird hier verzichtet. Insgesamt zeigen sich zu dem primären Endpunkt konsistente Effekte. Auffällig ist allerdings, dass die Beeinflussung der Kognition geringer auszufallen scheint als die der funktionellen Domänen (siehe IQWiG-Dossierbewertung Abbildungen 8 und 9 sowie Modul 4A S. 134ff.). Konsistent hierzu erreichte der Behandlungsunterschied bezüglich des ADAS-Cog14 (Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale) weder in der Gesamtpopulation noch in den verschiedenen Teilpopulationen statistische Signifikanz. Subgruppenanalysen des mittleren Behandlungsunterschieds im CDR-SB und ADAS-Cog14 zeigten eine geringere Wirksamkeit bei Frauen ((2), Figure S1 B und S2 B), die von Andrews et al. als wahrscheinlich nicht zufällig eingestuft wurde (5). In den Responderanalysen im Modul 4A bestanden allerdings keine				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	signifikanten Interaktionen bezüglich des Merkmals „Geschlecht“ (siehe Modul 4A Tabelle 4-99). Unerwünschte Ereignisse (UE) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (<i>SUE</i>) waren in der Gesamtpopulation unter Lecanemab numerisch gehäuft (14,0 % vs. 11,3 %). Das Auftreten von SUE unterschied sich in den vom IQWiG herangezogenen Teilpopulationen nicht wesentlich von der Gesamtpopulation (Fragestellung 1: 14,7 % vs. 11,4 %; Fragestellung 2: 14,4 % vs. 10,1 %). Infusionsreaktionen betrafen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den vom IQWiG herangezogenen Teilpopulationen etwa jeden vierten Patienten im Lecanemab-Arm und waren damit signifikant häufiger als im Placebo-Arm (7 % der Patienten). Infusionsbedingte Reaktionen umfassten typischerweise Fieber oder subfebrile Temperatur, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Myalgien, Hautrötung, Blutdruckschwankungen (meist leichter Blutdruckabfall), Tachykardie und milde Atembeschwerden. Typischerweise klingen sie innerhalb von Stunden ab. Nur bei einem geringen Anteil der Patienten verliefen die Infusionsreaktionen schwerwiegend (Gesamtpopulation: 1,2 % vs. 0 %). Typische UE der Lecanemab-Therapie sind <i>ARIA</i>. Diese können in Form von Ödemen oder Flüssigkeitsansammlungen im Bereich der Sulci (<i>ARIA-E</i>; edema) oder in Form von Häm siderinablagerungen, Mikroblutungen und superfizieller Siderose (<i>ARIA-H</i>; haemorrhage) auftreten. <i>ARIA</i> verlaufen zumeist asymptomatisch, können jedoch mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sehstörungen,	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 (<i>SUE</i>) wird die Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Gesamtraten der <i>SUE</i> und unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den Auswertungen für die Patientenpopulationen a und b. Im Detail zeigt sich im Endpunkt symptomatische <i>ARIA</i>-Ereignisse jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Lecanemab für die Patientenpopulationen a und b. 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 jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Lecanemab für beide Patientenpopulationen. Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lecanemab für die Patientenpopulation b.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Übelkeit und Gangstörungen assoziiert sein und in seltenen Fällen auch schwerwiegend und lebensbedrohlich verlaufen. Homozygote ApoE ε4-Träger hatten in der Studie CLARITY AD ein deutlich erhöhtes Risiko für symptomatische ARIA und sind deshalb von der Zulassung von Lecanemab nicht umfasst. Bei heterozygoten ApoE ε4-Trägern und -Nichtträgern lag das Risiko für symptomatische ARIA bei etwa 2 % (vs. 0,1 % unter Placebo). Der Unterschied war statistisch signifikant (2). Schwerwiegende ARIA traten in der Gesamtpopulation bei etwa 1 % der Patienten und in der Zulassungspopulation bei 0,4 % unter Lecanemab auf (vs. 0 unter Placebo) (6). Im Schulungsmaterial des PEI wird außerdem auf eine numerisch erhöhte Anzahl intrazerebraler Blutungen mit Durchmesser > 1 cm bei zulassungskonform mit Lecanemab behandelten Patienten hingewiesen (0,5 % vs. 0,1 %). Es liegen keine Angaben zu symptomatischen und schwerwiegenden ARIA in den durch das IQWiG herangezogenen Teilpopulationen vor.	Insgesamt werden keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede für die Kategorie Nebenwirkungen in beiden Patientenpopulationen abgeleitet.
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> In der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD verschlechterten sich signifikant weniger Patienten unter Lecanemab als unter Placebo im CDR-SB um den Schwellenwert von 2,7 Punkten (relatives Risiko [RR] 0,80; 95% CI 0,64–0,99; siehe Tabelle 2). In den durch das IQWiG herangezogenen FI- und ZVT-konformen Teilpopulationen ergab sich ein ähnlicher Effektschätzer, der Behandlungsunterschied erreichte jedoch keine Signifikanz. Der pU begründet den Bezug auf die Gesamtpopulation damit, dass keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte bezüglich Erkrankungsschwere (MCI vs. leichte AD), Begleitbehandlung (keine	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Antidementiva vs. AChEI vs. Memantin), Trägerstatus (Nichtträger vs. heterozygote Träger vs. homozygote Träger) und Antikoagulation (ja/nein) vorliegen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Studie CLARITY AD nicht für Interaktionstests gepowert ist. Dies bedeutet, dass aus nicht signifikanten Interaktionstests kein sicherer Schluss auf das Fehlen eines Subgruppeneffektes gezogen werden kann; vielmehr handelt es sich um Hinweise ohne confirmatorischen Charakter. Die Frage, ob eine Analyse der Gesamtpopulation adäquat ist, sollte deshalb auch aus klinischer Perspektive beurteilt werden. Eine Berücksichtigung der nicht zulassungskonform behandelten Patienten erscheint zulässig, sofern plausibel angenommen werden kann, dass ihr Einschluss nicht zu einer Verzerrung zugunsten von Lecanemab führt. Aus klinischer Sicht gibt es keine Rationale für die Annahme, dass eine Antikoagulationstherapie die Wirksamkeit zugunsten von Lecanemab verzerren könnte. Ausgehend von der Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Krankheit wäre anzunehmen, dass homozygote ApoE4 ϵ4-Trägern stärker von Lecanemab profitieren als heterozygote Träger oder Nichtträger, da ein homozygoter ApoE4 ϵ4-Status mit einer höheren Amyloid-Last korreliert (7). Allerdings verzerrt laut IQWiG der Einschluss von homozygoten ApoE4 ϵ4-Trägern die Effektivitätsendpunkte potenziell zuungunsten von Lecanemab („Hinweise auf tendenziell geringere Vorteile auf Nutzenseite“, IQWiG-Dossierbewertung S. I.40). Das IQWiG bezieht sich hier vermutlich auf die Subgruppenanalysen zum ApoE4 ϵ4-Status (vergleiche Figure S1 B (2)), die bei homozygoten ApoE4 ϵ4-Trägern eine häufigere Verschlechterung im CDR-SB zeigten als unter Placebo. Pathophysiologische Mechanismen werden durch das IQWiG nicht	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	diskutiert, es erscheint jedoch denkbar, dass bei homozygoten ApoE 4 ε4-Trägern das erhöhte Risiko für ARIA die Vorteile der Lecanemab-Therapie überwiegt. Zusammenfassend können nach Einschätzung der AkdÄ bei der Bewertung von Lecanemab ergänzend zu den durch das IQWiG untersuchten Teilpopulationen auch Analysen herangezogen werden, die nicht zulassungskonform behandelte Patienten einschließen. Dagegen erscheint es klinisch sinnvoll, zwischen Patienten mit MCI und Patienten mit leichter AD zu differenzieren. Die MCI geht mit einer deutlich langsameren Progression einher als die leichte AD. In der Studie CLARITY AD verschlechterten sich über die Studiendauer von 18 Monaten nur etwa 11 % Patienten mit MCI unter beobachtendem Abwarten im CDR-SB $\geq 2,7$ Punkte (vs. 30 % in der leichten AD-Population). Kohortenstudien legen nahe, dass nach fünf Jahren mindestens ein Drittel der Patienten nicht in das Stadium der leichten AD übergegangen ist (8). Es erscheint deshalb klinisch plausibel, dass ein patientenrelevanter Effekt durch eine antidementive Behandlung bei Patienten mit MCI schwerer zu erreichen ist als bei Patienten mit leichter AD. So wurde auch für AChEI nur bei Patienten mit leichter AD, nicht aber für Patienten mit MCI ein Nutzen nachgewiesen. Die Ergebnisse der durch das IQWiG ausgewerteten MCI-Teilpopulation für Fragestellung 1 sind konsistent mit der These, dass patientenrelevante Endpunkte bei MCI schwächer beeinflusst werden als bei AD: Der mittlere Behandlungsunterschied zwischen Lecanemab und Placebo war mit -0,13 Punkten minimal und auch der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im CDR-SB um 15 % unterschied sich in beiden Armen nicht relevant (10,2 % vs. 11,5 %). Auch bei Einschluss von MCI-Patienten unabhängig von	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Studienteilpopulationen verwiesen. <u>Patientenpopulation a: Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lecanemab wurde Best Supportive Care bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation werden Daten auf Basis einer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ihrer Zulassungskonformität (entsprechend der vom pU ergänzend vorgelegten MCI-Teilpopulation 2a) bestand ebenfalls ein nicht signifikanter Behandlungsunterschied von 1,3 % zwischen Lecanemab und Placebo (RR 0,88; 95 % CI 0,54–1,44; siehe Tabelle 2). Aus Sicht der AkdÄ ist unklar, warum in der Gesamt-MCI-Population ($\pm$ FI-konform/$\pm$ ZVT-konform) eine deutlich stärkere absolute und relative Risikoreduktion unter Lecanemab bestand als bei Patienten, die leitliniengerecht keine Antidementiva erhielten (in Tabelle 2 „MCI-Teilpopulation IQWiG“ und „MCI-Teilpopulation 2a“). Der größere Behandlungsunterschied in der Gesamt-MCI-Population beruht in erster Linie auf einer häufigeren CDR-SB-Verschlechterung der Teilnehmer im Placebo-Arm (MCI-Gesamt vs. MCI-Teilpopulation IQWiG vs. MCI-Teilpopulation 2a: 15,6 % vs. 11,5 % vs. 10,8 %, siehe Tabelle 2). Anhand der vorliegenden Angaben lässt sich nicht beurteilen, ob diese Risikoerhöhung zufallsbedingt oder durch spezifische Patientencharakteristika erklärbar ist. Aus Sicht der AkdÄ wäre von besonderem Interesse, ob die nicht leitliniengerechte AChEI-Therapie im Studienverlauf in beiden Armen gleich häufig abgesetzt bzw. modifiziert wurde. Unter Fragestellung 2 (Patienten mit leichter AD) fallen aus Sicht der AkdÄ drei versorgungsrelevante Subgruppen: A) Patienten ohne AChEI-Vorbehandlung, die sowohl für eine AChEI- als auch eine Lecanemab-Therapie in Frage kommen (Vergleich Lecanemab vs. AChEI)	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 Endpunktkategorie 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 Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich auf Basis des QOL-AD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Endpunktkategorie 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 Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	B) Patienten mit AChEI-Vorbehandlung, die für eine Add-on-Therapie mit Lecanemab in Frage kommen (Lecanemab plus AChEI vs. Placebo plus AChEI) C) Patienten, die eine AChEI-Therapie ablehnen oder nicht vertragen haben und für die eine Therapie mit Lecanemab in Frage kommt (Lecanemab vs. Placebo) Aufgrund des Studiendesigns von CLARITY AD ist eine Aussage zu Subgruppe A nicht möglich. Die klinisch besonders relevante Frage nach dem Antidementivum der ersten Wahl kann deshalb anhand der vorgelegten Studie nicht beantwortet werden. Aus Sicht der AkdÄ schränkt dies die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgung erheblich ein: Es ist unklar, welchen Vorteil bislang unbehandelte Patienten mit AD von einer Therapieinitiierung mit Lecanemab im Vergleich zu einer Therapieinitiierung mit AChEI haben. Bei einer Add-on Therapie von Lecanemab zusätzlich zu AChEI zeigt sich ein numerischer Behandlungsvorteil von etwa 4–5 % hinsichtlich der Progression im CDR-SB. Dieser Behandlungsunterschied wäre – im Unterschied zu dem Effekt bei Patienten mit MCI – als klinisch gering bis moderat relevant einzuschätzen. Die vorgelegten Analysen zeigen jedoch sowohl bei Patienten der Zulassungspopulation („AD-Teilpopulation IQWiG“) als auch bei Patienten unabhängig von ihrer Zulassungskonformität („AD-Teilpopulation 2b“) keinen signifikanten Effekt. Auch bei zusätzlicher Berücksichtigung von Patienten, die keine AChEI-Therapie wünschen oder vertragen (Subgruppe C), wäre kein signifikanter Effekt zu erwarten, da die durch den pU vorgelegte	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. <u>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</u> 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 Endpunktkategorie 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Analyse der AD-Gesamt-Population ebenfalls keine Signifikanz erreicht (siehe Tabelle 2). Dem unsicheren Nutzen von Lecanemab stehen numerisch gehäufte SUE gegenüber, insbesondere schwerwiegende Infusionsreaktion (1,2 %) und schwerwiegende ARIA (1 % in der Gesamtpopulation, 0,4 % in der Zulassungspopulation). Zu beachten sind außerdem die zeitlichen und sozialen Belastungen der Patienten durch die Lecanemab-Therapie: In der Studie CLARITY AD erhielt die Kontrollgruppe ebenso wie die Interventionsgruppe eine zweiwöchentliche Infusionstherapie und regelmäßige MRT-Kontrollen. In der Versorgungsrealität betreffen Infusionstherapie und MRT-Kontrollen nur Patienten mit Lecanemab-Therapie, nicht Patienten mit AChEI-Therapie oder bei beobachtendem Abwarten. Die Realisierung dieser Termine in spezialisierten Zentren kann je nach Wohnort zeitaufwändige Anfahrten implizieren und die Lebensqualität der überwiegend multimorbiden Patienten sowie ihrer Angehörigen relevant beeinflussen. Zusammenfassend zeigen die vorgelegten Daten bei Betrachtung der Gesamtpopulation einen knapp signifikanten, bei separater Betrachtung von MCI und leichter AD einen numerischen Vorteil hinsichtlich der Progression der Alzheimer-Krankheit. Aufgrund des Studiendesigns ist kein Vergleich von Lecanemab gegenüber AChEI möglich. Die Aussagesicherheit ist eingeschränkt durch eine unklare Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgung hinsichtlich der antidementiven Begleittherapie und der Begleiterkrankungen. Zudem ist unklar, inwieweit die häufig auftretenden Infusionsreaktionen zur Entblindung führten. Der numerische Behandlungsunterschied zwischen Lecanemab und	Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich auf Basis des QOL-AD kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Endpunktkategorie 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 Endpunktkategorien 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Placebo wäre – sofern mit ausreichender Sicherheit belegt – bei Patienten mit MCI minimal und bei Patienten mit AD gering bis moderat relevant. Auf der Schadensseite stehen eine numerische Erhöhung um jeweils etwa 1 % von schwerwiegenden Infusionsreaktionen und schwerwiegenden ARIA/intrazerebralen Blutungen sowie die Belastungen des Patienten durch die Infusionstherapie und MRT-Kontrollen. Pathophysiologisch kann argumentiert werden, dass die Studiendauer von CLARITY AD nicht ausreichend ist, um die Wirksamkeit einer krankheitsmodifizierenden Intervention endgültig abzuschätzen. Die aktuelle Nutzenbewertung kann sich allerdings nur auf aktuell vorliegende Daten stützen. Nach Einschätzung der AkdÄ belegen die vorgelegten Studiendaten keinen Zusatznutzen von Lecanemab gegenüber beobachtendem Abwarten bzw. AChEI. Wenn Studiendaten mit einer längeren Beobachtungsdauer vorliegen, ist aus Sicht der AkdÄ eine erneute Nutzenbewertung zu befürworten. Zudem plädiert die AkdÄ für eine Nachreichung untenstehender Daten (siehe Kapitel „Fazit“) und ihre Berücksichtigung in dem laufenden Verfahren.	
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Lecanemab bei Erwachsenen mit früher Alzheimer-Krankheit bei beiden Fragenstellungen durch die vorgelegten Daten nicht belegt ist. Aus Sicht der AkdÄ sollten insbesondere folgende Daten bzw. Analysen durch den pU nachgereicht und für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Analysen zu symptomatischen ARIA-E und ARIA-H sowie schwerwiegenden ARIA-E und ARIA-H inklusive gepoolter Analysen in der FI-konformen MCI-Population ohne Antidementiva sowie der FI-konformen AD-Population mit alleiniger AChEI-Therapie oder ohne Antidementiva, • Patientencharakteristika und Begleittherapie der mit Antidementiva behandelten Patienten mit MCI, • Überprüfung einer möglichen Entblindung durch Infusionsreaktionen, • Ergebnisse der offenen Extensionsstudie (Effektivitätsendpunkte und UE).	

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S3-Leitlinie: Demenzen. Version 5.2, Stand: 17. Juli; 2025.
2. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(1):9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
3. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease (Supplement). *N Engl J Med* 2023; 388(1):9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
4. Muir RT, Hill MD, Black SE, Smith EE. Minimal clinically important difference in Alzheimer's disease: Rapid review. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2024; 20(5):3352–63. doi: 10.1002/alz.13770.
5. Andrews D, Ducharme S, Chertkow H, Sormani MP, Collins DL. The higher benefit of lecanemab in males compared to females in CLARITY AD is probably due to a real sex effect. *Alzheimers Dement* 2025; 21(1):e14467. doi: 10.1002/alz.14467.
6. Eisai GmbH. Schulungsmaterial Leqembi - Lecanemab: Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe; 2025.
7. Liu C-C, Zhao N, Fu Y, Wang N, Linares C, Tsai C-W et al. ApoE4 accelerates early seeding of amyloid pathology. *Neuron* 2017; 96(5):1024-1032.e3. doi: 10.1016/j.neuron.2017.11.013.
8. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJH et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology* 2014; 82(4):317–25. doi: 10.1212/WNL.000000000000055.

5.22 Stellungnahme des Berufsverbandes Deutscher Nuklearmediziner - BDN

Datum	15.12.2025
Stellungnahme zu	Lecanemab - 2025-09-01-D-1054
Stellungnahme von	BDN – Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner - BDN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner - BDN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1	Anmerkung: Seite I.35, I.47, Tabelle 6: Auszug aus Originaltext: „...Bewertung einer Positronenemissionstomografie (PET) mit Kontrastmitteln...“; „...PET-Bewertung der Aufnahme von Kontrastmitteln im Gehirn...“ Stellungnahme mit Begründung: Die Formulierung „PET mit Kontrastmitteln“ ist fachlich missverständlich. In der Amyloid-PET werden keine „Kontrastmittel“ im Sinne jodhaltiger oder gadoliniumhaltiger Mittel verwendet, sondern spezifische Amyloid-Tracer, also radioaktiv markierte Liganden, die selektiv an aggregierte Amyloid-Plaques binden. Die derzeit zugelassenen Tracer (z. B. 18F-Florbetaben, 18F-Flutemetamol, 18F-Florbetapir) sind keine Kontrastmittel, sondern Radiopharmaka mit definierter pharmakodynamischer Bindung an die Zielstruktur. Vorgeschlagene Änderung:	Es liegt keine Stellungnahmeberechtigung gemäß § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO vor. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine über die sonstigen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte. Daher wird auf eine weitere Kommentierung der Stellungnahme verzichtet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• „PET mit Kontrastmitteln“ → „Amyloid-PET mit einem Amyloid-Tracer“ • „PET-Bewertung der Aufnahme von Kontrastmitteln im Gehirn“ → „Bewertung der Amyloid-Tracer-Aufnahme im Gehirn mittels Amyloid-PET“	
2	Anmerkung: Seite I.46-I.47: Originaltext: „Unabhängig davon ist unklar, ob die Bestimmung der Biomarker zur Amyloid- und Tau-Pathologie zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit im Versorgungsalltag auch derzeit bereits regelhaft durchgeführt wird... Die Erprobungsstudie ENABLE...ist auch bisher noch nicht abgeschlossen. Stellungnahme mit Begründung: Die Passage beschreibt eine Unsicherheit, inwiefern die Biomarker-basierte Diagnostik im Versorgungsalltag regelhaft zum Einsatz kommt, und leitet daraus eine Einschränkung für die Aussagesicherheit ab. In diesem Zusammenhang müssen folgende Punkte festgehalten werden. Einmal kommen Biomarker der Alzheimer Erkrankung (sowohl CSF als auch PET-Bildgebung) bereits	

Stellungnehmer: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner - BDN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Versorgungsalltag in Deutschland zum Einsatz. Dabei muss berücksichtigt werden, dass strukturelle und regulatorische Faktoren (insbesondere die fehlende Kostenerstattung der Amyloid-PET und die derzeitige Beschränkung auf die Erprobungsrichtlinie) eine wichtige Rolle für das Ausmaß der Nutzung spielen. Aus dem aktuellen Ausmaß der Nutzung von Biomarkern im Versorgungsalltag lassen sich daher keine Rückschlüsse auf die medizinische Eignung der betreffenden Biomarker ziehen. Vielmehr sind Amyloid-PET und Liquor-Biomarker komplementäre und in Leitlinien verankerte Verfahren. Der bisherige Umfang der Nutzung ist primär Folge der bisherigen Methodenbewertung und Erstattungslogik, nicht Ausdruck diagnostischer Qualität oder der Verfügbarkeit. Vorgeschlagene Änderung: Das aktuelle Ausmaß der Nutzung von Amyloid-PET im Versorgungsalltag ist wesentlich durch regulatorische und vergütungsbezogene Rahmenbedingungen bedingt (z. B. Beschränkung der Amyloid-PET - Erstattung auf die Erprobungsrichtlinie). Dies ist somit kein Maß der diagnostischen Eignung oder Verfügbarkeit dieser Verfahren. Amyloid-PET und Liquor-Biomarker sind in der aktuellen S3-Leitlinie Demenzen als	

Stellungnehmer: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner - BDN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geeignete Verfahren verankert. Verfügbarkeit, Kapazität und Expertise sind nach den aktuellen Erhebungen ausreichend dokumentiert, um eine höhere Nachfrage nach Amyloid-PET durch die Anti-Amyloid-Therapie zu decken (Buchert, Drzezga, Schreckenberger, & Meyer, 2025; Holzgreve et al., 2025).	
3	Anmerkung: Seite: I.47 Original: Es verbleibt somit eine Unsicherheit inwieweit die Diagnose mittels PET mit Kontrastmitteln oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β dem Vorgehen gemäß Leitlinien entspricht. Stellungnahme mit Begründung: Die S3-Leitlinie Demenzen 2025 benennt sowohl Amyloid-PET als auch CSF-Biomarker (inkl. Tau) als geeignete Verfahren zur Sicherung der Diagnose. Darüber hinaus zeigen Head-to-Head-Studien eine hohe Konsistenz von Amyloid-PET und CSF mit der neuropathologischen Diagnose (Leuzy et al., 2025) (Reimand, Boon, et al., 2020), wobei Amyloid-PET bei Diskrepanzen häufiger mit dem Autopsiebefund übereinstimmt. Amyloid-PET wird	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	international als Goldstandard des In-vivo-Nachweises aggregierter Amyloid-Plaques angesehen und war auch zentrales Einschlusskriterium für die Anti-Amyloidtherapie-Zulassungstudien (Drzezga & Barthel, 2025; Leuzy et al., 2025). Die Amyloid-PET Bildgebung erlaubt einen direkten quantitativen und regionalen in vivo Nachweis der Amyloid-Ablagerungen im Gehirn (der Zielpathologie der aktuellen Anti-Amyloid-Therapien). Alle derzeit kommerziell verfügbaren PET-Tracer für die Amyloid-PET Bildgebung haben für die Zulassung eine aufwändige <i>in vivo</i> versus post mortem Validierung durchlaufen müssen (Clark et al., 2011; Curtis et al., 2015; Sabri et al., 2015). Vor diesem Hintergrund ist die im Text formulierte Unsicherheit nicht haltbar. Die Evidenzlage rechtfertigt daher nicht die Schlussfolgerung, die Verwendung von Amyloid-PET entspreche möglicherweise nicht dem Leitlinienvorgehen. Vielmehr handelt es sich bei der CSF und der Amyloid-PET Diagnostik um zwei etablierte und absolut leitlinienkonforme Methoden, die beide nachweislich dem Nachweis einer Amyloid-Pathologie dienen und bzgl. ihrer Anwendung jeweils spezifische Einsatzmöglichkeiten, Stärken und Limitationen aufweisen. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner - BDN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die S3-Leitlinie Demenzen führt sowohl Amyloid-PET als auch Liquor-Biomarker (einschließlich Tau) als geeignete Verfahren zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit auf. Amyloid-PET gilt als Goldstandard des In-vivo-Nachweises aggregierter Amyloid-Plaques (Drzezga & Barthel, 2025; Leuzy et al., 2025), während Liquor-Biomarker insbesondere lösliche Formen und weitere pathophysiologische Aspekte abbilden. Beide Verfahren sind gemäß der Leitlinien für den Nachweis einer Amyloid-Pathologie als geeignet zu betrachten. Vor diesem Hintergrund ist die Verwendung von Amyloid-PET und Liquor-Diagnostik als leitlinienkonform anzusehen.	
4	Anmerkung: Seite I.66: Originaltext: Die Biomarker-assoziierten Endpunkte werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Stellungnahme mit Begründung: Es ist zutreffend, dass die Biomarker-assoziierten Endpunkte keine direkte Bewertung des patientenrelevanten symptomatischen Nutzens erlauben. Allerdings erlaubt die Amyloid-PET Bildgebung den direkten mechanistischen Wirkungsnachweis der Therapie	

Stellungnehmer: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner - BDN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Plaque-Reduktion) (Clarity-Studie: van Dyck et al., 2023) und ist somit als Biomarker für den primären Therapieerfolg zu bewerten. Die Biomarker-gestützte Diagnostik ist somit nicht nur zwingende Voraussetzung für eine zielgenaue Patientenselektion, wie in den Zulassungsstudien gezeigt, sondern auch Werkzeug für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf die Versorgungspraxis Vorgeschlagene Ergänzung: Auch wenn Amyloid-PET als Biomarker-assoziiertes Endpunkt wegen fehlender Surrogatvalidierung nicht unmittelbar in die quantitative Bewertung des patientenrelevanten symptomatischen Nutzens einfließt, ist festzuhalten, dass Amyloid-PET der zentrale mechanistische Wirkungsnachweis der Therapie und der Standard zur Abbildung der Zielstruktur (aggregierte Amyloid-Plaques) (van Dyck et al., 2023) ist. Amyloid-PET ist damit essenzieller Bestandteil der Patientenselektion und trägt wesentlich dazu bei, dass der in den Studien beobachtete Zusatznutzen in der Versorgungspraxis zielgenau realisiert werden kann.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5	Anmerkung: Seite: II.30-II.31 Originaltext: ...mittels Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET (EBM-Ziffer: 61070). Stellungnahme mit Begründung: Die aktuelle Darstellung berücksichtigt zwar die EBM-Ziffer 61070 für Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie, blendet aber aus, dass Tracer- und Transportkosten nicht Bestandteil der ärztlichen Leistung sind und gemäß 60.1.2.2 EBM zusätzlich berechnungsfähig sind. Um die tatsächlichen Zusatzkosten der Amyloid-PET realistisch abzubilden, sollten diese Kosten explizit benannt werden. Zugleich sollte hervorgehoben werden, dass der Kosteneinfluss der Amyloid-PET im Verhältnis zu den Jahrestherapiekosten von Lecanemab gering ist, während eine unzureichende Amyloid-Diagnostik zu einer ineffizienten Verwendung der Therapie führen würde. Die Behandlung von Patienten ohne belastbaren Nachweis zerebraler Amyloid-Pathologie kann in einer risikobehafteten Fehlbehandlung resultieren, die zudem mit erheblichen unnötigen Kosten verbunden ist. Umgekehrt kann die Vermeidung unnötiger	

Stellungnehmer: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner - BDN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapien durch eine zuverlässige Patientenauswahl schon in Einzelfällen erhebliche Kosteneinsparungen bewirken. Vorgeschlagene Änderung: „...mittels Amyloid-PET (im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET). Neben der Durchführung der PET-Diagnostik sind die Kosten für den eingesetzten Amyloid-Tracer sowie ggf. anfallende Transportkosten gemäß 60.1.2.2 EBM zusätzlich berechnungsfähig und sollten in gesundheitsökonomischen Betrachtungen berücksichtigt werden.“	
6	Anmerkung: Seite II.30 Originaltext: „Bei der Bestimmung der Aβ-Pathologie mittels Amyloid-PET ist zu berücksichtigen, dass diese derzeit nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie ... abrechenbar ist...“ Stellungnahme mit Begründung: Die Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET adressiert eine andere Fragestellung und eine teilweise andere Population als die hier relevante Lecanemab-Indikation. Amyloid-PET steht in der	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erprobungsstudie nur einem Teil der Studienpopulation zur Verfügung aufgrund randomisierter Zuteilung und dient nicht der spezifischen Patientenselektion für eine Anti-Amyloid-Therapie. Vorgeschlagene Änderung/Ergänzung: Eine Abrechnung der Amyloid-PET Untersuchung kann nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie erfolgen, wobei nicht nur die EBM-Ziffer 61070 (Pauschale für die Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) anfällt, sondern auch EBM-Ziffern 61072 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer diagnostischen CT (Amyloid-PET/CT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET), 61073 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer MRT (Amyloid-PET/MRT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) und/oder 61074 (Visite im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) Anwendung finden können. Es wird zu Recht darauf hingewiesen, dass für die Bestimmung der Aβ-Pathologie mittels Amyloid-PET zu berücksichtigen ist, dass diese derzeit nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie (d.h. im Rahmen der ENABLE-Studie) für die teilnehmenden Studienzentren und nur bei Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz unklarer Ätiologie abrechenbar ist.	

Stellungnehmer: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner - BDN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die ENABLE-Studie (Teipel et al., 2023) hat das Ziel zu untersuchen, ob eine zusätzliche Amyloid-PET-Untersuchung zur Klärung der Demenzursache beiträgt und somit das diagnostische und therapeutische Management verbessert. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie in Patienten, bei denen die Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann, abgelehnt wird oder zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt hat. Bei 50% der eingeschlossenen Patienten erfolgt eine Amyloid-PET mit darauf basierendem, leitliniengerechtem Management, während bei den anderen 50% der eingeschlossenen Patienten keine Amyloid-PET durchgeführt wird, und diese Patienten ohne Amyloid-PET-Diagnostik leitliniengerechtes Management erfahren. Es kann in diesem Fall keineswegs von einer für GKV-Patienten allgemeinen Verfügbarkeit von Amyloid-PET gesprochen werden, da sowohl eine freiwillige Bereitschaft der Patienten zu einer Teilnahme an einer prospektiven, randomisierten kontrollierten Studie vorliegen muss als auch bei 50 % der eingeschlossenen Studienpatienten gar keine Amyloid-PET Untersuchung vorgesehen ist. Ferner ist die Gruppe von Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund einer möglichen Alzheimer-Erkrankung, die für eine Lecanemab-Therapie in Frage kommen, gar nicht in der Zielstudienpopulation von ENABLE vorgesehen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7	Anmerkung: Seite, Zeile: I.45 / I.47 Beschreibung der Studieneinschlusskriterien – Amyloid-Nachweis Stellungnahme mit Begründung: IQWiG beschreibt den Nachweis der Amyloid-Pathologie als wahlweise mittels PET oder Liquordiagnostik. Die tatsächliche Verteilung der verwendeten Verfahren verdeutlicht jedoch, dass die Studienpopulation mehrheitlich PET-definiert war. Dies ist für die Bewertung der Übertragbarkeit der Evidenz auf die GKV-Versorgung wesentlich. Vorgeschlagene Ergänzung: „In der Gesamtpopulation wiesen zu Studienbeginn 86 % der Patientinnen und Patienten ein positives Amyloid-PET (Cut-off Centiloid ≥ 30). Dies unterstreicht, dass die Studienpopulation im Wesentlichen durch Amyloid-PET definiert ist und die Übertragbarkeit des Studienergebnisses auf die Versorgungspraxis	

Stellungnehmer: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner - BDN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine adäquate Verfügbarkeit und Kostenerstattung der Amyloid-PET voraussetzt.“	
8	Anmerkung: Seite: I.35 Originaltext: Weiterhin musste ein positiver Biomarkernachweis für eine Amyloid-Pathologie im Gehirn vorliegen. Dieser konnte entweder durch die Bewertung einer Positronenemissionstomografie (PET) mit Kontrastmitteln oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β erfolgen. Stellungnahme mit Begründung: Es ist in diesem Zusammenhang folgendes zu erläutern: Aus der Vorgabe, dass für den Patienteneinschluss in der Studie ein Amyloid-Nachweis entweder durch die PET oder eine CSF-Analyse erfolgte, ist nicht abzuleiten, dass die beiden Methoden vollumfänglich redundant/austauschbar einsetzbar und interpretierbar sind. Beide Verfahren erlauben den grundsätzlichen Nachweis einer Amyloid-Pathologie, es bestehen aber mechanistische, medizinisch/diagnostisch	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und praktisch/methodische Unterschiede die begründen, warum beide Verfahren zur Verfügung stehen müssen, um im Einzelfall eine geeignete Patientenauswahl treffen zu können. Unterschiedliche pathophysiologische Zielstrukturen • Amyloid-PET weist aggregierte Amyloid-Plaques direkt, regional und quantitativ nach – die therapeutische Zielstruktur der Antikörper. • Liquor-Analysen messen lösliche Amyloid-Vorstufen ($A\beta_{42}$, $A\beta_{42/40}$-Ratio, Tau), die nicht linear mit der Plaquelast korrelieren. → Die beiden Methoden sind daher diagnostisch nicht vollständig austauschbar (Drzezga & Barthel, 2025). Verschiedene Studien haben Unterschiede in der Eignung, Durchführbarkeit und der diagnostischen Aussage der beiden Methoden Amyloid-PET und Liquorbestimmung gezeigt. So kann der invasivere Ansatz der Liquorbestimmungen durch Lumbalpunktion sind bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten kontraindiziert (Duits, 2015; Engelborghs et al., 2017; Leuzy et al., 2025; Tumani et al., 2020; Tumani H., Petereit H.-F., & et al., 2019), können technisch scheitern (Blazel et al., 2020; Ceccaldi et al., 2018; Singleton & Hefner, 2025), führen zu inkonsistenten Ergebnissen (Brendel et al., 2024; Reimand, Groot,	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	et al., 2020), werden vom Patientenwillen begrenzt (Blazel et al., 2020; Moulder et al., 2017; Stafford, Jakob, Gur, Corcoran, & Bearden, 2023; Tsvetkova et al., 2017) und ermöglichen auch keine Therapieerfolgskontrolle. Im Detail ergeben sich daher Unterschiede in der Durchführbarkeit und der diagnostischen Aussage: a) Klinische Gegenanzeigen Im Falle der LP zur Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung sind Nebenwirkungen in nicht geringer Zahl zu erwarten (bis zu >30%; Duits et al., 2016). Zudem sind folgende klinische Gegenanzeigen, die bis zu 20 % der Fälle ausmachen, zu beachten, unter denen die Amyloid-PET gemäß S3-Leitlinie zur Anwendung kommen soll (Duits, 2015; Engelborghs et al., 2017; Leuzy et al., 2025; Tumani et al., 2020; Tumani H. et al., 2019): • Erhöhter Hirndruck • „Posterior Fossa Mass“ • Arnold-Chiari Fehlbildung • Blutungsneigung • Infektion im Verlauf des Punktionsweges • Wirbelsäulenanomalie (siehe auch b) • Fehlende Einwilligung der Patienten (siehe auch d)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Schwangerschaft b) Technisches Scheitern Obwohl es keine eindeutige Liste von Wirbelsäulenerkrankungen gibt, die eine Kontraindikation für eine LP darstellen, kann jede medizinische Technik, die das Einführen einer Nadel in den Spinalkanal erfordert, Blutungen und die Bildung eines spinalen Epiduralhämatom verursachen (Singleton & Hefner, 2025). Eine Studie, mit einer Patientenpopulation, bei der eine Lumbalpunktion entweder kontraindiziert war oder bei der eine CSF-Analyse keinen diagnostischen Aufschluss brachte, ergab, dass 8,3 % dieser Personen aufgrund von Wirbelsäulenproblemen keine LP erhalten konnten (Ceccaldi et al., 2018). In einer weniger selektierten Patientenpopulation lag die Rate wirbelsäulenbedingter Ausschlüsse bei 1,5 % (Blazel et al., 2020). c) Diskrepante und inkonklusive Ergebnisse <i>Diskrepante Befunde</i> In einer nicht geringen Anzahl von Fällen sind diskrepante Ergebnisse der Amyloid-PET und der CSF-Analyse berichtet (10-20%; Reimand et al., 2019). Besonders in frühen	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankungsstadien wie MCI (mild cognitive impairment) sind CSF-positive und zugleich Amyloid-PET-negative Konstellationen beschrieben. Dies weist darauf hin, dass die CSF-Analyse auffällige Befunde in frühen Erkrankungsstadien erbringen kann, in welchen noch keine aggregierte Amyloid-Pathologie im Gehirn (Ziel der aktuellen Therapieformen) vorhanden ist. So zeigen die CSF-positiven/PET-negativen Patienten auch eine kognitiv stabilere Prognose (Reimand, Collij, Scheltens, Bouwman, & Ossenkoppele, 2020; Reimand et al., 2019). Da die neuen Therapieformen bereits ab dem Stadium MCI zugelassen sind, kann eine Patientenauswahl in diesem Stadium mittels der CSF-Analyse potenziell zum Einschluss von Patienten führen, die noch gar keine therapierelevante Amyloid-Plaques-Pathologie aufweisen. Inkonklusive/intermediäre Befunde: Eine Studie von Brendel et al. (2024) untersuchte die AD-assoziierte Aβ-Pathologie im Liquor und mittels PET in zwei Gedächtnisambulanz-Kohorten (Ludwig-Maximilians-Universität [LMU], n = 402, und Medizinische Universität Wien [MUV], n = 144) (Brendel et al., 2024):	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Es wurden Biomarker für Amyloid-beta (Aβ) im Liquor und in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Alzheimer-Patienten in „Real-world-Kohorten“ untersucht. • Bei 14–16 % der Patienten ergaben sich in dieser Arbeit in der CSF-Diagnostik intermediäre, d. h. inkonklusive Ergebnisse. • Patienten mit diesen grenzwertigen Befunden profitierten stark von einer zusätzlichen Aβ-PET-Bildgebung, bei etwa 50 % ergab sich dabei ein amyloid-positiver Befund. • Eine nicht geringe Anzahl von Patienten wird somit bei primär durchgeführter inkonklusiver CSF-Diagnostik noch zusätzlich eine PET-Untersuchung benötigen (sofern nicht initial eine PET erfolgt ist). Auch die S3-Leitlinie Demenzen (DGN e.V. & DGPPN e.V., 2025) empfiehlt, <i>„wenn die Ursache einer Demenz oder leichten kognitiven Störung nach Ausschluss reversibler Ursachen und nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und ggf. Liquorbiomarkern unklar ist und durch die Differenzialdiagnostik ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist, zur Erkennung oder zum Ausschluss einer Alzheimer-Pathologie eine Amyloid-PET-Untersuchung durchzuführen.“</i> (Empfehlung stark, A)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	d) Patientenwille LP gehört zur empfohlenen diagnostischen Abklärung bei unklarer Demenz (DGN e.V. & DGPPN e.V., 2025), wird aber in der klinischen Routine selbst an Expertenzentren bzw. in der stationären Versorgung nur in 21% (Michalowsky et al., 2017) bis ~66% (Bartels et al., 2020), in niedergelassenen Praxen in unter 1% der Fälle (Bohlken & Kostev, 2019) durchgeführt. Einer der Gründe hierfür könnte der Patientenwille sein: Studien zeigen, dass etwa jede vierte Person den Eingriff zunächst als beängstigend oder invasiv empfindet (Stafford et al., 2023; Tsvetkova et al., 2017). In einer anderen US-Studie wurde gezeigt, dass nur ~75% der Teilnehmer einer Lumbalpunktion zustimmen (Moulder et al., 2017). In einer Studie mit 700 Patienten und Patientinnen entschieden sich nur 59 % für eine Lumbalpunktion (Blazel et al., 2020). Von denjenigen, die eine erste LP durchführen ließen, lehnten 45 % eine zweite LP ab (Blazel et al., 2020). Dies deutet darauf hin, dass die Akzeptanz der Methode mit zunehmender Erfahrung sogar sinkt. Mögliche Gründe hierfür sind, dass Patientinnen und Patienten im Allgemeinen weniger invasive Testverfahren	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bevorzugen bzw. aufgrund negativer Erfahrungen die Akzeptanz sinkt (Blazel et al., 2020; Moulder et al., 2017). Nicht unberücksichtigt bleiben soll allerdings, dass auch eine bestimmte Anzahl von Patienten die radioaktive Untersuchungsmethode mit der Amyloid-PET ablehnt. e) Therapie-Response Ein Nachweis eines Therapieansprechens der neuen Therapieformen (i.e. Reduktion der Amyloid-Aggregate) kann derzeit nur die Amyloid-PET erbringen. Für diese Fragestellung ist die CSF-Diagnostik nicht geeignet. Vor diesem Hintergrund besteht ein klarer diagnostischer Bedarf, der nicht allein durch Liquoranalysen gedeckt werden kann. Unter diesen Bedingungen ist die Amyloid-PET nicht eine optionale Ergänzung, sondern eine zwingend erforderliche Alternative, um eine präzise Diagnosestellung, eine sichere Therapieindikation und eine patientengerechte Versorgung zu gewährleisten. Vorgeschlagene Ergänzung:	

Stellungnehmer: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner - BDN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die etablierten Verfahren Amyloid-PET und Liquor-Biomarker eignen sich grundsätzlich beide zum Nachweis der Amyloid-Pathologie – haben aber darüber hinaus komplementären Wert und komplementäre Einsatzmöglichkeiten. Amyloid-PET bildet aggregierte Amyloid-Plaques als therapeutische Zielstruktur regional und quantitativ direkt im Gehirn ab, während Liquor-Analysen lösliche Biomarker erfassen und in einem relevanten Anteil der Fälle kontraindiziert, technisch nicht durchführbar, inkonsistent oder vom Patientenwillen begrenzt sind. Zudem ermöglichen Liquor-Biomarker keine quantitative Therapieerfolgskontrolle. Unter diesen Bedingungen ist die Amyloid-PET nicht eine optionale Ergänzung, sondern eine zwingend erforderliche Alternative, um eine präzise Diagnosestellung, eine sichere Therapieindikation und eine patientengerechte Versorgung zu gewährleisten und nicht bestimmte Gruppen a priori von der Therapie auszuschließen bzw. fälschlich einzuschließen. Vor diesem Hintergrund muss die Amyloid-PET auch für gesetzlich versicherte Patientinnen und Patienten zugänglich und erstattungsfähig sein. Nur so kann sichergestellt werden, dass alle Betroffenen, unabhängig von individuellen medizinischen Einschränkungen oder strukturellen Versorgungsbedingungen, Zugang zu den diagnostischen Verfahren erhalten, die Voraussetzung für den verantwortungsvollen Einsatz der neu verfügbaren Alzheimer-Therapeutika sind. Eine erstattungstechnische Gleichstellung beider diagnostischer Wege ist daher nicht nur medizinisch geboten, sondern auch versorgungspolitisch notwendig.	

Stellungnehmer: Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner - BDN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

30. Bartels, C., Kögel, A., Schweda, M., Wiltfang, J., Pentzek, M., Schicktz, S., & Schneider, A. (2020). Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline in Routine Clinical Care in Germany. *J Alzheimers Dis*, 78(3), 1137-1148. doi:10.3233/jad-200794
31. Blazel, M. M., Lazar, K. K., Van Hulle, C. A., Ma, Y., Cole, A., Spalitta, A., . . . Carlsson, C. M. (2020). Factors Associated with Lumbar Puncture Participation in Alzheimer's Disease Research. *J Alzheimers Dis*, 77(4), 1559-1567. doi:10.3233/jad-200394
32. Bohlken, J., & Kostev, K. (2019). Diagnostic Behavior for Mild Cognitive Impairment in General and Neuropsychiatric Practices in Germany. *J Alzheimers Dis*, 68(3), 925-930. doi:10.3233/jad-190012
33. Brendel, M., Parvizi, T., Gnörich, J., Topfstedt, C. E., Buerger, K., Janowitz, D., . . . Höglinger, G. U. (2024). Aß status assessment in a hypothetical scenario prior to treatment with disease-modifying therapies: Evidence from 10-year real-world experience at university memory clinics. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 16(4), e70031. doi:<https://doi.org/10.1002/dad2.70031>
34. Buchert, R., Drzezga, A., Schreckenberger, M., & Meyer, P. T. (2025). Capacity for brain amyloid PET in Germany: Results from the 1st survey on nuclear brain imaging in Germany. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 52(10), 3613-3617. doi:10.1007/s00259-025-07237-8
35. Ceccaldi, M., Jonveaux, T., Verger, A., Krolak-Salmon, P., Houzard, C., Godefroy, O., . . . Guedj, E. (2018). Added value of (18)F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimers Dement*, 14(3), 293-305. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.009
36. Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A., . . . Skovronsky, D. M. (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *Jama*, 305(3), 275-283. doi:10.1001/jama.2010.2008
37. Curtis, C., Gamez, J. E., Singh, U., Sadowsky, C. H., Villena, T., Sabbagh, M. N., . . . Salloway, S. (2015). Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. *JAMA neurology*, 72(3), 287-294. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4144
38. DGN e.V., & DGPPN e.V. (2025). S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.2, 17.07.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>, Zugriff am 26.11.2025.
39. Drzezga, A., & Barthel, H. (2025). Imaging and Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease: Complementation Rather Than Competition. *Journal of Nuclear Medicine*, 66(Supplement 2), S32-S44. doi:10.2967/jnumed.125.270152
40. Duits, F. H., Martinez-Lage, P., Paquet, C., Engelborghs, S., Lleó, A., Hausner, L., . . . Blennow, K. (2016). Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. *Alzheimers Dement*, 12(2), 154-163. doi:10.1016/j.jalz.2015.08.003
41. Duits, F. H. (2015). Biomarkers for Alzheimer s disease: Current practice and new perspectives. [PhD-Thesis Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam]. Retrieved from <https://research.vu.nl/ws/files/42142297/hoofdstuk%203.pdf>
42. Engelborghs, S., Niemantsverdriet, E., Struyfs, H., Blennow, K., Brouns, R., Comabella, M., . . . Teunissen, C. E. (2017). Consensus guidelines for lumbar puncture

in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement (Amst)*, 8, 111-126. doi:10.1016/j.dadm.2017.04.007

43. Holzgreve, A., Hellwig, D., Barthel, H., Beer, A. J., Kobe, C., Lapa, C., . . . Fendler, W. P. (2025). PET imaging utilization and trends in Germany: a comprehensive survey. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 52(12), 4390-4398. doi:10.1007/s00259-025-07323-x
44. Leuzy, A., Bollack, A., Pellegrino, D., Teunissen, C. E., La Joie, R., Rabinovici, G. D., . . . Farrar, G. (2025). Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 21(3), e14528. doi:<https://doi.org/10.1002/alz.14528>
45. Michalowsky, B., Flessa, S., Hertel, J., Goetz, O., Hoffmann, W., Teipel, S., & Kilimann, I. (2017). Cost of diagnosing dementia in a German memory clinic. *Alzheimers Res Ther*, 9(1), 65. doi:10.1186/s13195-017-0290-6
46. Moulder, K. L., Besser, L. M., Beekly, D., Blennow, K., Kukull, W., & Morris, J. C. (2017). Factors Influencing Successful Lumbar Puncture in Alzheimer Research. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 31(4), 287-294. doi:10.1097/wad.0000000000000209
47. Reimand, J., Boon, B. D. C., Collij, L. E., Teunissen, C. E., Rozemuller, A. J. M., van Berckel, B. N. M., . . . Bouwman, F. (2020). Amyloid- β PET and CSF in an autopsy-confirmed cohort. *Ann Clin Transl Neurol*, 7(11), 2150-2160. doi:10.1002/acn3.51195
48. Reimand, J., Collij, L., Scheltens, P., Bouwman, F., & Ossenkoppele, R. (2020). Association of amyloid- β CSF/PET discordance and tau load 5 years later. *Neurology*, 95(19), e2648-e2657. doi:10.1212/wnl.00000000000010739
49. Reimand, J., Groot, C., Teunissen, C. E., Windhorst, A. D., Boellaard, R., Barkhof, F., . . . Bouwman, F. (2020). Why Is Amyloid- β PET Requested After Performing CSF Biomarkers? *J Alzheimers Dis*, 73(2), 559-569. doi:10.3233/jad-190836
50. Reimand, J., de Wilde, A., Teunissen, C. E., Zwan, M., Windhorst, A. D., Boellaard, R., . . . Bouwman, F. (2019). PET and CSF amyloid- β status are differently predicted by patient features: information from discordant cases. *Alzheimers Res Ther*, 11(1), 100. doi:10.1186/s13195-019-0561-5
51. Sabri, O., Sabbagh, M. N., Seibyl, J., Barthel, H., Akatsu, H., Ouchi, Y., . . . Florbetaben Phase 3 Study, G. (2015). Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*, 11(8), 964-974. doi:10.1016/j.jalz.2015.02.004
52. Singleton, J., & Hefner, M. (2025). Spinal Cord Compression. [Updated 2023 Feb 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557604/>. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557604/>
53. Stafford, E., Jakob, S., Gur, R. E., Corcoran, C. M., & Bearden, C. E. (2023). Securing direct stakeholder feedback to inform clinical research in serious mental illness: Results of a patient and family perspectives survey. *Psychiatry Research*, 330, 115574. doi:<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115574>
54. Teipel, S. J., Spottke, A., Boecker, H., Daamen, M., Graf, E., Sahlmann, J., . . . Krause, B. J. (2023). Patient-related benefits of amyloid PET imaging in dementia: Rationale and design of the German randomized coverage with evidence development study ENABLE. *Alzheimers Dement (N Y)*, 9(3), e12383. doi:10.1002/trc2.12383
55. Tsvetkova, D. Z., Bergquist, S. H., Parker, M. W., Jarrett, T. L., Howell, J. C., Watts, K. D., . . . Hu, W. T. (2017). Fear and Uncertainty Do Not Influence Reported Willingness to Undergo Lumbar Punctures in a U.S. Multi-Cultural Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience, Volume 9 - 2017*. doi:10.3389/fnagi.2017.00022

56. Tumani, H., Petereit, H. F., Gerritzen, A., Gross, C. C., Huss, A., Isenmann, S., . . . Zimmermann, T. (2020). S1 guidelines "lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis" (abridged and translated version). *Neurol Res Pract*, 2, 8. doi:10.1186/s42466-020-0051-z
57. Tumani H., Petereit H.-F., & et al. (2019). Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.12.2025) Retrieved from www.dgn.org/leitlinien
58. van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., . . . Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 388(1), 9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948

5.23 Stellungnahme des PET e.V.

Datum	16. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Lecanemab - 2025-09-01-D-1054
Stellungnahme von	PET e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PET e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1	Anmerkung: Seite I.35, I.47, Tabelle 6: Auszug aus Originaltext: „...Bewertung einer Positronenemissionstomografie (PET) mit Kontrastmitteln...“; „...PET-Bewertung der Aufnahme von Kontrastmitteln im Gehirn...“ Stellungnahme mit Begründung: Die Formulierung „PET mit Kontrastmitteln“ ist fachlich missverständlich. In der Amyloid-PET werden keine „Kontrastmittel“ im Sinne jodhaltiger oder gadoliniumhaltiger Mittel verwendet, sondern spezifische Amyloid-Tracer, also radioaktiv markierte Liganden, die selektiv an aggregierte Amyloid-Plaques binden. Die derzeit zugelassenen Tracer (z. B. 18F-Florbetaben, 18F-Flutemetamol, 18F-Florbetapir) sind keine Kontrastmittel, sondern Radiopharmaka mit definierter pharmakodynamischer Bindung an die Zielstruktur. Vorgeschlagene Änderung:	Es liegt keine Stellungnahmeberechtigung gemäß § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO vor. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine über die sonstigen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte. Daher wird auf eine weitere Kommentierung der Stellungnahme verzichtet.

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• „PET mit Kontrastmitteln“ → „Amyloid-PET mit einem Amyloid-Tracer“ • „PET-Bewertung der Aufnahme von Kontrastmitteln im Gehirn“ → „Bewertung der Amyloid-Tracer-Aufnahme im Gehirn mittels Amyloid-PET“	
2	Anmerkung: Seite I.46-I.47: Originaltext: „Unabhängig davon ist unklar, ob die Bestimmung der Biomarker zur Amyloid- und Tau-Pathologie zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit im Versorgungsalltag auch derzeit bereits regelhaft durchgeführt wird... Die Erprobungsstudie ENABLE...ist auch bisher noch nicht abgeschlossen. Stellungnahme mit Begründung: Die Passage beschreibt eine Unsicherheit, inwiefern die Biomarker-basierte Diagnostik im Versorgungsalltag regelhaft zum Einsatz kommt, und leitet daraus eine Einschränkung für die Aussagesicherheit ab. In diesem Zusammenhang müssen folgende Punkte festgehalten werden. Einmal kommen Biomarker der Alzheimer Erkrankung (sowohl CSF als auch PET-Bildgebung) bereits	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Versorgungsalltag in Deutschland zum Einsatz. Dabei muss berücksichtigt werden, dass strukturelle und regulatorische Faktoren (insbesondere die fehlende Kostenerstattung der Amyloid-PET und die derzeitige Beschränkung auf die Erprobungsrichtlinie) eine wichtige Rolle für das Ausmaß der Nutzung spielen. Aus dem aktuellen Ausmaß der Nutzung von Biomarkern im Versorgungsalltag lassen sich daher keine Rückschlüsse auf die medizinische Eignung der betreffenden Biomarker ziehen. Vielmehr sind Amyloid-PET und Liquor-Biomarker komplementäre und in Leitlinien verankerte Verfahren. Der bisherige Umfang der Nutzung ist primär Folge der bisherigen Methodenbewertung und Erstattungslogik, nicht Ausdruck diagnostischer Qualität oder der Verfügbarkeit. Vorgeschlagene Änderung: Das aktuelle Ausmaß der Nutzung von Amyloid-PET im Versorgungsalltag ist wesentlich durch regulatorische und vergütungsbezogene Rahmenbedingungen bedingt (z. B. Beschränkung der Amyloid-PET - Erstattung auf die Erprobungsrichtlinie). Dies ist somit kein Maß der diagnostischen Eignung oder Verfügbarkeit dieser Verfahren. Amyloid-PET und Liquor-Biomarker sind in der aktuellen S3-Leitlinie Demenzen als	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geeignete Verfahren verankert. Verfügbarkeit, Kapazität und Expertise sind nach den aktuellen Erhebungen ausreichend dokumentiert, um eine höhere Nachfrage nach Amyloid-PET durch die Anti-Amyloid-Therapie zu decken (Buchert, Drzezga, Schreckenberger, & Meyer, 2025; Holzgreve et al., 2025).	
3	Anmerkung: Seite: I.47 Original: Es verbleibt somit eine Unsicherheit inwieweit die Diagnose mittels PET mit Kontrastmitteln oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β dem Vorgehen gemäß Leitlinien entspricht. Stellungnahme mit Begründung: Die S3-Leitlinie Demenzen 2025 benennt sowohl Amyloid-PET als auch CSF-Biomarker (inkl. Tau) als geeignete Verfahren zur Sicherung der Diagnose. Darüber hinaus zeigen Head-to-Head-Studien eine hohe Konsistenz von Amyloid-PET und CSF mit der neuropathologischen Diagnose (Leuzy et al., 2025) (Reimand, Boon, et al., 2020), wobei Amyloid-PET bei Diskrepanzen häufiger mit dem Autopsiebefund übereinstimmt. Amyloid-PET wird	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	international als Goldstandard des In-vivo-Nachweises aggregierter Amyloid-Plaques angesehen und war auch zentrales Einschlusskriterium für die Anti-Amyloidtherapie-Zulassungstudien (Drzezga & Barthel, 2025; Leuzy et al., 2025). Die Amyloid-PET Bildgebung erlaubt einen direkten quantitativen und regionalen in vivo Nachweis der Amyloid-Ablagerungen im Gehirn (der Zielpathologie der aktuellen Anti-Amyloid-Therapien). Alle derzeit kommerziell verfügbaren PET-Tracer für die Amyloid-PET Bildgebung haben für die Zulassung eine aufwändige <i>in vivo</i> versus post mortem Validierung durchlaufen müssen (Clark et al., 2011; Curtis et al., 2015; Sabri et al., 2015). Vor diesem Hintergrund ist die im Text formulierte Unsicherheit nicht haltbar. Die Evidenzlage rechtfertigt daher nicht die Schlussfolgerung, die Verwendung von Amyloid-PET entspreche möglicherweise nicht dem Leitlinienvorgehen. Vielmehr handelt es sich bei der CSF und der Amyloid-PET Diagnostik um zwei etablierte und absolut leitlinienkonforme Methoden, die beide nachweislich dem Nachweis einer Amyloid-Pathologie dienen und bzgl. ihrer Anwendung jeweils spezifische Einsatzmöglichkeiten, Stärken und Limitationen aufweisen. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die S3-Leitlinie Demenzen führt sowohl Amyloid-PET als auch Liquor-Biomarker (einschließlich Tau) als geeignete Verfahren zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit auf. Amyloid-PET gilt als Goldstandard des In-vivo-Nachweises aggregierter Amyloid-Plaques (Drzezga & Barthel, 2025; Leuzy et al., 2025), während Liquor-Biomarker insbesondere lösliche Formen und weitere pathophysiologische Aspekte abbilden. Beide Verfahren sind gemäß der Leitlinien für den Nachweis einer Amyloid-Pathologie als geeignet zu betrachten. Vor diesem Hintergrund ist die Verwendung von Amyloid-PET und Liquor-Diagnostik als leitlinienkonform anzusehen.	
4	Anmerkung: Seite I.66: Originaltext: Die Biomarker-assoziierten Endpunkte werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Stellungnahme mit Begründung: Es ist zutreffend, dass die Biomarker-assoziierten Endpunkte keine direkte Bewertung des patientenrelevanten symptomatischen Nutzens erlauben. Allerdings erlaubt die Amyloid-PET Bildgebung den direkten mechanistischen Wirkungsnachweis der Therapie	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Plaque-Reduktion) (Clarity-Studie: van Dyck et al., 2023) und ist somit als Biomarker für den primären Therapieerfolg zu bewerten. Die Biomarker-gestützte Diagnostik ist somit nicht nur zwingende Voraussetzung für eine zielgenaue Patientenselektion, wie in den Zulassungsstudien gezeigt, sondern auch Werkzeug für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf die Versorgungspraxis Vorgeschlagene Ergänzung: Auch wenn Amyloid-PET als Biomarker-assoziiertes Endpunkt wegen fehlender Surrogatvalidierung nicht unmittelbar in die quantitative Bewertung des patientenrelevanten symptomatischen Nutzens einfließt, ist festzuhalten, dass Amyloid-PET der zentrale mechanistische Wirkungsnachweis der Therapie und der Standard zur Abbildung der Zielstruktur (aggregierte Amyloid-Plaques) (van Dyck et al., 2023) ist. Amyloid-PET ist damit essenzieller Bestandteil der Patientenselektion und trägt wesentlich dazu bei, dass der in den Studien beobachtete Zusatznutzen in der Versorgungspraxis zielgenau realisiert werden kann.	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5	Anmerkung: Seite: II.30-II.31 Originaltext: ...mittels Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET (EBM-Ziffer: 61070). Stellungnahme mit Begründung: Die aktuelle Darstellung berücksichtigt zwar die EBM-Ziffer 61070 für Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie, blendet aber aus, dass Tracer- und Transportkosten nicht Bestandteil der ärztlichen Leistung sind und gemäß 60.1.2.2 EBM zusätzlich berechnungsfähig sind. Um die tatsächlichen Zusatzkosten der Amyloid-PET realistisch abzubilden, sollten diese Kosten explizit benannt werden. Zugleich sollte hervorgehoben werden, dass der Kosteneinfluss der Amyloid-PET im Verhältnis zu den Jahrestherapiekosten von Lecanemab gering ist, während eine unzureichende Amyloid-Diagnostik zu einer ineffizienten Verwendung der Therapie führen würde. Die Behandlung von Patienten ohne belastbaren Nachweis zerebraler Amyloid-Pathologie kann in einer risikobehafteten Fehlbehandlung resultieren, die zudem mit erheblichen unnötigen Kosten verbunden ist. Umgekehrt kann die Vermeidung unnötiger	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapien durch eine zuverlässige Patientenauswahl schon in Einzelfällen erhebliche Kosteneinsparungen bewirken. Vorgeschlagene Änderung: „...mittels Amyloid-PET (im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET). Neben der Durchführung der PET-Diagnostik sind die Kosten für den eingesetzten Amyloid-Tracer sowie ggf. anfallende Transportkosten gemäß 60.1.2.2 EBM zusätzlich berechnungsfähig und sollten in gesundheitsökonomischen Betrachtungen berücksichtigt werden.“	
6	Anmerkung: Seite II.30 Originaltext: „Bei der Bestimmung der Aβ-Pathologie mittels Amyloid-PET ist zu berücksichtigen, dass diese derzeit nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie ... abrechenbar ist...“ Stellungnahme mit Begründung: Die Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET adressiert eine andere Fragestellung und eine teilweise andere Population als die hier relevante Lecanemab-Indikation. Amyloid-PET steht in der	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erprobungsstudie nur einem Teil der Studienpopulation zur Verfügung aufgrund randomisierter Zuteilung und dient nicht der spezifischen Patientenselektion für eine Anti-Amyloid-Therapie. Vorgeschlagene Änderung/Ergänzung: Eine Abrechnung der Amyloid-PET Untersuchung kann nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie erfolgen, wobei nicht nur die EBM-Ziffer 61070 (Pauschale für die Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) anfällt, sondern auch EBM-Ziffern 61072 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer diagnostischen CT (Amyloid-PET/CT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET), 61073 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer MRT (Amyloid-PET/MRT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) und/oder 61074 (Visite im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) Anwendung finden können. Es wird zu Recht darauf hingewiesen, dass für die Bestimmung der Aβ-Pathologie mittels Amyloid-PET zu berücksichtigen ist, dass diese derzeit nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie (d.h. im Rahmen der ENABLE-Studie) für die teilnehmenden Studienzentren und nur bei Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz unklarer Ätiologie abrechenbar ist.	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die ENABLE-Studie (Teipel et al., 2023) hat das Ziel zu untersuchen, ob eine zusätzliche Amyloid-PET-Untersuchung zur Klärung der Demenzzursache beiträgt und somit das diagnostische und therapeutische Management verbessert. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie in Patienten, bei denen die Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann, abgelehnt wird oder zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt hat. Bei 50% der eingeschlossenen Patienten erfolgt eine Amyloid-PET mit darauf basierendem, leitliniengerechtem Management, während bei den anderen 50% der eingeschlossenen Patienten keine Amyloid-PET durchgeführt wird, und diese Patienten ohne Amyloid-PET-Diagnostik leitliniengerechtes Management erfahren. Es kann in diesem Fall keineswegs von einer für GKV-Patienten allgemeinen Verfügbarkeit von Amyloid-PET gesprochen werden, da sowohl eine freiwillige Bereitschaft der Patienten zu einer Teilnahme an einer prospektiven, randomisierten kontrollierten Studie vorliegen muss als auch bei 50 % der eingeschlossenen Studienpatienten gar keine Amyloid-PET Untersuchung vorgesehen ist. Ferner ist die Gruppe von Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund einer möglichen Alzheimer-Erkrankung, die für eine Lecanemab-Therapie in Frage kommen, gar nicht in der Zielstudienpopulation von ENABLE vorgesehen.	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7	Anmerkung: Seite, Zeile: I.45 / I.47 Beschreibung der Studieneinschlusskriterien – Amyloid-Nachweis Stellungnahme mit Begründung: IQWiG beschreibt den Nachweis der Amyloid-Pathologie als wahlweise mittels PET oder Liquordiagnostik. Die tatsächliche Verteilung der verwendeten Verfahren verdeutlicht jedoch, dass die Studienpopulation mehrheitlich PET-definiert war. Dies ist für die Bewertung der Übertragbarkeit der Evidenz auf die GKV-Versorgung wesentlich. Vorgeschlagene Ergänzung: „In der Gesamtpopulation wiesen zu Studienbeginn 86 % der Patientinnen und Patienten ein positives Amyloid-PET (Cut-off Centiloid ≥ 30). Dies unterstreicht, dass die Studienpopulation im Wesentlichen durch Amyloid-PET definiert ist und die Übertragbarkeit des Studienergebnisses auf die Versorgungspraxis	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine adäquate Verfügbarkeit und Kostenerstattung der Amyloid-PET voraussetzt.“	
8	Anmerkung: Seite: I.35 Originaltext: Weiterhin musste ein positiver Biomarkernachweis für eine Amyloid-Pathologie im Gehirn vorliegen. Dieser konnte entweder durch die Bewertung einer Positronenemissionstomografie (PET) mit Kontrastmitteln oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β erfolgen. Stellungnahme mit Begründung: Es ist in diesem Zusammenhang folgendes zu erläutern: Aus der Vorgabe, dass für den Patienteneinschluss in der Studie ein Amyloid-Nachweis entweder durch die PET oder eine CSF-Analyse erfolgte, ist nicht abzuleiten, dass die beiden Methoden vollumfänglich redundant/austauschbar einsetzbar und interpretierbar sind. Beide Verfahren erlauben den grundsätzlichen Nachweis einer Amyloid-Pathologie, es bestehen aber mechanistische, medizinisch/diagnostisch	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und praktisch/methodische Unterschiede die begründen, warum beide Verfahren zur Verfügung stehen müssen, um im Einzelfall eine geeignete Patientenauswahl treffen zu können. Unterschiedliche pathophysiologische Zielstrukturen • Amyloid-PET weist aggregierte Amyloid-Plaques direkt, regional und quantitativ nach – die therapeutische Zielstruktur der Antikörper. • Liquor-Analysen messen lösliche Amyloid-Vorstufen ($A\beta_{42}$, $A\beta_{42/40}$-Ratio, Tau), die nicht linear mit der Plaquelast korrelieren. → Die beiden Methoden sind daher diagnostisch nicht vollständig austauschbar (Drzezga & Barthel, 2025). Verschiedene Studien haben Unterschiede in der Eignung, Durchführbarkeit und der diagnostischen Aussage der beiden Methoden Amyloid-PET und Liquorbestimmung gezeigt. So kann der invasivere Ansatz der Liquorbestimmungen durch Lumbalpunktion sind bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten kontraindiziert (Duits, 2015; Engelborghs et al., 2017; Leuzy et al., 2025; Tumani et al., 2020; Tumani H., Petereit H.-F., & et al., 2019), können technisch scheitern (Blazel et al., 2020; Ceccaldi et al., 2018; Singleton & Hefner, 2025), führen zu inkonsistenten Ergebnissen (Brendel et al., 2024; Reimand, Groot,	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	et al., 2020), werden vom Patientenwillen begrenzt (Blazel et al., 2020; Moulder et al., 2017; Stafford, Jakob, Gur, Corcoran, & Bearden, 2023; Tsvetkova et al., 2017) und ermöglichen auch keine Therapieerfolgskontrolle. Im Detail ergeben sich daher Unterschiede in der Durchführbarkeit und der diagnostischen Aussage: a) Klinische Gegenanzeigen Im Falle der LP zur Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung sind Nebenwirkungen in nicht geringer Zahl zu erwarten (bis zu >30%; Duits et al., 2016). Zudem sind folgende klinische Gegenanzeigen, die bis zu 20 % der Fälle ausmachen, zu beachten, unter denen die Amyloid-PET gemäß S3-Leitlinie zur Anwendung kommen soll (Duits, 2015; Engelborghs et al., 2017; Leuzy et al., 2025; Tumani et al., 2020; Tumani H. et al., 2019): • Erhöhter Hirndruck • „Posterior Fossa Mass“ • Arnold-Chiari Fehlbildung • Blutungsneigung • Infektion im Verlauf des Punktionsweges • Wirbelsäulenanomalie (siehe auch b) • Fehlende Einwilligung der Patienten (siehe auch d)	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Schwangerschaft b) Technisches Scheitern Obwohl es keine eindeutige Liste von Wirbelsäulenerkrankungen gibt, die eine Kontraindikation für eine LP darstellen, kann jede medizinische Technik, die das Einführen einer Nadel in den Spinalkanal erfordert, Blutungen und die Bildung eines spinalen Epiduralhämatom verursachen (Singleton & Hefner, 2025). Eine Studie, mit einer Patientenpopulation, bei der eine Lumbalpunktion entweder kontraindiziert war oder bei der eine CSF-Analyse keinen diagnostischen Aufschluss brachte, ergab, dass 8,3 % dieser Personen aufgrund von Wirbelsäulenproblemen keine LP erhalten konnten (Ceccaldi et al., 2018). In einer weniger selektierten Patientenpopulation lag die Rate wirbelsäulenbedingter Ausschlüsse bei 1,5 % (Blazel et al., 2020). c) Diskrepante und inkonklusive Ergebnisse <i>Diskrepante Befunde</i> In einer nicht geringen Anzahl von Fällen sind diskrepante Ergebnisse der Amyloid-PET und der CSF-Analyse berichtet (10-20%; Reimand et al., 2019). Besonders in frühen	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankungsstadien wie MCI (mild cognitive impairment) sind CSF-positive und zugleich Amyloid-PET-negative Konstellationen beschrieben. Dies weist darauf hin, dass die CSF-Analyse auffällige Befunde in frühen Erkrankungsstadien erbringen kann, in welchen noch keine aggregierte Amyloid-Pathologie im Gehirn (Ziel der aktuellen Therapieformen) vorhanden ist. So zeigen die CSF-positiven/PET-negativen Patienten auch eine kognitiv stabilere Prognose (Reimand, Collij, Scheltens, Bouwman, & Ossenkoppele, 2020; Reimand et al., 2019). Da die neuen Therapieformen bereits ab dem Stadium MCI zugelassen sind, kann eine Patientenauswahl in diesem Stadium mittels der CSF-Analyse potenziell zum Einschluss von Patienten führen, die noch gar keine therapierelevante Amyloid-Plaques-Pathologie aufweisen. Inkonklusive/intermediäre Befunde: Eine Studie von Brendel et al. (2024) untersuchte die AD-assozierte Aβ-Pathologie im Liquor und mittels PET in zwei Gedächtnisambulanz-Kohorten (Ludwig-Maximilians-Universität [LMU], n = 402, und Medizinische Universität Wien [MUV], n = 144) (Brendel et al., 2024):	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Es wurden Biomarker für Amyloid-beta (Aβ) im Liquor und in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Alzheimer-Patienten in „Real-world-Kohorten“ untersucht. • Bei 14–16 % der Patienten ergaben sich in dieser Arbeit in der CSF-Diagnostik intermediäre, d. h. inkonklusive Ergebnisse. • Patienten mit diesen grenzwertigen Befunden profitierten stark von einer zusätzlichen Aβ-PET-Bildgebung, bei etwa 50 % ergab sich dabei ein amyloid-positiver Befund. • Eine nicht geringe Anzahl von Patienten wird somit bei primär durchgeführter inkonklusiver CSF-Diagnostik noch zusätzlich eine PET-Untersuchung benötigen (sofern nicht initial eine PET erfolgt ist). Auch die S3-Leitlinie Demenzen (DGN e.V. & DGPPN e.V., 2025) empfiehlt, <i>„wenn die Ursache einer Demenz oder leichten kognitiven Störung nach Ausschluss reversibler Ursachen und nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und ggf. Liquorbiomarkern unklar ist und durch die Differenzialdiagnostik ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist, zur Erkennung oder zum Ausschluss einer Alzheimer-Pathologie eine Amyloid-PET-Untersuchung durchzuführen.“</i> (Empfehlung stark, A)	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	d) Patientenwille LP gehört zur empfohlenen diagnostischen Abklärung bei unklarer Demenz (DGN e.V. & DGPPN e.V., 2025), wird aber in der klinischen Routine selbst an Expertenzentren bzw. in der stationären Versorgung nur in 21% (Michalowsky et al., 2017) bis ~66% (Bartels et al., 2020), in niedergelassenen Praxen in unter 1% der Fälle (Bohlken & Kostev, 2019) durchgeführt. Einer der Gründe hierfür könnte der Patientenwille sein: Studien zeigen, dass etwa jede vierte Person den Eingriff zunächst als beängstigend oder invasiv empfindet (Stafford et al., 2023; Tsvetkova et al., 2017). In einer anderen US-Studie wurde gezeigt, dass nur ~75% der Teilnehmer einer Lumbalpunktion zustimmen (Moulder et al., 2017). In einer Studie mit 700 Patienten und Patientinnen entschieden sich nur 59 % für eine Lumbalpunktion (Blazel et al., 2020). Von denjenigen, die eine erste LP durchführen ließen, lehnten 45 % eine zweite LP ab (Blazel et al., 2020). Dies deutet darauf hin, dass die Akzeptanz der Methode mit zunehmender Erfahrung sogar sinkt. Mögliche Gründe hierfür sind, dass Patientinnen und Patienten im Allgemeinen weniger invasive Testverfahren	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bevorzugen bzw. aufgrund negativer Erfahrungen die Akzeptanz sinkt (Blazel et al., 2020; Moulder et al., 2017). Nicht unberücksichtigt bleiben soll allerdings, dass auch eine bestimmte Anzahl von Patienten die radioaktive Untersuchungsmethode mit der Amyloid-PET ablehnt. e) Therapie-Response Ein Nachweis eines Therapieansprechens der neuen Therapieformen (i.e. Reduktion der Amyloid-Aggregate) kann derzeit nur die Amyloid-PET erbringen. Für diese Fragestellung ist die CSF-Diagnostik nicht geeignet. Vor diesem Hintergrund besteht ein klarer diagnostischer Bedarf, der nicht allein durch Liquoranalysen gedeckt werden kann. Unter diesen Bedingungen ist die Amyloid-PET nicht eine optionale Ergänzung, sondern eine zwingend erforderliche Alternative, um eine präzise Diagnosestellung, eine sichere Therapieindikation und eine patientengerechte Versorgung zu gewährleisten. Vorgeschlagene Ergänzung:	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die etablierten Verfahren Amyloid-PET und Liquor-Biomarker eignen sich grundsätzlich beide zum Nachweis der Amyloid-Pathologie – haben aber darüber hinaus komplementären Wert und komplementäre Einsatzmöglichkeiten. Amyloid-PET bildet aggregierte Amyloid-Plaques als therapeutische Zielstruktur regional und quantitativ direkt im Gehirn ab, während Liquor-Analysen lösliche Biomarker erfassen und in einem relevanten Anteil der Fälle kontraindiziert, technisch nicht durchführbar, inkonsistent oder vom Patientenwillen begrenzt sind. Zudem ermöglichen Liquor-Biomarker keine quantitative Therapieerfolgskontrolle. Unter diesen Bedingungen ist die Amyloid-PET nicht eine optionale Ergänzung, sondern eine zwingend erforderliche Alternative, um eine präzise Diagnosestellung, eine sichere Therapieindikation und eine patientengerechte Versorgung zu gewährleisten und nicht bestimmte Gruppen a priori von der Therapie auszuschließen bzw. fälschlich einzuschließen. Vor diesem Hintergrund muss die Amyloid-PET auch für gesetzlich versicherte Patientinnen und Patienten zugänglich und erstattungsfähig sein. Nur so kann sichergestellt werden, dass alle Betroffenen, unabhängig von individuellen medizinischen Einschränkungen oder strukturellen Versorgungsbedingungen, Zugang zu den diagnostischen Verfahren erhalten, die Voraussetzung für den verantwortungsvollen Einsatz der neu verfügbaren Alzheimer-Therapeutika sind. Eine erstattungstechnische Gleichstellung beider diagnostischer Wege ist daher nicht nur medizinisch geboten, sondern auch versorgungspolitisch notwendig.	

Stellungnehmer: PET e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

59. Bartels, C., Kögel, A., Schweda, M., Wiltfang, J., Pentzek, M., Schicktz, S., & Schneider, A. (2020). Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline in Routine Clinical Care in Germany. *J Alzheimers Dis*, 78(3), 1137-1148. doi:10.3233/jad-200794
60. Blazel, M. M., Lazar, K. K., Van Hulle, C. A., Ma, Y., Cole, A., Spalitta, A., . . . Carlsson, C. M. (2020). Factors Associated with Lumbar Puncture Participation in Alzheimer's Disease Research. *J Alzheimers Dis*, 77(4), 1559-1567. doi:10.3233/jad-200394
61. Bohlken, J., & Kostev, K. (2019). Diagnostic Behavior for Mild Cognitive Impairment in General and Neuropsychiatric Practices in Germany. *J Alzheimers Dis*, 68(3), 925-930. doi:10.3233/jad-190012
62. Brendel, M., Parvizi, T., Gnörich, J., Topfstedt, C. E., Buerger, K., Janowitz, D., . . . Höglinger, G. U. (2024). Aß status assessment in a hypothetical scenario prior to treatment with disease-modifying therapies: Evidence from 10-year real-world experience at university memory clinics. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 16(4), e70031. doi:<https://doi.org/10.1002/dad2.70031>
63. Buchert, R., Drzezga, A., Schreckenberger, M., & Meyer, P. T. (2025). Capacity for brain amyloid PET in Germany: Results from the 1st survey on nuclear brain imaging in Germany. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 52(10), 3613-3617. doi:10.1007/s00259-025-07237-8
64. Ceccaldi, M., Jonveaux, T., Verger, A., Krolak-Salmon, P., Houzard, C., Godefroy, O., . . . Guedj, E. (2018). Added value of (18)F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimers Dement*, 14(3), 293-305. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.009
65. Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A., . . . Skovronsky, D. M. (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *Jama*, 305(3), 275-283. doi:10.1001/jama.2010.2008
66. Curtis, C., Gamez, J. E., Singh, U., Sadowsky, C. H., Villena, T., Sabbagh, M. N., . . . Salloway, S. (2015). Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. *JAMA neurology*, 72(3), 287-294. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4144
67. DGN e.V., & DGPPN e.V. (2025). S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.2, 17.07.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>, Zugriff am 26.11.2025.
68. Drzezga, A., & Barthel, H. (2025). Imaging and Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease: Complementation Rather Than Competition. *Journal of Nuclear Medicine*, 66(Supplement 2), S32-S44. doi:10.2967/jnumed.125.270152
69. Duits, F. H., Martinez-Lage, P., Paquet, C., Engelborghs, S., Lleó, A., Hausner, L., . . . Blennow, K. (2016). Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. *Alzheimers Dement*, 12(2), 154-163. doi:10.1016/j.jalz.2015.08.003
70. Duits, F. H. (2015). Biomarkers for Alzheimer s disease: Current practice and new perspectives. [PhD-Thesis Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam]. Retrieved from <https://research.vu.nl/ws/files/42142297/hoofdstuk%203.pdf>
71. Engelborghs, S., Niemantsverdriet, E., Struyfs, H., Blennow, K., Brouns, R., Comabella, M., . . . Teunissen, C. E. (2017). Consensus guidelines for lumbar puncture

- in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement (Amst)*, 8, 111-126. doi:10.1016/j.dadm.2017.04.007
72. Holzgreve, A., Hellwig, D., Barthel, H., Beer, A. J., Kobe, C., Lapa, C., . . . Fendler, W. P. (2025). PET imaging utilization and trends in Germany: a comprehensive survey. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 52(12), 4390-4398. doi:10.1007/s00259-025-07323-x
 73. Leuzy, A., Bollack, A., Pellegrino, D., Teunissen, C. E., La Joie, R., Rabinovici, G. D., . . . Farrar, G. (2025). Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 21(3), e14528. doi:<https://doi.org/10.1002/alz.14528>
 74. Michalowsky, B., Flessa, S., Hertel, J., Goetz, O., Hoffmann, W., Teipel, S., & Kilimann, I. (2017). Cost of diagnosing dementia in a German memory clinic. *Alzheimers Res Ther*, 9(1), 65. doi:10.1186/s13195-017-0290-6
 75. Moulder, K. L., Besser, L. M., Beekly, D., Blennow, K., Kukull, W., & Morris, J. C. (2017). Factors Influencing Successful Lumbar Puncture in Alzheimer Research. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 31(4), 287-294. doi:10.1097/wad.0000000000000209
 76. Reimand, J., Boon, B. D. C., Collij, L. E., Teunissen, C. E., Rozemuller, A. J. M., van Berckel, B. N. M., . . . Bouwman, F. (2020). Amyloid- β PET and CSF in an autopsy-confirmed cohort. *Ann Clin Transl Neurol*, 7(11), 2150-2160. doi:10.1002/acn3.51195
 77. Reimand, J., Collij, L., Scheltens, P., Bouwman, F., & Ossenkoppele, R. (2020). Association of amyloid- β CSF/PET discordance and tau load 5 years later. *Neurology*, 95(19), e2648-e2657. doi:10.1212/wnl.00000000000010739
 78. Reimand, J., Groot, C., Teunissen, C. E., Windhorst, A. D., Boellaard, R., Barkhof, F., . . . Bouwman, F. (2020). Why Is Amyloid- β PET Requested After Performing CSF Biomarkers? *J Alzheimers Dis*, 73(2), 559-569. doi:10.3233/jad-190836
 79. Reimand, J., de Wilde, A., Teunissen, C. E., Zwan, M., Windhorst, A. D., Boellaard, R., . . . Bouwman, F. (2019). PET and CSF amyloid- β status are differently predicted by patient features: information from discordant cases. *Alzheimers Res Ther*, 11(1), 100. doi:10.1186/s13195-019-0561-5
 80. Sabri, O., Sabbagh, M. N., Seibyl, J., Barthel, H., Akatsu, H., Ouchi, Y., . . . Florbetaben Phase 3 Study, G. (2015). Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*, 11(8), 964-974. doi:10.1016/j.jalz.2015.02.004
 81. Singleton, J., & Hefner, M. (2025). Spinal Cord Compression. [Updated 2023 Feb 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557604/>. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557604/>
 82. Stafford, E., Jakob, S., Gur, R. E., Corcoran, C. M., & Bearden, C. E. (2023). Securing direct stakeholder feedback to inform clinical research in serious mental illness: Results of a patient and family perspectives survey. *Psychiatry Research*, 330, 115574. doi:<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115574>
 83. Teipel, S. J., Spottke, A., Boecker, H., Daamen, M., Graf, E., Sahlmann, J., . . . Krause, B. J. (2023). Patient-related benefits of amyloid PET imaging in dementia: Rationale and design of the German randomized coverage with evidence development study ENABLE. *Alzheimers Dement (N Y)*, 9(3), e12383. doi:10.1002/trc2.12383
 84. Tsvetkova, D. Z., Bergquist, S. H., Parker, M. W., Jarrett, T. L., Howell, J. C., Watts, K. D., . . . Hu, W. T. (2017). Fear and Uncertainty Do Not Influence Reported Willingness to Undergo Lumbar Punctures in a U.S. Multi-Cultural Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience, Volume 9 - 2017*. doi:10.3389/fnagi.2017.00022

85. Tumani, H., Petereit, H. F., Gerritzen, A., Gross, C. C., Huss, A., Isenmann, S., . . . Zimmermann, T. (2020). S1 guidelines "lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis" (abridged and translated version). *Neurol Res Pract*, 2, 8. doi:10.1186/s42466-020-0051-z
86. Tumani H., Petereit H.-F., & et al. (2019). Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.12.2025) Retrieved from www.dgn.org/leitlinien
87. van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., . . . Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 388(1), 9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948

**5.24 Stellungnahme vom Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN),
Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN), Berufsverband Deutscher
Psychiater e.V. (BVDP)**

Datum	<<18.12.2025 >>
Stellungnahme zu	<< Lecanemab - 2025-09-01-D-1054 >>
Stellungnahme von	<< BVDN – BDN – BVDP >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN)

Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN)

Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN), der Berufsverband Deutscher Nervenarzt (BVDN) und der Berufsverband Deutscher Psychiater (BVDP) nehmen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 35a SGB V zur Nutzenbewertung von Lecanemab Stellung. Als ärztliche Berufsvertretung setzen sich die Berufsverbände für eine patientengerechte neurologische und psychiatrische Versorgung nach dem Stand des wissenschaftlichen Wissens ein. Dies umfasst gleichermaßen den verantwortungsvollen Zugang zu medizinischen Innovationen wie auch den Schutz von Patientinnen und Patienten vor vermeidbaren Risiken und Fehlanwendungen. Ziel dieser Stellungnahme ist nicht eine erneute wissenschaftliche Nutzenbewertung, sondern die Darstellung der versorgungssystemischen Voraussetzungen für eine sichere, indikationsgerechte und qualitätsgesicherte Anwendung von Anti-Amyloid- Antikörpern in Deutschland. Einleitend ist festzustellen, dass Demenzen eine der größten gesundheitsökonomischen und gesellschaftlichen Herausforderungen darstellen. Die Krankheitslast entsteht vor allem durch den	Es liegt keine Stellungnahmeberechtigung gemäß § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO vor. Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN)

Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN)

Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fortschreitenden Verlust funktioneller Selbstständigkeit und die daraus resultierende Pflegebedürftigkeit. Diese betrifft nicht nur die Betroffenen selbst, sondern in erheblichem Maße auch Angehörige und Familien und führt zu hohen direkten Kosten für die Kranken- und Pflegeversicherung sowie zu erheblichen indirekten Kosten durch informelle Pflege, Produktivitätsverluste und gesellschaftliche Folgewirkungen. Verlaufsmodifizierende Therapien wie Lecanemab eröffnen erstmals die realistische Möglichkeit, den Übergang in pflegeintensive Krankheitsstadien zeitlich hinauszuschieben. Auch wenn der individuelle Therapieeffekt moderat ist, kann ein solcher Zeitgewinn – auf Bevölkerungsebene betrachtet – zu einer relevanten Entlastung von Pflegebedarfen und Versorgungsstrukturen führen, sofern funktionelle Selbstständigkeit länger erhalten bleibt. Voraussetzung hierfür ist jedoch eine gezielte Anwendung bei denjenigen Patientinnen und Patienten, die tatsächlich profitieren, sowie ein konsequentes Sicherheits- und Nebenwirkungsmanagement. Lecanemab stellt das erste in Europa zugelassene krankheitsmodifizierende Therapiekonzept für die frühe Alzheimer-Krankheit dar. Die Therapie richtet sich ausschließlich an Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Erkrankung (MCI oder	

Stellungnehmer:

Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN)

Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN)

Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
milde Demenz) und biomarkerbestätigter Amyloid-Pathologie. Bereits diese enge Zielpopulation verdeutlicht, dass es sich nicht um eine allgemeine Demenztherapie handelt, sondern um eine hochspezialisierte, differenzialdiagnostisch anspruchsvolle Versorgungssituation. Aus neurologischer und psychiatrischer Sicht ist hervorzuheben, dass die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten mit kognitiven Störungen nicht für diese Therapie geeignet ist, sei es aufgrund fehlender Amyloid-Pathologie, fortgeschrittenem Krankheitsstadium, vaskulärer Komorbidität, Begleitmedikation (z. B. Antikoagulation) oder genetischer Konstellationen (ApoE-ε4-Homozygotie). Der initiale Versorgungsschwerpunkt liegt daher zwingend auf der präzisen Identifikation geeigneter Patienten und dem Ausschluss nicht geeigneter Patienten. Die Therapie ist zudem mit einem klinisch relevanten Sicherheitsrisiko verbunden. In den zulassungsrelevanten Studien traten Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA-E und ARIA-H) bei etwa 10 % der behandelten Patientinnen und Patienten auf. Daraus resultiert die Notwendigkeit eines engmaschigen, standardisierten MRT-Monitorings, insbesondere in den ersten	

Stellungnehmer:

Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN)

Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN)

Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlungsmonaten, sowie klar definierter Entscheidungs- und Abbruchkriterien.	
Der hierfür erforderliche diagnostische, organisatorische und koordinative Aufwand ist in der bestehenden Regelversorgung nicht angemessen abbildbar. Sie bietet keine verlässlichen Strukturen für hochfrequente Infusionstherapien, engmaschige apparative Sicherheitskontrollen, standardisierte Eskalationspfade bei Nebenwirkungen oder eine verbindliche sektorenübergreifende Koordination komplexer diagnostischer und therapeutischer Prozesse. Die Anwendung von Lecanemab erfordert vielmehr eine verbindliche, fachgruppenübergreifende Zusammenarbeit von Neurologie, Psychiatrie, Radiologie, Nuklearmedizin, Labormedizin, Innerer Medizin sowie der Humangenetik. Vor diesem Hintergrund halten die Berufsverbände die Einbindung dieser Therapie in eine ambulante spezialfachärztliche Versorgung (ASV) für zwingend erforderlich. Nur in einem strukturierten, qualitätsgesicherten und fachgruppenübergreifenden Versorgungsrahmen kann der Anspruch eingelöst werden, Patientinnen und Patienten den Zugang zu einer medizinischen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN)

Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN)

Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Innovation zu ermöglichen und sie zugleich wirksam vor therapieassoziierten Risiken zu schützen. Eine ambulante spezialfachärztliche Versorgung (ASV) adressiert nach dem Gesetz Patienten mit Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen, seltene Erkrankungen oder hochspezialisierte Leistungen. Die ASV-Richtlinie fordert die Zusammenarbeit spezialisierter Ärztinnen und Ärzte, die gemeinsam und koordiniert Diagnostik und Behandlung übernehmen. Grundvoraussetzung für die Teilnahme ist die Zusammenarbeit in einem interdisziplinären Team, welches sich aus 3 Teamebenen zusammensetzt: Teamleitung, Kernteam und Hinzuzuziehende. Die Teamstruktur der beantragten ASV bedeutet dies eine Teamleitung aus den Fachgebieten Neurologie und/oder Psychiatrie und Psychotherapie, gleiches gilt für das Kernteam. Als Hinzuzuziehende sind Fachärztinnen und -ärzte aus den Fachgebieten Gynäkologie, Innere Medizin und Endokrinologie, Innere Medizin und Kardiologie, Radiologie, Labormedizin, Geriatrie, Nuklearmedizin und Humangenetik vorgesehen. Die ASV bietet den geeigneten rechtlichen und organisatorischen Rahmen, um	

Stellungnehmer:

Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN)

Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN)

Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• eine indikationsgerechte Patientenselektion, • ein standardisiertes Sicherheits- und Nebenwirkungsmonitoring, • eine sektorenübergreifende Zusammenarbeit und • eine qualitätsgesicherte Dokumentation verbindlich sicherzustellen. Die beantragte ASV stellt keine neue Behandlungsform der Demenz dar, sondern eine notwendige Versorgungsstruktur für eine klar definierte Untergruppe von Patientinnen und Patienten mit früher, biomarkerbestätigter Alzheimer-Erkrankung.	
1. Biomarkerbasierte Diagnostik (Liquor / Amyloid-PET) Die Zulassung und Anwendung von Lecanemab setzen einen gesicherten Nachweis einer Amyloid-Pathologie voraus. Dies erfordert derzeit entweder eine Liquordiagnostik mit spezifischer Biomarkerkonstellation oder ein Amyloid-PET. Beide Verfahren sind komplex, ressourcenintensiv und mit spezifischen Qualitätsanforderungen verbunden. Die Amyloid-PET ist derzeit in Deutschland nur eingeschränkt verfügbar und nicht regelhaft Bestandteil	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN)

Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN)

Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der vertragsärztlichen Versorgung, insbesondere nicht bei Patientinnen und Patienten mit MCI. Eine strukturierte, indikationsgerechte Nutzung dieser diagnostischen Verfahren erfordert klar definierte Zugangs- und Entscheidungsprozesse sowie eine enge Abstimmung zwischen überweisenden und durchführenden Fachdisziplinen. Dies ist regelhaft nur im Rahmen einer ASV umsetzbar.	
2. ApoE-Genotypisierung Vor Einleitung der Therapie ist der ApoE-Genotyp zu bestimmen, da homozygote ApoE-ε4-Träger ein signifikant erhöhtes Risiko für ARIA aufweisen und für die Behandlung mit Lecanemab nicht geeignet sind. Die ApoE-Genotypisierung ist aktuell keine Routineleistung der vertragsärztlichen Versorgung und bedarf klarer Prozesse der Aufklärung, Einwilligung und Befundinterpretation. Die Einbindung humangenetischer Expertise sowie standardisierter Aufklärungs- und Dokumentationsprozesse ist aus Sicht der Verbände zwingend erforderlich und spricht ebenfalls für eine Umsetzung innerhalb einer ASV-Struktur.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN)

Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN)

Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Sicherheitsmonitoring (ARIA, MRT-Kontrollen) Das Risiko für ARIA-E und ARIA-H macht ein strukturiertes MRT-Monitoring notwendig. Vorgesehen sind multiple MRT-Untersuchungen in den ersten Behandlungsmonaten sowie symptomgetriggerte Zusatzuntersuchungen. Dies erfordert nicht nur eine ausreichende MRT-Kapazität, sondern auch radiologische Expertise in der standardisierten Beurteilung von ARIA-Befunden und eine unmittelbare Rückkopplung mit den behandelnden Neurologinnen und Neurologen. Ohne klar definierte Versorgungsstrukturen besteht die Gefahr einer verzögerten Diagnostik und eines inadäquaten Nebenwirkungsmanagements. Nur interdisziplinäre Teams mit klar geregelten Verantwortlichkeiten ermöglichen es, die notwendigen Laboruntersuchungen, genetischen Testungen, MRT-Kontrollen und klinischen Verlaufskontrollen zeitgerecht, qualitätsgesichert und leitlinienkonform durchzuführen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Lecanemab wird alle zwei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Die Infusionsdauer einschließlich Überwachung beträgt bis zu zwei Stunden, bei der ersten Gabe länger. Allein im ersten Behandlungsjahr entstehen dadurch	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN)

Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN)

Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
26 Behandlungstermine pro Patientin bzw. Patient. Diese hohe Taktung erfordert spezialisierte Strukturen, verlässliche Terminplanung und definierte Notfall- und Eskalationspfade. Eine Umsetzung im Rahmen der allgemeinen fachärztlichen Regelversorgung erscheint aus Sicht der Verbände nicht realistisch. Die Durchführung einer solchen Therapie erfordert spezialisierte Infusionszentren mit geeigneten Infusions- und Überwachungsräumen, der Möglichkeit zur postinfusionellen Beobachtung, klar definierten Notfall- und Eskalationsstrukturen sowie speziell geschultem ärztlichem und pflegerischem Personal. Diese Voraussetzungen sind in der Regelversorgung nicht flächendeckend vorhanden und auch nicht kurzfristig etablierbar.	
Zusammenfassende Bewertung Die neurologisch psychiatrischen Berufsverbände setzen sich nachdrücklich dafür aus, die Anwendung von Lecanemab in Deutschland an strukturierte, qualitätsgesicherte Versorgungsformen zu binden. Lecanemab ist dabei nicht als isolierte Einzelinnovation zu verstehen, sondern als Vorreiter einer	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN)

Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN)

Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
grundlegenden Entwicklung in der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen. Hochspezifische Immuntherapien werden in den kommenden Jahren zunehmend Einzug in die Behandlung der Alzheimer-Krankheit und weiterer neurodegenerativer Erkrankungen halten. Zahlreiche Substanzen befinden sich bereits in fortgeschrittener klinischer Erprobung. Diese Entwicklung ist vergleichbar mit den frühen Phasen der Immuntherapien in der Onkologie oder der hochwirksamen verlaufsmodifizierenden Therapien bei Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose. Wir stehen am Beginn einer Entwicklung mit erheblichen Chancen für Patientinnen und Patienten, zugleich aber auch mit relevanten Risiken. Diese Entwicklung sollte von Beginn an strukturiert, qualitätsgesichert und verantwortungsvoll zu steuern. Die ASV bietet hierfür den geeigneten Rahmen. Sie ermöglicht eine sichere, indikationsgerechte und verantwortungsvolle Umsetzung dieser neuen Therapieoption und schützt zugleich Patientinnen und Patienten vor Fehlanwendung und vermeidbaren Risiken.	

Stellungnehmer:

Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN)

Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN)

Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verlaufsmodifizierende Therapien bei Alzheimer sind keine Heilung, aber sie markieren den Beginn eines Paradigmenwechsels: weg von der reinen Symptombehandlung hin zu dem Ziel, Selbstständigkeit, Teilhabe und Pflegefreiheit länger zu erhalten. Dieser Anspruch verpflichtet zu einer strukturierten und verantwortungsvollen Umsetzung von Anfang an.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Berufsverband Deutscher Neurologen e.V. (BDN)

Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. (BVDN)

Berufsverband Deutscher Psychiater e.V. (BVDP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.25 Stellungnahme des Verbandes der Elektro- und Digitalindustrie (ZVEI e. V.)

Datum	22. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Lecanemab/Leqembi
Stellungnahme von	ZVEI e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der ZVEI bündelt in seinem Mitgliederkreis beide methodischen Bestandteile der Amyloid-PET – die Gerätetechnik und die Radiopharmazeutika. Mit unserer nachfolgenden Argumentation setzen wir ein Gegengewicht zu den Referenzen in der als relevant betrachteten Fachinformation. Wir sehen gute Gründe für eine regelhafte Vergütung der Amyloid-PET, die zumindest einem abgrenzbaren Teil der Patientenpopulation zukommen sollte und durch die bisherige Systematik – auch durch die ENABLE-Stude – nicht gewährleistet wird.	Es liegt keine Stellungnahmeberechtigung gemäß § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO vor. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine über die sonstigen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte. Daher wird auf eine weitere Kommentierung der Stellungnahme verzichtet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1	Anmerkung: Seite I.35, I.47, Tabelle 6: Auszug aus Originaltext: „...Bewertung einer Positronenemissionstomografie (PET) mit Kontrastmitteln...“; „...PET-Bewertung der Aufnahme von Kontrastmitteln im Gehirn...“ Stellungnahme mit Begründung: Die Formulierung „PET mit Kontrastmitteln“ ist fachlich missverständlich. In der Amyloid-PET werden keine „Kontrastmittel“ im Sinne jodhaltiger oder gadoliniumhaltiger Mittel verwendet, sondern spezifische Amyloid-Tracer, also radioaktiv markierte Liganden, die selektiv an aggregierte Amyloid-Plaques binden. Die derzeit zugelassenen Tracer (z. B. 18F-Florbetaben, 18F-Flutemetamol, 18F-Florbetapir) sind keine Kontrastmittel, sondern Radiopharmaka mit definierter pharmakodynamischer Bindung an die Zielstruktur. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• „PET mit Kontrastmitteln“ → „Amyloid-PET mit einem Amyloid-Tracer“ • „PET-Bewertung der Aufnahme von Kontrastmitteln im Gehirn“ → „Bewertung der Amyloid-Tracer-Aufnahme im Gehirn mittels Amyloid-PET“	
2	Anmerkung: Seite I.46-I.47: Originaltext: „Unabhängig davon ist unklar, ob die Bestimmung der Biomarker zur Amyloid- und Tau-Pathologie zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit im Versorgungsalltag auch derzeit bereits regelhaft durchgeführt wird... Die Erprobungsstudie ENABLE...ist auch bisher noch nicht abgeschlossen. Stellungnahme mit Begründung: Die Passage beschreibt eine Unsicherheit, inwiefern die Biomarker-basierte Diagnostik im Versorgungsalltag regelhaft zum Einsatz kommt, und leitet daraus eine Einschränkung für die Aussagesicherheit ab. In diesem Zusammenhang müssen folgende Punkte festgehalten werden. Einmal kommen Biomarker der Alzheimer Erkrankung (sowohl CSF als auch PET-Bildgebung) bereits	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Versorgungsalltag in Deutschland zum Einsatz. Dabei muss berücksichtigt werden, dass strukturelle und regulatorische Faktoren (insbesondere die fehlende Kostenerstattung der Amyloid-PET und die derzeitige Beschränkung auf die Erprobungsrichtlinie) eine wichtige Rolle für das Ausmaß der Nutzung spielen. Aus dem aktuellen Ausmaß der Nutzung von Biomarkern im Versorgungsalltag lassen sich daher keine Rückschlüsse auf die medizinische Eignung der betreffenden Biomarker ziehen. Vielmehr sind Amyloid-PET und Liquor-Biomarker komplementäre und in Leitlinien verankerte Verfahren. Der bisherige Umfang der Nutzung ist primär Folge der bisherigen Methodenbewertung und Erstattungslogik, nicht Ausdruck diagnostischer Qualität oder der Verfügbarkeit. Vorgeschlagene Änderung: Das aktuelle Ausmaß der Nutzung von Amyloid-PET im Versorgungsalltag ist wesentlich durch regulatorische und vergütungsbezogene Rahmenbedingungen bedingt (z. B. Beschränkung der Amyloid-PET - Erstattung auf die Erprobungsrichtlinie). Dies ist somit kein Maß der diagnostischen Eignung oder Verfügbarkeit dieser Verfahren. Amyloid-PET und Liquor-Biomarker sind in der aktuellen S3-Leitlinie Demenzen als	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geeignete Verfahren verankert. Verfügbarkeit, Kapazität und Expertise sind nach den aktuellen Erhebungen ausreichend dokumentiert, um eine höhere Nachfrage nach Amyloid-PET durch die Anti-Amyloid-Therapie zu decken (Buchert, Drzezga, Schreckenberger, & Meyer, 2025; Holzgreve et al., 2025).	
3	Anmerkung: Seite: I.47 Original: Es verbleibt somit eine Unsicherheit inwieweit die Diagnose mittels PET mit Kontrastmitteln oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β dem Vorgehen gemäß Leitlinien entspricht. Stellungnahme mit Begründung: Die S3-Leitlinie Demenzen 2025 benennt sowohl Amyloid-PET als auch CSF-Biomarker (inkl. Tau) als geeignete Verfahren zur Sicherung der Diagnose. Darüber hinaus zeigen Head-to-Head-Studien eine hohe Konsistenz von Amyloid-PET und CSF mit der neuropathologischen Diagnose (Leuzy et al., 2025) (Reimand, Boon, et al., 2020), wobei Amyloid-PET bei Diskrepanzen häufiger mit dem Autopsiebefund übereinstimmt. Amyloid-PET wird	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	international als Goldstandard des In-vivo-Nachweises aggregierter Amyloid-Plaques angesehen und war auch zentrales Einschlusskriterium für die Anti-Amyloidtherapie-Zulassungstudien (Drzezga & Barthel, 2025; Leuzy et al., 2025). Die Amyloid-PET Bildgebung erlaubt einen direkten quantitativen und regionalen in vivo Nachweis der Amyloid-Ablagerungen im Gehirn (der Zielpathologie der aktuellen Anti-Amyloid-Therapien). Alle derzeit kommerziell verfügbaren PET-Tracer für die Amyloid-PET Bildgebung haben für die Zulassung eine aufwändige <i>in vivo</i> versus post mortem Validierung durchlaufen müssen (Clark et al., 2011; Curtis et al., 2015; Sabri et al., 2015). Vor diesem Hintergrund ist die im Text formulierte Unsicherheit nicht haltbar. Die Evidenzlage rechtfertigt daher nicht die Schlussfolgerung, die Verwendung von Amyloid-PET entspreche möglicherweise nicht dem Leitlinienvorgehen. Vielmehr handelt es sich bei der CSF und der Amyloid-PET Diagnostik um zwei etablierte und absolut leitlinienkonforme Methoden, die beide nachweislich dem Nachweis einer Amyloid-Pathologie dienen und bzgl. ihrer Anwendung jeweils spezifische Einsatzmöglichkeiten, Stärken und Limitationen aufweisen. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die S3-Leitlinie Demenzen führt sowohl Amyloid-PET als auch Liquor-Biomarker (einschließlich Tau) als geeignete Verfahren zur Diagnostik der Alzheimer-Krankheit auf. Amyloid-PET gilt als Goldstandard des In-vivo-Nachweises aggregierter Amyloid-Plaques (Drzezga & Barthel, 2025; Leuzy et al., 2025), während Liquor-Biomarker insbesondere lösliche Formen und weitere pathophysiologische Aspekte abbilden. Beide Verfahren sind gemäß der Leitlinien für den Nachweis einer Amyloid-Pathologie als geeignet zu betrachten. Vor diesem Hintergrund ist die Verwendung von Amyloid-PET und Liquor-Diagnostik als leitlinienkonform anzusehen.	
4	Anmerkung: Seite I.66: Originaltext: Die Biomarker-assoziierten Endpunkte werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Stellungnahme mit Begründung: Es ist zutreffend, dass die Biomarker-assoziierten Endpunkte keine direkte Bewertung des patientenrelevanten symptomatischen Nutzens erlauben. Allerdings erlaubt die Amyloid-PET Bildgebung den direkten mechanistischen Wirkungsnachweis der Therapie	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Plaque-Reduktion) (Clarity-Studie: van Dyck et al., 2023) und ist somit als Biomarker für den primären Therapieerfolg zu bewerten. Die Biomarker-gestützte Diagnostik ist somit nicht nur zwingende Voraussetzung für eine zielgenaue Patientenselektion, wie in den Zulassungsstudien gezeigt, sondern auch Werkzeug für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf die Versorgungspraxis Vorgeschlagene Ergänzung: Auch wenn Amyloid-PET als Biomarker-assoziiertes Endpunkt wegen fehlender Surrogatvalidierung nicht unmittelbar in die quantitative Bewertung des patientenrelevanten symptomatischen Nutzens einfließt, ist festzuhalten, dass Amyloid-PET der zentrale mechanistische Wirkungsnachweis der Therapie und der Standard zur Abbildung der Zielstruktur (aggregierte Amyloid-Plaques) (van Dyck et al., 2023) ist. Amyloid-PET ist damit essenzieller Bestandteil der Patientenselektion und trägt wesentlich dazu bei, dass der in den Studien beobachtete Zusatznutzen in der Versorgungspraxis zielgenau realisiert werden kann.	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5	Anmerkung: Seite: II.30-II.31 Originaltext: ...mittels Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET (EBM-Ziffer: 61070). Stellungnahme mit Begründung: Die aktuelle Darstellung berücksichtigt zwar die EBM-Ziffer 61070 für Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie, blendet aber aus, dass Tracer- und Transportkosten nicht Bestandteil der ärztlichen Leistung sind und gemäß 60.1.2.2 EBM zusätzlich berechnungsfähig sind. Um die tatsächlichen Zusatzkosten der Amyloid-PET realistisch abzubilden, sollten diese Kosten explizit benannt werden. Zugleich sollte hervorgehoben werden, dass der Kosteneinfluss der Amyloid-PET im Verhältnis zu den Jahrestherapiekosten von Lecanemab gering ist, während eine unzureichende Amyloid-Diagnostik zu einer ineffizienten Verwendung der Therapie führen würde. Die Behandlung von Patienten ohne belastbaren Nachweis zerebraler Amyloid-Pathologie kann in einer risikobehafteten Fehlbehandlung resultieren, die zudem mit erheblichen unnötigen Kosten verbunden ist. Umgekehrt kann die Vermeidung unnötiger	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapien durch eine zuverlässige Patientenauswahl schon in Einzelfällen erhebliche Kosteneinsparungen bewirken. Vorgeschlagene Änderung: „...mittels Amyloid-PET (im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET). Neben der Durchführung der PET-Diagnostik sind die Kosten für den eingesetzten Amyloid-Tracer sowie ggf. anfallende Transportkosten gemäß 60.1.2.2 EBM zusätzlich berechnungsfähig und sollten in gesundheitsökonomischen Betrachtungen berücksichtigt werden.“	
6	Anmerkung: Seite II.30 Originaltext: „Bei der Bestimmung der Aβ-Pathologie mittels Amyloid-PET ist zu berücksichtigen, dass diese derzeit nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie ... abrechenbar ist...“ Stellungnahme mit Begründung: Die Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET adressiert eine andere Fragestellung und eine teilweise andere Population als die hier relevante Lecanemab-Indikation. Amyloid-PET steht in der	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erprobungsstudie nur einem Teil der Studienpopulation zur Verfügung aufgrund randomisierter Zuteilung und dient nicht der spezifischen Patientenselektion für eine Anti-Amyloid-Therapie. Vorgeschlagene Änderung/Ergänzung: Eine Abrechnung der Amyloid-PET Untersuchung kann nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie erfolgen, wobei nicht nur die EBM-Ziffer 61070 (Pauschale für die Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) anfällt, sondern auch EBM-Ziffern 61072 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer diagnostischen CT (Amyloid-PET/CT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET), 61073 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer MRT (Amyloid-PET/MRT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) und/oder 61074 (Visite im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) Anwendung finden können. Es wird zu Recht darauf hingewiesen, dass für die Bestimmung der Aβ-Pathologie mittels Amyloid-PET zu berücksichtigen ist, dass diese derzeit nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie (d.h. im Rahmen der ENABLE-Studie) für die teilnehmenden Studienzentren und nur bei Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz unklarer Ätiologie abrechenbar ist.	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die ENABLE-Studie (Teipel et al., 2023) hat das Ziel zu untersuchen, ob eine zusätzliche Amyloid-PET-Untersuchung zur Klärung der Demenzursache beiträgt und somit das diagnostische und therapeutische Management verbessert. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie in Patienten, bei denen die Liquordiagnostik nicht durchgeführt werden kann, abgelehnt wird oder zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt hat. Bei 50% der eingeschlossenen Patienten erfolgt eine Amyloid-PET mit darauf basierendem, leitliniengerechtem Management, während bei den anderen 50% der eingeschlossenen Patienten keine Amyloid-PET durchgeführt wird, und diese Patienten ohne Amyloid-PET-Diagnostik leitliniengerechtes Management erfahren. Es kann in diesem Fall keineswegs von einer für GKV-Patienten allgemeinen Verfügbarkeit von Amyloid-PET gesprochen werden, da sowohl eine freiwillige Bereitschaft der Patienten zu einer Teilnahme an einer prospektiven, randomisierten kontrollierten Studie vorliegen muss als auch bei 50 % der eingeschlossenen Studienpatienten gar keine Amyloid-PET Untersuchung vorgesehen ist. Ferner ist die Gruppe von Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund einer möglichen Alzheimer-Erkrankung, die für eine Lecanemab-Therapie in Frage kommen, gar nicht in der Zielstudienpopulation von ENABLE vorgesehen.	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7	Anmerkung: Seite, Zeile: I.45 / I.47 Beschreibung der Studieneinschlusskriterien – Amyloid-Nachweis Stellungnahme mit Begründung: IQWiG beschreibt den Nachweis der Amyloid-Pathologie als wahlweise mittels PET oder Liquordiagnostik. Die tatsächliche Verteilung der verwendeten Verfahren verdeutlicht jedoch, dass die Studienpopulation mehrheitlich PET-definiert war. Dies ist für die Bewertung der Übertragbarkeit der Evidenz auf die GKV-Versorgung wesentlich. Vorgeschlagene Ergänzung: „In der Gesamtpopulation wiesen zu Studienbeginn 86 % der Patientinnen und Patienten ein positives Amyloid-PET (Cut-off Centiloid ≥ 30). Dies unterstreicht, dass die Studienpopulation im Wesentlichen durch Amyloid-PET definiert ist und die Übertragbarkeit des Studienergebnisses auf die Versorgungspraxis	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine adäquate Verfügbarkeit und Kostenerstattung der Amyloid-PET voraussetzt.“	
8	Anmerkung: Seite: I.35 Originaltext: Weiterhin musste ein positiver Biomarkernachweis für eine Amyloid-Pathologie im Gehirn vorliegen. Dieser konnte entweder durch die Bewertung einer Positronenemissionstomografie (PET) mit Kontrastmitteln oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau / Amyloid β erfolgen. Stellungnahme mit Begründung: Es ist in diesem Zusammenhang folgendes zu erläutern: Aus der Vorgabe, dass für den Patienteneinschluss in der Studie ein Amyloid-Nachweis entweder durch die PET oder eine CSF-Analyse erfolgte, ist nicht abzuleiten, dass die beiden Methoden vollumfänglich redundant/austauschbar einsetzbar und interpretierbar sind. Beide Verfahren erlauben den grundsätzlichen Nachweis einer Amyloid-Pathologie, es bestehen aber mechanistische, medizinisch/diagnostisch	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und praktisch/methodische Unterschiede die begründen, warum beide Verfahren zur Verfügung stehen müssen, um im Einzelfall eine geeignete Patientenauswahl treffen zu können. Unterschiedliche pathophysiologische Zielstrukturen • Amyloid-PET weist aggregierte Amyloid-Plaques direkt, regional und quantitativ nach – die therapeutische Zielstruktur der Antikörper. • Liquor-Analysen messen lösliche Amyloid-Vorstufen ($A\beta_{42}$, $A\beta_{42/40}$-Ratio, Tau), die nicht linear mit der Plaquelast korrelieren. → Die beiden Methoden sind daher diagnostisch nicht vollständig austauschbar (Drzezga & Barthel, 2025). Verschiedene Studien haben Unterschiede in der Eignung, Durchführbarkeit und der diagnostischen Aussage der beiden Methoden Amyloid-PET und Liquorbestimmung gezeigt. So kann der invasivere Ansatz der Liquorbestimmungen durch Lumbalpunktion sind bei einem relevanten Teil der Patientinnen und Patienten kontraindiziert (Duits, 2015; Engelborghs et al., 2017; Leuzy et al., 2025; Tumani et al., 2020; Tumani H., Petereit H.-F., & et al., 2019), können technisch scheitern (Blazel et al., 2020; Ceccaldi et al., 2018; Singleton & Hefner, 2025), führen zu inkonsistenten Ergebnissen (Brendel et al., 2024; Reimand, Groot,	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	et al., 2020), werden vom Patientenwillen begrenzt (Blazel et al., 2020; Moulder et al., 2017; Stafford, Jakob, Gur, Corcoran, & Bearden, 2023; Tsvetkova et al., 2017) und ermöglichen auch keine Therapieerfolgskontrolle. Im Detail ergeben sich daher Unterschiede in der Durchführbarkeit und der diagnostischen Aussage: a) Klinische Gegenanzeigen Im Falle der LP zur Diagnostik der Alzheimer-Erkrankung sind Nebenwirkungen in nicht geringer Zahl zu erwarten (bis zu >30%; Duits et al., 2016). Zudem sind folgende klinische Gegenanzeigen, die bis zu 20 % der Fälle ausmachen, zu beachten, unter denen die Amyloid-PET gemäß S3-Leitlinie zur Anwendung kommen soll (Duits, 2015; Engelborghs et al., 2017; Leuzy et al., 2025; Tumani et al., 2020; Tumani H. et al., 2019): • Erhöhter Hirndruck • „Posterior Fossa Mass“ • Arnold-Chiari Fehlbildung • Blutungsneigung • Infektion im Verlauf des Punktionsweges • Wirbelsäulenanomalie (siehe auch b) • Fehlende Einwilligung der Patienten (siehe auch d)	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Schwangerschaft b) Technisches Scheitern Obwohl es keine eindeutige Liste von Wirbelsäulenerkrankungen gibt, die eine Kontraindikation für eine LP darstellen, kann jede medizinische Technik, die das Einführen einer Nadel in den Spinalkanal erfordert, Blutungen und die Bildung eines spinalen Epiduralhämatom verursachen (Singleton & Hefner, 2025). Eine Studie, mit einer Patientenpopulation, bei der eine Lumbalpunktion entweder kontraindiziert war oder bei der eine CSF-Analyse keinen diagnostischen Aufschluss brachte, ergab, dass 8,3 % dieser Personen aufgrund von Wirbelsäulenproblemen keine LP erhalten konnten (Ceccaldi et al., 2018). In einer weniger selektierten Patientenpopulation lag die Rate wirbelsäulenbedingter Ausschlüsse bei 1,5 % (Blazel et al., 2020). c) Diskrepante und inkonklusive Ergebnisse <i>Diskrepante Befunde</i> In einer nicht geringen Anzahl von Fällen sind diskrepante Ergebnisse der Amyloid-PET und der CSF-Analyse berichtet (10-20%; Reimand et al., 2019). Besonders in frühen	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankungsstadien wie MCI (mild cognitive impairment) sind CSF-positive und zugleich Amyloid-PET-negative Konstellationen beschrieben. Dies weist darauf hin, dass die CSF-Analyse auffällige Befunde in frühen Erkrankungsstadien erbringen kann, in welchen noch keine aggregierte Amyloid-Pathologie im Gehirn (Ziel der aktuellen Therapieformen) vorhanden ist. So zeigen die CSF-positiven/PET-negativen Patienten auch eine kognitiv stabilere Prognose (Reimand, Collij, Scheltens, Bouwman, & Ossenkoppele, 2020; Reimand et al., 2019). Da die neuen Therapieformen bereits ab dem Stadium MCI zugelassen sind, kann eine Patientenauswahl in diesem Stadium mittels der CSF-Analyse potenziell zum Einschluss von Patienten führen, die noch gar keine therapierelevante Amyloid-Plaques-Pathologie aufweisen. Inkonklusive/intermediäre Befunde: Eine Studie von Brendel et al. (2024) untersuchte die AD-assoziierte Aβ-Pathologie im Liquor und mittels PET in zwei Gedächtnisambulanz-Kohorten (Ludwig-Maximilians-Universität [LMU], n = 402, und Medizinische Universität Wien [MUV], n = 144) (Brendel et al., 2024):	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Es wurden Biomarker für Amyloid-beta (Aβ) im Liquor und in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Alzheimer-Patienten in „Real-world-Kohorten“ untersucht. • Bei 14–16 % der Patienten ergaben sich in dieser Arbeit in der CSF-Diagnostik intermediäre, d. h. inkonklusive Ergebnisse. • Patienten mit diesen grenzwertigen Befunden profitierten stark von einer zusätzlichen Aβ-PET-Bildgebung, bei etwa 50 % ergab sich dabei ein amyloid-positiver Befund. • Eine nicht geringe Anzahl von Patienten wird somit bei primär durchgeführter inkonklusiver CSF-Diagnostik noch zusätzlich eine PET-Untersuchung benötigen (sofern nicht initial eine PET erfolgt ist). Auch die S3-Leitlinie Demenzen (DGN e.V. & DGPPN e.V., 2025) empfiehlt, <i>„wenn die Ursache einer Demenz oder leichten kognitiven Störung nach Ausschluss reversibler Ursachen und nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und ggf. Liquorbiomarkern unklar ist und durch die Differenzialdiagnostik ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist, zur Erkennung oder zum Ausschluss einer Alzheimer-Pathologie eine Amyloid-PET-Untersuchung durchzuführen.“</i> (Empfehlung stark, A)	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	d) Patientenwille LP gehört zur empfohlenen diagnostischen Abklärung bei unklarer Demenz (DGN e.V. & DGPPN e.V., 2025), wird aber in der klinischen Routine selbst an Expertenzentren bzw. in der stationären Versorgung nur in 21% (Michalowsky et al., 2017) bis ~66% (Bartels et al., 2020), in niedergelassenen Praxen in unter 1% der Fälle (Bohlken & Kostev, 2019) durchgeführt. Einer der Gründe hierfür könnte der Patientenwille sein: Studien zeigen, dass etwa jede vierte Person den Eingriff zunächst als beängstigend oder invasiv empfindet (Stafford et al., 2023; Tsvetkova et al., 2017). In einer anderen US-Studie wurde gezeigt, dass nur ~75% der Teilnehmer einer Lumbalpunktion zustimmen (Moulder et al., 2017). In einer Studie mit 700 Patienten und Patientinnen entschieden sich nur 59 % für eine Lumbalpunktion (Blazel et al., 2020). Von denjenigen, die eine erste LP durchführen ließen, lehnten 45 % eine zweite LP ab (Blazel et al., 2020). Dies deutet darauf hin, dass die Akzeptanz der Methode mit zunehmender Erfahrung sogar sinkt. Mögliche Gründe hierfür sind, dass Patientinnen und Patienten im Allgemeinen weniger invasive Testverfahren	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bevorzugen bzw. aufgrund negativer Erfahrungen die Akzeptanz sinkt (Blazel et al., 2020; Moulder et al., 2017). Nicht unberücksichtigt bleiben soll allerdings, dass auch eine bestimmte Anzahl von Patienten die radioaktive Untersuchungsmethode mit der Amyloid-PET ablehnt. e) Therapie-Response Ein Nachweis eines Therapieansprechens der neuen Therapieformen (i.e. Reduktion der Amyloid-Aggregate) kann derzeit nur die Amyloid-PET erbringen. Für diese Fragestellung ist die CSF-Diagnostik nicht geeignet. Vor diesem Hintergrund besteht ein klarer diagnostischer Bedarf, der nicht allein durch Liquoranalysen gedeckt werden kann. Unter diesen Bedingungen ist die Amyloid-PET nicht eine optionale Ergänzung, sondern eine zwingend erforderliche Alternative, um eine präzise Diagnosestellung, eine sichere Therapieindikation und eine patientengerechte Versorgung zu gewährleisten. Vorgeschlagene Ergänzung:	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die etablierten Verfahren Amyloid-PET und Liquor-Biomarker eignen sich grundsätzlich beide zum Nachweis der Amyloid-Pathologie – haben aber darüber hinaus komplementären Wert und komplementäre Einsatzmöglichkeiten. Amyloid-PET bildet aggregierte Amyloid-Plaques als therapeutische Zielstruktur regional und quantitativ direkt im Gehirn ab, während Liquor-Analysen lösliche Biomarker erfassen und in einem relevanten Anteil der Fälle kontraindiziert, technisch nicht durchführbar, inkonsistent oder vom Patientenwillen begrenzt sind. Zudem ermöglichen Liquor-Biomarker keine quantitative Therapieerfolgskontrolle. Unter diesen Bedingungen ist die Amyloid-PET nicht eine optionale Ergänzung, sondern eine zwingend erforderliche Alternative, um eine präzise Diagnosestellung, eine sichere Therapieindikation und eine patientengerechte Versorgung zu gewährleisten und nicht bestimmte Gruppen a priori von der Therapie auszuschließen bzw. fälschlich einzuschließen. Vor diesem Hintergrund muss die Amyloid-PET auch für gesetzlich versicherte Patientinnen und Patienten zugänglich und erstattungsfähig sein. Nur so kann sichergestellt werden, dass alle Betroffenen, unabhängig von individuellen medizinischen Einschränkungen oder strukturellen Versorgungsbedingungen, Zugang zu den diagnostischen Verfahren erhalten, die Voraussetzung für den verantwortungsvollen Einsatz der neu verfügbaren Alzheimer-Therapeutika sind. Eine erstattungstechnische Gleichstellung beider diagnostischer Wege ist daher nicht nur medizinisch geboten, sondern auch versorgungspolitisch notwendig.	

Stellungnehmer: ZVEI e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- Bartels, C., Kögel, A., Schweda, M., Wiltfang, J., Pentzek, M., Schick Tanz, S., & Schneider, A. (2020). Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline in Routine Clinical Care in Germany. *J Alzheimers Dis*, 78(3), 1137-1148. doi:10.3233/jad-200794
- Blazel, M. M., Lazar, K. K., Van Hulle, C. A., Ma, Y., Cole, A., Spalitta, A., . . . Carlsson, C. M. (2020). Factors Associated with Lumbar Puncture Participation in Alzheimer's Disease Research. *J Alzheimers Dis*, 77(4), 1559-1567. doi:10.3233/jad-200394
- Bohlken, J., & Kostev, K. (2019). Diagnostic Behavior for Mild Cognitive Impairment in General and Neuropsychiatric Practices in Germany. *J Alzheimers Dis*, 68(3), 925-930. doi:10.3233/jad-190012
- Brendel, M., Parvizi, T., Gnörich, J., Topfstedt, C. E., Buerger, K., Janowitz, D., . . . Höglinger, G. U. (2024). Aβ status assessment in a hypothetical scenario prior to treatment with disease-modifying therapies: Evidence from 10-year real-world experience at university memory clinics. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 16(4), e70031. doi:<https://doi.org/10.1002/dad2.70031>
- Buchert, R., Drzezga, A., Schreckenberger, M., & Meyer, P. T. (2025). Capacity for brain amyloid PET in Germany: Results from the 1st survey on nuclear brain imaging in Germany. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 52(10), 3613-3617. doi:10.1007/s00259-025-07237-8
- Ceccaldi, M., Jonveaux, T., Verger, A., Krolak-Salmon, P., Houzard, C., Godefroy, O., . . . Guedj, E. (2018). Added value of (18)F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimers Dement*, 14(3), 293-305. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.009
- Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A., . . . Skovronsky, D. M. (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *Jama*, 305(3), 275-283. doi:10.1001/jama.2010.2008
- Curtis, C., Gamez, J. E., Singh, U., Sadowsky, C. H., Villena, T., Sabbagh, M. N., . . . Salloway, S. (2015). Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. *JAMA neurology*, 72(3), 287-294. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4144
- DGN e.V., & DGPPN e.V. (2025). S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.2, 17.07.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>, Zugriff am 26.11.2025.
- Drzezga, A., & Barthel, H. (2025). Imaging and Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease: Complementation Rather Than Competition. *Journal of Nuclear Medicine*, 66(Supplement 2), S32-S44. doi:10.2967/jnumed.125.270152
- Duits, F. H. (2015). Biomarkers for Alzheimer s disease: Current practice and new perspectives. [PhD-Thesis Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam]. Retrieved from <https://research.vu.nl/ws/files/42142297/hoofdstuk%203.pdf>
- Duits, F. H., Martinez-Lage, P., Paquet, C., Engelborghs, S., Lleó, A., Hausner, L., . . . Blennow, K. (2016). Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. *Alzheimers Dement*, 12(2), 154-163. doi:10.1016/j.jalz.2015.08.003
- Engelborghs, S., Niemantsverdriet, E., Struyfs, H., Blennow, K., Brouns, R., Comabella, M., . . . Teunissen, C. E. (2017). Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement (Amst)*, 8, 111-126. doi:10.1016/j.dadm.2017.04.007

- Holzgrevé, A., Hellwig, D., Barthel, H., Beer, A. J., Kobe, C., Lapa, C., . . . Fendler, W. P. (2025). PET imaging utilization and trends in Germany: a comprehensive survey. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 52(12), 4390-4398. doi:10.1007/s00259-025-07323-x
- Leuzy, A., Bollack, A., Pellegrino, D., Teunissen, C. E., La Joie, R., Rabinovici, G. D., . . . Farrar, G. (2025). Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 21(3), e14528. doi:<https://doi.org/10.1002/alz.14528>
- Michalowsky, B., Flessa, S., Hertel, J., Goetz, O., Hoffmann, W., Teipel, S., & Kilimann, I. (2017). Cost of diagnosing dementia in a German memory clinic. *Alzheimers Res Ther*, 9(1), 65. doi:10.1186/s13195-017-0290-6
- Moulder, K. L., Besser, L. M., Beekly, D., Blennow, K., Kukull, W., & Morris, J. C. (2017). Factors Influencing Successful Lumbar Puncture in Alzheimer Research. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 31(4), 287-294. doi:10.1097/wad.0000000000000209
- Reimand, J., Boon, B. D. C., Collij, L. E., Teunissen, C. E., Rozemuller, A. J. M., van Berckel, B. N. M., . . . Bouwman, F. (2020). Amyloid- β PET and CSF in an autopsy-confirmed cohort. *Ann Clin Transl Neurol*, 7(11), 2150-2160. doi:10.1002/acn3.51195
- Reimand, J., Collij, L., Scheltens, P., Bouwman, F., & Ossenkoppele, R. (2020). Association of amyloid- β CSF/PET discordance and tau load 5 years later. *Neurology*, 95(19), e2648-e2657. doi:10.1212/wnl.00000000000010739
- Reimand, J., de Wilde, A., Teunissen, C. E., Zwan, M., Windhorst, A. D., Boellaard, R., . . . Bouwman, F. (2019). PET and CSF amyloid- β status are differently predicted by patient features: information from discordant cases. *Alzheimers Res Ther*, 11(1), 100. doi:10.1186/s13195-019-0561-5
- Reimand, J., Groot, C., Teunissen, C. E., Windhorst, A. D., Boellaard, R., Barkhof, F., . . . Bouwman, F. (2020). Why Is Amyloid- β PET Requested After Performing CSF Biomarkers? *J Alzheimers Dis*, 73(2), 559-569. doi:10.3233/jad-190836
- Sabri, O., Sabbagh, M. N., Seibyl, J., Barthel, H., Akatsu, H., Ouchi, Y., . . . Florbetaben Phase 3 Study, G. (2015). Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*, 11(8), 964-974. doi:10.1016/j.jalz.2015.02.004
- Singleton, J., & Hefner, M. (2025). Spinal Cord Compression. [Updated 2023 Feb 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557604/>. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557604/>
- Stafford, E., Jakob, S., Gur, R. E., Corcoran, C. M., & Bearden, C. E. (2023). Securing direct stakeholder feedback to inform clinical research in serious mental illness: Results of a patient and family perspectives survey. *Psychiatry Research*, 330, 115574. doi:<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115574>
- Teipel, S. J., Spottke, A., Boecker, H., Daamen, M., Graf, E., Sahlmann, J., . . . Krause, B. J. (2023). Patient-related benefits of amyloid PET imaging in dementia: Rationale and design of the German randomized coverage with evidence development study ENABLE. *Alzheimers Dement (N Y)*, 9(3), e12383. doi:10.1002/trc2.12383
- Tsvetkova, D. Z., Bergquist, S. H., Parker, M. W., Jarrett, T. L., Howell, J. C., Watts, K. D., . . . Hu, W. T. (2017). Fear and Uncertainty Do Not Influence Reported Willingness to Undergo Lumbar Punctures in a U.S. Multi-Cultural Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience, Volume 9 - 2017*. doi:10.3389/fnagi.2017.00022
- Tumani, H., Petereit, H. F., Gerritzen, A., Gross, C. C., Huss, A., Isenmann, S., . . . Zimmermann, T. (2020). S1 guidelines "lumbar puncture and cerebrospinal fluid

analysis" (abridged and translated version). *Neurol Res Pract*, 2, 8.
doi:10.1186/s42466-020-0051-z

- Tumani H., Petereit H.-F., & et al. (2019). Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.12.2025)
Retrieved from www.dgn.org/leitlinien
- van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., . . . Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 388(1), 9-21.
doi:10.1056/NEJMoa2212948

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

**gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Lecanemab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2026
von 10:00 Uhr bis 11:40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Pfeiffer

Herr Mehlig

Herr Dr. Kockelmann

Herr Eheberg

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)**:

Herr Prof. Dr. Drzezga

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)**:

Herr Prof. Dr. Jessen

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)**:

Herr Prof. Dr. Dodel

Herr Prof. Dr. Schulz

Angemeldete Teilnehmende des **Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen e. V. (DNG)**:

Herr Prof. Dr. Frölich

Herr Prof. Dr. Perneczky

Angemeldeter Teilnehmender des **Zentrums für Kognitive Störungen am Universitätsklinikum der TU München**:

Herr Prof. Dr. Grimmer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG)**:

Frau Dr. Köbcke

Frau Prof. Dr. von Arnim

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Neurologie am Klinikum Bremen Ost**:

Herr Prof. Dr. Duning

Angemeldeter Teilnehmender des **Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE)**:

Herr Prof. Dr. Petzold

Angemeldete Teilnehmende der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Herr Dr. Möllers

Herr Hummel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Dichter

Herr Dr. Heisser

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Life Molecular Imaging GmbH**:

Frau Schalabi

Frau Hemstedt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dykukha

Frau Oehler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GE HealthCare**:

Frau Dr. Scharl

Herr Dr. Rode-Kluge

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Simon

Herr Martin

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Dr. Kluth-Pepper

Frau Dr. Hoppe

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Libri

Herr Dr. Jumpertz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Scheumann

Frau Kretschmer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Patel

Frau Henning

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel, wünsche Ihnen noch ein gutes neues Jahr, das kann man heute noch machen. Wir beginnen heute die erste Anhörung mit dem Wirkstoff Lecanemab zur Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 27 November 2025.

Wir haben Stellungnahmen dazu erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Eisai GmbH, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie, der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, vom Deutschen Netzwerk Gedächtnisambulanzen und vom Deutschen Zentrum für Neurogenerative Erkrankungen, dann von klinischen Einzelsachverständigen, hier von Herrn Professor Dr. Thomas Duning, Klinikum Bremen Ost, und von Herrn Professor Timo Grimmer, Technische Universität München Uni-Klinikum, sowie von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich von Biogen, von Böhlinger Ingelheim Pharma, von Bristol-Myers Squibb, von GE HealthCare Buchler, von Life Molecular Imaging, von Lilly Deutschland, von MSD Sharp & Dohme, von Roche Pharma, von Sanofi-Aventis und von UCB Pharma. Verschiedene Verbände, bei denen entweder keine Stellungnahmeberechtigung besteht oder eine Stellungnahmeberechtigung noch in Prüfung ist, haben weitere Stellungnahmen abgegeben. Das sind der Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner, der Berufsverband Deutscher Neurologen und der Berufsverband Deutscher Nervenärzte und der Berufsverband Deutscher Psychiater, dann PET e V. Des Weiteren haben der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Verband der Elektro- und Digitalindustrie eine Stellungnahme abgegeben. Das waren sie, glaube ich.

Ich muss zunächst die Einzelanwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Ich sage an der Stelle, es sind heute sehr viele Beteiligte dabei, deshalb bitte ich um Wortmeldungen ausschließlich im Chat. Wir können hier auf dem Bildschirm nicht sehen, ob Sie Ihre Hand heben. Ich nehme nur Wortmeldungen im Chat an, also Handheben ist zwecklos, damit wir das einigermaßen geordnet über die Bühne bekommen.

Für den pharmazeutischen Unternehmer Eisai müssten anwesend sein Frau Pfeiffer, Herr Mehlig, Herr Dr. Kockelmann und Herr Eheberg, für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin Herr Professor Dr. Drzezga, für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde Herr Professor Dr. Jessen, für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie Herr Professor Dr. Dodel und Herr Professor Dr. Schulz – Fragezeichen –, für das Deutsche Netzwerk Gedächtnisambulanzen Herr Professor Dr. Frölich und Herr Professor Dr. Perneczky, für das Zentrum für Kognitive Störungen am Universitätsklinikum der TU München Herr Professor Dr. Grimmer, für die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie Frau Dr. Köbcke und Frau Professor Dr. von Arnim, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Professor Dr. Lempert, für die Klinik für Neurologie am Klinikum Bremen Ost Herr Professor Dr. Duning, für das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen Herr Professor Dr. Petzold, für UCB Pharma Herr Dr. Möllers und Herr Hummel, für Lilly Deutschland Herr Dr. Dichter und Herr Dr. Heisser, für Life Molecular Imaging Frau Schalabi und Frau Hemstedt, für MSD Sharp & Dohme Herr Dykukha und Frau Oehler, für GE HealthCare Frau Dr. Scharl und Herr Dr. Rode-Kluge, für Roche Pharma Frau Dr. Simon und Herr Martin, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Kluth-Pepper und Frau Dr. Hoppe, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Dr. Libri und Herr Dr. Jumpertz – er fehlt –, für Sanofi-Aventis Deutschland Frau Scheumann und Frau Kretschmer, für Biogen Frau Patel und Frau Henning sowie für den vfa

Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Pfeiffer (Eisai): Das mache ich, Herr Prof. Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Pfeiffer.

Frau Pfeiffer (Eisai): Danke schön. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich Ihnen das Team vorstellen, das heute für Eisai Lecanemab, Handelsname LEQEMBI, mit Ihnen diskutieren wird: Dr. Edgar Kockelmann ist seitens Medical Affairs für Lecanemab verantwortlich. Herr Hilmar Mehlig leitet für den Bereich Market Access das Projekt. Herr Dirk Eheberg leitet bei IQVIA das zugehörige Dossierteam. Mein Name ist Dunja Pfeiffer. Ich verantworte den Bereich Value and Access für Eisai.

Die Alzheimer-Krankheit ist eine sehr schwere, bisher unaufhaltsam fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die erhebliche Auswirkungen auf Patienten, Angehörige und das Gesundheitssystem hat. Sie führt zu einem dramatischen Verlust von kognitiven und Alltagsfähigkeiten, zu sozialer Isolation und schließlich zu völliger Abhängigkeit der Patienten von Betreuung und Pflege. Zudem ist die Alzheimer-Krankheit deutlich lebensverkürzend. Bereits vor dem physiologischen Lebensende sterben Patienten durch die Alzheimer-Krankheit den – in Anführungszeichen – „sozialen Tod“. Die bislang etablierten symptomatischen Behandlungsmethoden führen lediglich zu einer zeitlich befristeten Abschwächung der Symptome. Sie verlangsamen das Fortschreiten der zugrunde liegenden Erkrankung nicht. Zahlreiche Therapieansätze und Wirkstoffe scheiterten in den vergangenen Jahrzehnten in klinischen Studien daran, einen eindeutigen klinischen Effekt im Sinne einer Verlangsamung der Krankheitsprogression zu zeigen. Es bestand also ein hoher Bedarf, das Voranschreiten der Krankheit, wenn schon nicht aufzuhalten, so doch zumindest deutlich zu verzögern.

Mit Lecanemab steht nun erstmals eine solche Therapieoption zur Verfügung. Lecanemab ist die einzig verfügbare kausale Therapie der frühen Alzheimer-Krankheit, die durch die duale Wirkung an mehreren Stellen der Amyloid-Beta-Aggregation eingreift. Lecanemab löst nicht nur die Amyloid-Plaques auf, sondern entfernt auch die toxischen Protofibrillen. Dieser einzigartige Wirkmechanismus, verbunden mit der geringen Immunogenität, führt zu einer kontinuierlichen Wirksamkeit und ermöglicht eine langfristige Behandlung.

Das therapeutische Zeitfenster für Lecanemab ist die frühe Alzheimer-Krankheit. Die frühe Alzheimer-Krankheit stellt ein Kontinuum dar, das Patienten mit leichter kognitiver Störung, abgekürzt MCI, bis hin zu Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit umfasst. Da die Amyloid-Akkumulation und die damit verbundenen neurodegenerativen Prozesse zu irreversiblen neurologischen Schäden führen, muss eine krankheitsmodifizierende Therapie wie Lecanemab in diesem biologisch bedeutsamen therapeutischen Zeitfenster eingesetzt werden, bevor dieses durch die Progression der Erkrankung unwiederbringlich geschlossen wird.

Für Lecanemab liegt die multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie CLARITY AD vor, in der knapp 1 800 Patienten über 18 Monate beobachtet wurden. Im Anschluss konnten die Patienten sowohl aus dem Lecanemab- als auch aus dem Placebo-Arm in einer offenen Verlängerungsphase mit Lecanemab behandelt werden. Aus dieser offenen Verlängerung liegen jetzt 48 Monatsdaten, also vier Jahre Beobachtung, vor, die Eisai in die schriftliche Stellungnahme für den G-BA eingebracht hat. In der kontrollierten Phase wurden sowohl der primäre Endpunkt, der Clinical Dementia Rating Sum of Boxes-, abgekürzt CDR-SB, -Score, als auch alle sekundären klinischen und Biomarker-Endpunkte in beeindruckender Weise erreicht. Die mit der Alzheimer-Krankheit unmittelbar

einhergehenden kognitiven und funktionellen Beeinträchtigungen werden statistisch signifikant und klinisch relevant verlangsamt. Mit der Lecanemab-Therapie haben Patienten erstmals die Chance, durch die Verzögerung der Krankheitsprogression mehr Lebenszeit in einem Zustand besserer Kognition und Alltagskompetenz zu verbringen.

In der offenen Verlängerungsphase nimmt der Wirksamkeitsvorteil mit steigender Behandlungsdauer im Vergleich zu unbehandelten Kontrollkohorten wie ADNI oder BioFinder weiter zu. Das Risiko für das Fortschreiten in das nächste Krankheitsstadium wird signifikant reduziert: 34 Prozent Risikoreduktion gegenüber der ADNI-Kohorte. Daraus folgt für den Vergleich gegenüber der ADNI-Kohorte eine Verzögerung der Progression um 10,7 Monate in einem Zeitraum von 48 Monaten. Beim Vergleich mit der BioFinder-Kohorte war es mit 14,2 Monaten sogar mehr als ein Jahr. Der Abstand zu den unbehandelten Patienten wird also bei einer kontinuierlichen Behandlung mit Lecanemab immer größer.

Eisai hat sich für das Dossier entschieden, den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe darzustellen und leitet basierend darauf einen beträchtlichen Zusatznutzen in den patientenrelevanten Endpunkten Verlangsamung der Progression, Erhalt der Alltagskompetenz und Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Eine Aufteilung der Studienpopulation nach Krankheitsstadium oder Begleittherapien halten wir für nicht angemessen, da so patientenindividuelle Therapieziele ignoriert werden und dies nicht dem Verständnis der frühen Alzheimer-Krankheit als Kontinuum entspricht. Wir sind der Ansicht, dass das Heranziehen der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD das aktuelle Verständnis der Alzheimer-Krankheit, die deutsche Versorgungsrealität und den innovativen Therapieansatz von Lecanemab widerspiegeln.

Die zVT-Bestimmung des G-BA von 2023 hingegen entspricht nur teilweise der deutschen Versorgungsrealität, in der Patienten mit MCI aufgrund einer zugrunde liegenden Alzheimer-Krankheit zum Teil Off-Label mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren behandelt werden und bei weitem nicht alle Patienten mit leichter Demenz regelhaft diese erhalten. Die Studie CLARITY AD hingegen bildet die Realität einer individualisierten Therapie vollständig ab.

Die Bewertung des Zusatznutzens sollte und kann auch deshalb auf der Basis der Gesamtpopulation der Studie erfolgen, da keine relevanten Interaktionen zwischen Subgruppen, zum Beispiel Stadium oder Begleittherapie und der Wirksamkeit von Lecanemab bestehen. Die Subgruppenanalysen zeigen durchgehend konsistente Ergebnisse.

Die von Eisai aus Transparenzgründen bereits im Dossier eingereichten sowie die weiteren mit der Stellungnahme übermittelten Analysen zu verschiedenen Teilpopulationen bestätigen die Wirksamkeit von Lecanemab. Ebenfalls aus Transparenzgründen hat Eisai für die Stellungnahme den Einfluss des Ausschlusses der Patienten mit homozygotem ApoE ϵ 4-Trägerstatus oder der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline aus der Studienpopulation auf die Studienergebnisse untersucht und dementsprechend die vollständigen Ergebnisse für die EU-Gesamtpopulation und die EU-Teilpopulation gemäß G-BA-zVT im Rahmen der Stellungnahme angehängt. Insgesamt entsprechen die Ergebnisse der EU-Gesamtpopulation denen der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD. Es liegt folglich kein relevanter Einfluss durch den Ausschluss der Patienten mit homozygotem ApoE ϵ 4-Trägerstatus oder der Verwendung von Antikoagulanzen zu Baseline aus der Studienpopulation vor.

Eine Anregung des IQWiG aus dem Pressebriefing vom 1. Dezember aufgreifend, wurde für die Stellungnahme auch eine gepoolte Analyse durchgeführt. Sie enthielt Patienten aus der, wie das IQWiG es nennt, Zulassungspopulation, konkret Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die ApoE ϵ 4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind und keine Antikoagulanzen sowie kein Memantin erhalten haben. Die Patienten konnten begleitend Acetylcholinesterase-Inhibitoren erhalten oder auch nicht, so wie es der

Versorgungsrealität entspricht. Auch diese gepoolte Analyse bestätigt erneut die Wirksamkeit und den medizinischen Zusatznutzen von Lecanemab.

Den Detaillierungsgrad haben wir seitdem noch deutlich erhöht. Nun liegen neben der Auswertung der klinischen Endpunkte insbesondere auch die vom IQWiG angeregten Ereigniszeitanalysen für den CDR-Sum-of-Boxes und den Global Dementia Rating-Score vor, die wir gerne zur Verfügung stellen. Beide sind signifikant positiv für Lecanemab. Die Verlangsamung der Alzheimer-Krankheit gemessen am CDR-SB und dem Global Score des Clinical Dementia Rating ist signifikant und eindeutig klinisch relevant. Dies passt zur ebenfalls beobachteten höheren Lebensqualität der Patienten unter Lecanemab in dieser Post-hoc-Population.

Lecanemab ist ein Medikament, das eine gut geplante Behandlung erfordert. Sie muss durch erfahrene Fachärzte erfolgen, damit nur geeignete Patienten sicher durch die Therapie geführt werden können. Dann erweist sich das Verträglichkeitsprofil als gut beherrschbar, und auch die neue Nebenwirkungsklasse der amyloidbedingten Bildgebungsanomalien ist dann zu großen Teilen mild bis moderat ausgeprägt und meist asymptomatisch. Durch ein kontrolliertes Zugangsprogramm, behördlich beauftragtes Schulungsmaterial und intensive weitere Trainingsangebote für verordnende Fachärzte und für Radiologen trägt Eisai zum sicheren Therapiemanagement bei.

Lecanemab stellt einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit dar. Erstmals haben Patienten mit der Lecanemab-Therapie die Chance auf eine deutliche Verzögerung der Krankheitsprogression und so mehr Lebenszeit in einem Status besserer Kognition und Alltagskompetenz. Das bedeutet unter anderem, länger gute Lebenszeit mit Angehörigen zu verbringen, Entscheidungen und Vorsorge für die Zukunft zu treffen, wie das Leben mit der Krankheit erträglicher gestaltet werden kann. Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien und der Versorgungspraxis belegen einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich Wirksamkeit und Lebensqualität unter Berücksichtigung der Sicherheit und Verträglichkeit. Die Nutzenbewertung sollte sich an der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD, der Versorgungsrealität in Deutschland und dem individualisierten Therapieansatz bei der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit orientieren und die bestverfügbare Evidenz und die Versorgungsrealität sowie die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse berücksichtigen.

Die mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Daten für die Langzeittherapie und die EU-Population stützen diesen Anspruch. Die Aussicht, im höheren Lebensalter der Selbstständigkeit und Erinnerung eines an Ereignissen und Erfahrungen reichen Lebens beraubt zu werden und in der Endphase vollständig von Pflege und Betreuung abhängig zu sein, ist schwer zu ertragen. Mit der Lecanemab-Therapie die Chance auf Zeitgewinn in einer zuvor hoffnungslosen Situation zu haben, halten wir für einen wichtigen ersten Schritt in Richtung der Kontrolle dieser schrecklichen Krankheit. Daher bitten wir den G-BA, dies in seine Begutachtung einzubeziehen. Wir freuen uns nun auf den Austausch und die Diskussion mit Ihnen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Pfeiffer. Noch einmal der Hinweis: Bitte Wortmeldungen nur im Chat, weil Herr Professor Mühlbauer eben die Hand gehoben hat. Wir haben das aber jetzt übertragen. Sie hatten sich zuerst gemeldet, Herr Professor Mühlbauer. Ich habe keine Fragen.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank. Das hatte ich noch nicht verstanden. Ich dachte, das Handheben kommt auch im Chat an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Dann machen wir das mit dem Chat und dem X. Vielen Dank. – Ich möchte einleitend sagen, dass passend zu dieser ganz großen Runde von Experten und Kolleginnen und Kollegen, die ich herzlich grüße, wir mit Herrn Lempert aus

der AkdÄ und meiner Wenigkeit zu zweit hier sitzen, aber ich kann Ihnen versichern, dass wir selten eine so große Beteiligung an der Formulierung unserer Stellungnahmen hatten. Es waren zwölf außerordentliche und ordentliche Mitglieder, und selten habe ich eine derartig homogene Übereinstimmung unserer Stellungnahmeformulierung erlebt. Das heißt also, ich drücke hier ganz klar eine große Anzahl von Experten aus der AkdÄ aus.

Die Ausführungen von Frau Pfeiffer waren sehr interessant. Aber wenn ich das richtig verstehe, dann beziehen sich die meisten dieser Aussagen vor allem auf die Extensionsphase, also auf die einarmige Beobachtungsphase nach Abschluss der kontrollierten Zulassungsstudie. Ich möchte keinem hier in dieser Runde irgendwie einen Unterricht in klinischer Forschung oder klinischer Forschung, Methodologie leisten, aber das liefert keine Evidenz in dem Sinne von strenger Evidenz; denn Evidenz können wir nur aus kontrollierten klinischen Prüfungen erreichen, und das erreichen wir hier tatsächlich nicht.

Deshalb müssen wir uns für die Bewertung des Zusatznutzens an die Zulassungsstudie halten, und die Zulassungsstudie zeigt in Tendenzen das, was Frau Pfeiffer gesagt hat, aber in weit geringerem Ausmaß, und das macht mir persönlich als Arzt wirklich Sorgen. Wir haben einen absoluten Effektunterschied von minus 4,5 Punkten in den 18 Monaten der kontrollierten Phase gesehen. Wenn ich richtig informiert bin, dann ist für MCI die klinische Relevanzschwelle bei einem Punkt und bei der leichten Alzheimer-Demenz bei zwei Punkten. Wir sind also weit weg davon, und wir haben ein wirklich ernsthaftes Nebenwirkungsrisiko zu berücksichtigen. Die Bezeichnung „ARIA“ ist vielleicht etwas beschönigend oder klingt beschönigend, weil sie sozusagen auf die Bildgebung abzielt. Aber wir reden davon, dass es bis zu Hirnblutungen mit schlaganfallähnlicher Symptomatik kommen kann, und das halte ich für tatsächlich bedenklich.

Ich möchte meinen Kommentar kurzhalten. Ich habe noch einzelne methodische Kommentare dazu, aber ich empfinde das als eine ohne Zweifel plausible pathophysiologische Strategie, die aber noch einer weiteren systematischen Forschung bedarf. Ich denke, zum gegenwärtigen Zeitpunkt von einem Zusatznutzen zu sprechen, als sei es ein neuer therapeutischer Standard, das muss man ganz klar ablehnen, zumal der direkte Vergleich mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren, auch wenn deren Effekt gering sein mag, aber er ist zumindest in kürzeren Phasen, wie wir in mehreren Reviews gesehen haben, sogar noch größer als der, den wir bei Lecanemab in der Zulassungsstudie gesehen haben. Dementsprechend halte ich die Einschätzung, dass wir hier einen beträchtlichen Zusatznutzen haben, für völlig fehl am Platze. Vielleicht mag das in einigen Jahren mit zusätzlicher Forschung so sein, aber im Moment ist der Status sicher nicht erreicht. – Vielen Dank, das war der Kommentar der AkdÄ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Jetzt Frau Preukschat vom IQWiG, danach Herr Professor Jessen und Frau Pfeiffer vom pU. Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat (IQWiG): Da der Hersteller in seinem Eingangsstatement gerade in großem Umfang auf die mit der Stellungnahme nachgereichten Daten verwiesen hat, möchte ich diesbezüglich einmal alle abholen, damit wir auf dem gleichen Stand sind. Was hat der Hersteller nun mit seiner Stellungnahme nachgereicht und was nicht? Positiv ist anzumerken, dass wir nun für diese beiden relevanten Teilpopulationen gemäß G-BA, deren Bildung umfangreich kritisiert wird, das haben wir wahrgenommen, aber wir haben für diese beiden Teilpopulationen, die die Basis unserer Bewertung waren, nun entscheidende Ergebnisse zu den Patientencharakteristika, zu den Rücklaufquoten, zu den symptomatischen ARIAs nachgereicht bekommen, sodass wir dann für ein mögliches Addendum unserer Bewertung in Bezug auf die Ergebnisse eine vollständige Datenlage haben.

Der Hersteller hat auch in seinem Eingangsstatement angemerkt, dass er jetzt die von uns angeregte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung für den CDR-SB nachgereicht

hat. Das ist richtig, nur an dieser Stelle möchte ich anmerken, dass diese Analyse in dieser Form so für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden kann, da in diese Analyse nur Patienten mit einer bestätigten Verschlechterung eingehen und Patienten mit einer Verschlechterung, die erst zum Monat 18 stattfindet, das heißt am Ende der Beobachtungsdauer, nicht als Patienten mit Ereignis in die Analyse eingehen. Das ist der Grund eins.

Der zweite Grund ist, dass wir auch über die Zeit differenzielle Rückläufe haben zwischen Lecanemab und dem Kontrollarm in dem Fragebogen und dass deshalb die Tatsache, dass auch Patienten, die im Verlauf eine Verschlechterung hatten und dann einen fehlenden Wert, nicht als Patienten mit Ereignis in diese Analyse eingehen, insgesamt zu einer verzerrten Analyse führt, die ohne weitere Sensitivitätsanalysen nicht so nicht interpretiert werden kann.

Der Hersteller hat auch erwähnt, dass er eine gepoolte Analyse zu diesen Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz vorgelegt hat, die unbehandelt waren. Das ist richtig, dass auch aus unserem Bericht hervorgeht und ich auch in diesem Pressbriefing gesagt habe, dass ich finde, darüber sollte man noch einmal nachdenken, ist das auch eine für den G-BA relevante Fragestellung, die Patienten, die aus gutem Grund mit leichter Alzheimer-Demenz keine Acetylcholinesterase-Inhibitoren bekommen, weil sie diese nicht wollen, nicht vertragen oder warum auch immer. Darüber sollte man nachdenken. Nichtsdestotrotz sind die Daten aus der Studie zu diesen Patienten nicht für die Nutzenbewertung verwertbar, weil wir nicht wissen, ob die Patienten in der Studie aus gutem Grund keine Acetylcholinesterase-Inhibitoren bekamen oder nur, weil diese beispielsweise nicht verfügbar waren oder die Therapie zu Studienbeginn nicht adäquat optimiert wurde.

Als letztes möchte ich noch etwas zu den Langzeitdaten sagen. Herr Mühlbauer hat das schon ausgeführt. Natürlich würden wir uns grundsätzlich diese auch nicht randomisierten Daten in der Dossierbewertung anschauen. Das wäre nicht ausgeschlossen. Aber die Datenbasis zu diesen Analysen, wie sie sich jetzt nach der Stellungnahme darstellt, ist viel zu dünn für eine Bewertung durch uns und ist auch nicht gemäß Dossievorlage. Ich meine, wir wissen alle, welche Fallstricke mit nicht randomisierten Vergleichen einhergehen. Wir brauchen hier Angaben zu Patientencharakteristika, zu fehlenden Werten, zu den Begleittherapien der Patienten. Wie wurden diese Patienten überhaupt therapiert? Zu dem Umgang mit Confoundern. Wenn ich allein schon auf die Patientencharakteristika zum CDR-SB schaue, sehe ich, dass dort im Mittelwert Patienten verglichen werden, Mittelwert 3,2 in der CLARITY-Studie, in der ADNI-Kohorte 2,6, in der BioFinder-Kohorte, die nur MCI-Patienten enthält, 1,4. Also da stellen sich bei mir schon sehr viele Fragen.

Zusätzlich ist der große Umfang an fehlenden Werten in der ADNI-Kohorte schon im EPAR erwähnt. Hier bräuchten wir für eine adäquate Bewertung dieser Daten eine adäquate Aufbereitung gemäß Dossievorlage. Dann würden wir uns auch mit diesen Daten auseinandersetzen. Angesichts dessen, dass diese Daten in der öffentlichen Diskussion und so eine große Rolle spielen, finde ich es sehr schade, dass wir die hier nicht transparent und differenziert bewerten und diskutieren können. Ich fände es auch sehr unglücklich, wenn diese Daten im weiteren Verlauf des Verfahrens der Preisfindung bei einem möglichen Schiedsstellenverfahren noch irgendeine Rolle spielen. Denn der Hersteller hat verhindert, dass diese Daten durch uns bewertet werden, weil er keine transparente Aufarbeitung dieser Daten für das Verfahren zur Verfügung gestellt hat. Ich denke, er hat das aus gutem Grund getan, weil sie unseren Qualitätsanforderungen nicht genügen würden.

Ganz zuletzt würde ich noch das unterstreichen wollen, was Herr Mühlbauer gesagt hat und auf die Effekte in der Gesamt- und in der Zulassungspopulation – der pU nennt diese Population EU-Gesamtpopulation – Bezug nehmen; denn diese ganze Diskussion über die geringe Populationsgröße unserer Teilpopulation und einen möglichen Powerverlust in diesen Populationen ist eigentlich hinfällig, weil wir schon in den größeren Populationen

weder bei der Morbidität noch bei der Lebensqualität Endpunkte oder Auswertungen haben, die die Ableitung eines Zusatznutzens begründen können. Die stetigen Auswertungen wurden schon erwähnt. Es wird in keiner dieser Auswertungen die Grenze der standardisierten Mittelwertdifferenz für einen relevanten Unterschied gerissen. Auch im EPAR ist übrigens beschrieben, dass die Studie von vornherein auf einen Unterschied gepowert war. Das waren diese 0,337 im CDR-SB, dessen klinische Relevanz nicht gegeben ist.

Wir wissen alle, dass man mit einer ausreichend großen Fallzahl gerade bei einem sehr kleinen Effekt leicht eine Signifikanz erreichen kann. Natürlich kann es sein, dass sich über die Jahre dieser Unterschied zu einem relevanten Ausmaß aufaddiert, ja, und das würden wir uns, glaube ich, alle wünschen. Aber genau dazu bräuchte man vergleichende Langzeitdaten, die wir, wie ich gerade beschrieben habe, nicht haben. Auch in den Responderanalysen, die relativen Risiken, die wir heranziehen, sehen wir auch nicht in der Gesamtpopulation oder der Zulassungspopulation einen Effekt, auf dessen Basis wir einen Zusatznutzen aussprechen würden.

Dagegen muss ich tatsächlich in einem Punkt der Stellungnahme der DGPPN recht geben, die sagt, wir haben in diesen kleinen Teilpopulationen ein Problem mit den Nebenwirkungsendpunkten, und wir übersehen in diesen kleinen Populationen die Nachteile, die Lecanemab hat. Es ist tatsächlich so, dass in den größeren Populationen da Nachteile sichtbar werden bei Abbruch wegen UE, bei den symptomatischen ARIAs, die wir in dieser Form in unseren kleinen Populationen nicht sehen. Da gebe ich der DGPPN vollkommen recht. Da sollten wir auch in Zukunft ein Vorgehen entwickeln, das es uns erlaubt, unter bestimmten Voraussetzungen gerade bei den Nebenwirkungen die Daten der größeren Populationen unterstützend heranzuziehen. So weit von meiner Seite. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. Als Nächstes Herr Professor Jessen, dann Frau Pfeiffer, Herr Professor Grimmer, Frau Bickel, Herr Professor Lempert und Herr Dr. Carl. Herr Professor Jessen, bitte.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Ich möchte zunächst zum Verständnis noch etwas zu dem CDR-Sum of Boxes sagen. Was misst dieses Instrument? Es ist ein klinisches Instrument, das in einem größeren Interview den Patienten und den Angehörigen bezüglich der Symptome befragt. Es misst quasi die Kernsymptome der Demenz im Sinne von Kognition und Alltagsfunktion, ist also per se genommen als Skala sehr relevant. Die Skala hat eine Spannbreite von 0 bis 18 Punkte. 0 ist jemand, der vollständig gesund ist. 18 ist jemand, der schwerst demenzkrank ist, also fernab von der Population, über die wir sprechen. Der mittlere Wert, das sieht man auch hier, die Baseline-Stichprobe von CLARITY AD ist, wie wir eben gehört haben, 3,2 Punkte, und wir sehen in der Placebogruppe eine Verschlechterung von 1,6 Punkten über 18 Monate, in der Verumgruppe von 1,2 Punkten. Das ist also ungefähr diese 30-prozentige Reduktion des Fortschreitens.

Was klinisch relevant auf der CDR ist, ist völlig umstritten. Es gibt zwei Publikationen, die unterschiedliche Werte zeigen. Es ist also in keinem Fall so, dass es einen robusten Konsens gibt, was eine klinisch relevante Veränderung auf der CDR-Sum of Boxes ist. Die Literatur sagt für MCI andere Werte, als wir eben gehört haben, auch zum Beispiel 0,5 oder 1,0 bei Demenz. Aber wenn man sich die Studien anschaut, worauf dies basiert, dann sind das relativ alte Befragungsstudien von Ärzten, was die denken, was klinisch relevant ist. Es ist hier also wirklich kein stark abgesichertes Relevanzkriterium.

Wie man die CDR-Sum of Boxes auch sehen kann, ist als Global-Score, der 0,5 oder 1 sein kann, oder auch 0 sein kann, ganz gesund 0,5, MCI 1 leichte Demenz, 2 mittelschwere Demenz, 3 schwere Demenz. Das sind also höchst klinisch relevante Schritte im Verlauf der Erkrankung. Der Unterschied zwischen MCI und leichter Demenz ist: Ein MCI-Patient kann grundsätzlich selbstständig leben, hat kognitive Störungen. Ein Patient mit einer leichten

Demenz kann nicht mehr selbstständig leben, und ein Patient mit einer mittelschweren Demenz braucht weitgehende Alltagsunterstützung. Wenn man diese Übergänge innerhalb von 18 Monaten anschaut, dann sieht man durch die Behandlung mit Lecanemab eine Reduktion des Risikos, in ein nächst schweres Krankheitsstadium überzugehen, von ungefähr 30 Prozent. Wenn man das noch in anderen Maßen sehen will, nämlich gewonnene Zeit, sage ich einmal, wann ist ein Patient, der mit Lecanemab behandelt wird, auf dem gleichen Niveau wie ein Placebopatient innerhalb von den 18 Monaten von CLARITY AD, dann liegt das bei ungefähr sechs Monaten, also auch hier ein Drittel Zeitgewinn. Das heißt, dieser Ein-Drittel-Zeitgewinn zieht sich durch die gesamte Datenanalyse und ist insbesondere, wenn man den Übergang in nächst schwere Krankheitsstadien sieht, die extrem relevant sind, auf jeden Fall signifikant und meiner Meinung nach auch klinisch bedeutsam.

Bei der IQWiG-Analyse wurde jetzt für die Responderanalyse eine Mindestveränderung des CDR-Sum of Boxes von drei Punkten gefordert, um quasi ein Responsekriterium auszulösen. Nun ist die mittlere Veränderungsrate innerhalb der CLARITY AD-Studie, wie eben gesagt, bei Verum 1,2 und bei Placebo 1,6 Punkte. Das heißt, in dieser Responderanalyse wird ausschließlich die kleine Gruppe der sehr schnell fortschreitenden Patienten betrachtet, sodass man hier tatsächlich von einer Subgruppe der Fast-D decline, wenn man das so sprechen möchte, ausgehen muss, die quasi der Responderanalyse vom IQWiG zugrunde liegen. Meiner Meinung nach wird das der Gesamtveränderung zwischen Placebo und Verum dieser beiden Gruppen in der Studie in keiner Weise gerecht.

Noch ein Wort zu den Nebenwirkungen: Die ARIA gibt es. Die in CLARITY AD, insbesondere nach Ausschluss der ApoE4-Homozygoten und der Patienten mit Antikoagulanzen, beträgt die Wahrscheinlichkeit, eine ARIA zu bekommen, unter 10 Prozent, und die Wahrscheinlichkeit, eine symptomatische ARIA zu bekommen, also überhaupt etwas von der ARIA zu merken, liegt bei ungefähr 2 Prozent. Das heißt, von 100 Patienten werden 2 Prozent eine merkbare ARIA bekommen, die transient ist und wieder weggeht. Es findet sich unter der Berücksichtigung der EU-Ausschlusskriterien kein Hinweis für Todesfälle. Alle tragischen größeren Hirnblutungen, die in CLARITY AD aufgetreten sind, sind Fälle von Patienten, die unter den aktuellen Zulassungsbedingungen ausgeschlossen wären. Man sieht also tatsächlich bei aller Betrachtung, wenn man CLARITY AD anschaut, kein besonders hohes Patientenrisiko. Interessanterweise ist das das, was wir aus den Real-World-Erfahrungen aus den USA und aus anderen Ländern genauso sehen. Die echten Behandlungserfahrungen weltweit zeigen, dass es keine erhöhte Nebenwirkungsrate im Vergleich zu den klinischen Studien gibt.

Mein allerletzter Punkt zur Standard-Vergleichstherapie: Ich persönlich sehe die Acetylcholinesterase-Hemmer nicht als Standardvergleichstherapie. Es ist eine komplementäre Therapie, eine Zusatztherapie, weil sie auch in der Versorgungspraxis kombiniert gegeben werden würde. Lecanemab verzögert den Krankheitsverlauf, hat also einen Effekt auf die Krankheitsprogression. Cholinesterase-Hemmer sind symptomatisch breit einsetzbar bei Menschen mit Demenzen verschiedener Ursachen, auch ohne Hintergrundwissen über die zugrunde liegende Pathologie. Ich vergleiche das gerne mit einem Schmerzmedikament und einem Chemotherapeutikum. Das Chemotherapeutikum greift den Krebs an, und die Schmerztherapie sorgt dafür, dass die Schmerzen weniger sind. So kann man das auch vergleichen. Ich halte den ganzen Ansatz der Standard-Vergleichstherapie der Acetylcholinesterase-Hemmer hier nicht für zielführend und nicht für inhaltlich korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Jessen. – Dann habe ich jetzt Frau Pfeiffer vom pU.

Frau Pfeiffer (Eisai): Herr Mühlbauer und Frau Preukschat haben eine ganze Reihe von Themen aufgemacht. Ich versuche einmal, das für Eisai etwas abzuschichten. Da war einmal die Thematik zur Open-Label-Extension, dann die Effekte aus der RCT, die wir, glaube ich,

nicht wiederholen müssen. Das hat Herr Jessen eben ausgeführt, auch die Vergleichsthematik zu Acetylcholinesterase-Inhibitoren, dann die Thematik der aus Sicht des IQWiG intransparenten Datenlieferungen und noch einmal die Populationsgrößen. Wenn ich darf, Herr Professor Hecken, würde ich das gerne im Hinblick auf die Antworten im Team verteilen. Herr Kockelmann würde gerne zum Thema Open-Label-Extension ausführen, dann würde Herr Mehlig etwas zu dem Thema der Datenlieferung sagen, eventuell ergänzt durch Herrn Eheberg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann sollen sie es tun.

Frau Pfeiffer (Eisai): Dann würde Herr Mehlig beginnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mehlig, bitte. – Man hört nichts, und Zeit ist knapp.

Herr Mehlig (Eisai): Geht es jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Mehlig (Eisai): Das ist gut. Entschuldigung. – Dunja Pfeiffer hat es eben gesagt, das war eine ganze Reihe von Themen und Einlassungen. Ich würde gerne noch einmal auf die Schwellenwerte zurückkommen, die Herr Professor Mühlbauer angeführt hat. Ich bin für die Erwähnung des Themas dankbar, denn das erlaubt mir, vielleicht ein Missverständnis dazu aufzuklären. Immer wieder zitiert in dem Zusammenhang mit Minimally Clinically Important Differences, zum Beispiel für den CDR-SB, aber auch andere, wird eine Arbeit von Claire Lansdall und eine Publikation von 2023 im „Journal of the Prevention of Alzheimer's Disease“.

Die Zielsetzung darin war das Objective to estimate within-patient change thresholds for the CDR-SB und andere Instrumente wie den ADAS und den MMST. Diese Schätzung von within-patient changes war nicht gedacht und nicht konzipiert, um als Schwellenwerte zur klinischen Relevanz von gruppenunterschiedenen RCT-Studien hinsichtlich der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert herangezogen zu werden, und genau das wird immer wieder – erlauben Sie mir, dass ich das sage – fälschlicherweise, missverständlicherweise gemacht. Frau Lansdall und andere haben das kürzlich erneut betont und herausgestellt. Ich darf das zitieren: “Meaningful within-person change thresholds are not intended to inform the required magnitude of between group differences in mean change from baseline.”

Das sind also nicht die gesuchten minimally important clinical differences, die in den Arbeiten angesprochen werden. Vielmehr sollen diese Schwellenwerte einen Anhaltspunkt geben, wann eine Änderung des klinischen Managements für einen individuellen Patienten vorzunehmen ist. Der Vergleich mit Cholinesterase-Hemmern, der maximal ein deskriptiver, interessanter Eindruck sein kann, der angeführt wird, ist – Sie erlauben mir, das zu sagen – aus meiner Sicht nicht statthaft. Es werden Werte aus Studien über einen 6-Monats-Zeitraum für ein – Herr Professor Jessen hat das ausgeführt – symptomatisches Therapeutikum angeführt und das mit Lecanemab-Daten verglichen, die über 18 Monate in einem Doppelblindvergleich mit einem anderen Therapieziel und einem anderen Wirkmechanismus entstanden sind. Die Werte vergleichen zu wollen, ist sehr schwierig.

Ich gebe wegen der Langzeitdaten gleich an Dr. Kockelmann weiter, wenn ich darf, weil wir doch eine deutlich andere Ansicht zu der Bedeutung dieser Daten haben als Frau Dr. Preukschat, die – erlauben Sie mir, dass ich das sage, Frau Dr. Preukschat - leider nicht gesagt hat, dass die Responderanalysen, die wir für die Gesamtpopulation in dem Nutzendossier aufgeführt haben, statistisch signifikant und klinisch relevant sind. Deshalb haben wir sehr wohl in dem Nutzendossier für die Gesamtpopulation unter der angesetzten zVT – – Die Begründung hat Frau Pfeiffer in ihrem Eingangsstatement dann auch einmal wiederholt sehr wohl nachgewiesen.

Ich würde aber zunächst an Herrn Dr. Kockelmann wegen der insbesondere Open-Label-Extension übergeben wollen, vielleicht abschließend mit dem Satz: Wir haben sowohl im Nutzendossier sehr umfangreiche Analysen eingebracht, auch in 4G, was Ihnen die Möglichkeit gegeben hat, eine ganze Reihe von Analysen, wie Sie es für sinnvoll erachten, durchzuführen. Wir haben auch in der Stellungnahme, um das aufgegriffen zu haben, die, wie Sie es nennen, zulassungskonforme Population, die EU-Population, vollständig ausgewertet, einschließlich einer Auswertung der zulassungskonformen Population gemäß zVT des G-BA, wie Sie es nennen, und wir haben die gepoolte Analyse Ihrer Anregung bei dem Pressbriefing am 1. Dezember folgend vorgelegt. All diese Daten zeigen etwas, was wir, glaube ich, nicht unterschätzen dürfen, dass wir eine sehr hohe Datenkonsistenz haben, egal wie der Zuschnitt dieser Daten, dieses wundervollen Datenschatzes erfolgt. Wir sehen immer Konsistenz, und immer wieder sehen wir, dass die Wirksamkeit von Lecanemab bestätigt wird und wir zum ersten Mal nach sehr vielen Dutzend Fehlschlägen in sehr vielen randomisiert kontrollierten Studien einen Datensatz zeigen können, der die Wirksamkeit von Lecanemab bestätigt. Das ist in der Doppelblindphase so, und die Open-Label-Extension gibt uns weitere Zuversicht, dass das, was Lecanemab leisten kann, nämlich erstmalig die Krankheit zu verzögern und den Patienten Zeit zu geben, bestätigt wird. Jetzt würde ich gerne weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Weitergabe, das haben wir schon gehört. Der letzte Teil wurde bereits mehrfach vorgetragen. Bitte schön, Herr Kockelmann.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Ich möchte noch auf einen Punkt bezüglich der 18-Monats-Daten zu sprechen kommen. Wir halten die Ergebnisse zur Wirksamkeit aufgrund der Ergebnisse im CDR-Sum of Boxes für überzeugend, aber auch bezüglich der anderen klinischen Endpunkte, die alle überzeugend erreicht wurden, beispielsweise die im Rahmen der frühen Alzheimer-Krankheit besonders beeinträchtigten Bereiche, speziell fokussierter reiner Kognitionstest, den ADAS-Cog in seiner 14er-Version. Wir haben Tests zur Alltagsfunktionalität wie den ADCS, ADL, und wir haben vielfältige Fragebögen zur Lebensqualität und zur Belastung von betreuenden Angehörigen. Wie bereits gesagt, nach 18 Monaten halten wir diesen Unterschied für klinisch relevant und umso mehr noch nach den 36 und 48 Monaten.

Man darf diese Diskussion aus meiner Sicht um diesen 0,5-Unterschied auf einer Skala, die von 0 bis 18 Punkten gehen kann, nicht so verstehen, als bestünde auch nur im Entferntesten die Möglichkeit, im Rahmen einer 18-monatigen Studie diese Bandbreite auszuschöpfen. Herr Jessen hat es gesagt, die CLARITY-AD-Patienten starteten im Mittel mit 3,2 und haben sich dann entsprechend um die 0,5 auseinanderentwickelt und damit diesen 30 Prozent-Unterschied generiert. Aber auch schon diese 0,5 am Ende der doppelblinden Phase sind klinisch relevant. Das kann man sich leicht anschauen, wenn man sich die Operationalisierung der Domänenbewertung im CDR-Sum of Boxes anschaut. Dann macht ein Punktwertunterschied von 0,5 in der Domäne Gedächtnis beispielsweise den Unterschied zwischen einer leichten, gutartigen Vergesslichkeit und einem moderaten Gedächtnisverlust mit Störungen von Alltagsaktivitäten aus.

Ein weiteres Beispiel für eine andere Domäne Haushalt und Hobbys: Da bedeutet eine Bewertung von 0,5, dass das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen leicht beeinträchtigt sind, wohingegen eine 1 mit leichter, aber deutlicher Beeinträchtigung in Haushaltsführung operationalisiert ist, wobei schwierige Aufgaben liegen gelassen und kompliziertere Hobbys und Interessen aufgegeben werden. Im Zeitverlauf, und da geht es auf die Langzeitdaten und Hypothesen konform mit der Wirkung eines auf die zugrunde liegenden Erkrankungsprozesse abzielenden Medikaments, nimmt der Effekt weiter zu versus ADNI versus BioFinder. Wir sprechen dann nicht mehr von dem Punktwertunterschied im CDR-Sum of Boxes im Bereich 0,5, sondern im Bereich 1,75.

Noch kurz zu den Langzeitdaten: Man hat für den Vergleich jenseits der doppelten placebokontrollierten Studienphase Patientinnen und Patienten der ADNI-Kohorte herangezogen. Das stimmt. Das sind Personen mit MCI und beginnender Alzheimer-Demenz. Die sind einer nordamerikanischen Bildgebungsstudie entnommen, wo über verschiedene Zeitpunkte, auch über diese langen Zeiträume, Kognition und Funktionen getestet worden sind und man daraus natürliche Verlaufsdaten ziehen kann. Wir haben diese ADNI-Kohorte nicht auch erst mit der offenen Verlängerungsstudie herangezogen, sondern diese ADNI-Kohorte, deren Patienten gematcht waren, exakt nach den Ein- und Ausschlusskriterien der CLARITY AD. Die hat man auch schon für die Poweranalyse herangezogen und geschaut, wie sich die Patienten bezüglich der Endpunkte unbehandelt im Verlauf von 18 Monaten verhalten. Wenn man sich die Placebogruppe und die Patienten der ADNI-Kohorte gegenüber anschaut, dann liegen die in ihrem Verlauf fast übereinander. Von daher glauben wir, dass diese ADNI-Kohorte durchaus geeignet ist, den langfristigen Verlauf darzustellen, dementsprechend auch der Unterschied, der durch das Lecanemab in der kontinuierlichen Behandlung gezeitigt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Jetzt kommen Herr Professor Grimmer, dann Frau Bickel, Herr Professor Lempert, Herr Dr. Carl, Herr Professor Mühlbauer, Herr Dr. Hälbig und Herr Professor Petzold. Das sind die, die ich jetzt auf dem Zettel habe. Herr Grimmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimmer (Zentrum für Kognitive Störungen am Universitätsklinikum der TU München): Ich versuche, mich kurz zu halten. Ich wollte nur auf die Frage der Vergleichbarkeit zu den Antidementiva hinweisen. Da ist sicher der G-BA in der Zwischenzeit auch schlüssig, zumindest schriftlich mit Änderung der Arzneimittelrichtlinienverordnung, dass es sich bei Lecanemab tatsächlich um eine andere Art von Arzneimittel zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit handelt. Ich denke, da sind wir uns alle einig, wie Herr Jessen und andere ausgeführt haben, dass man deshalb bei der Frage des Zusatznutzens dieser Therapie jetzt keinen Vergleich zu einer anderen Medikamentenklasse wie Antidementiva ziehen sollte. Deshalb glaube ich auch, dass die Phase-III-Studie an sich schon sehr geeignet ist, um den Zusatznutzen zu bewerten. In beiden Gruppen war eine Hintergrundtherapie erlaubt, wie es dem Standard-of-Care in Deutschland entspricht. Patienten haben oder haben nicht aus unterschiedlichsten Gründen einen Cholinesterase-Hemmer.

Die Frage, ob diese Art von Therapie einen Zusatznutzen hat, denke ich, ist ziemlich hinweisend. Dass quasi alle Endpunkte dieser Studie positiv geworden sind, ist für mich als Kliniker ein sehr starker Hinweis, dass es hier wohl um einen Zusatznutzen geht. Bei der bereits angesprochenen Analyse, zum Beispiel Progression zur nächsten Stufe auf der Dementia-Rating-Scale, kommt man auf eine Hazard-Ratio von unter 0,7. Ich glaube, das ist für jeden Kliniker ein Effekt, der eindrücklich ist, sodass man da von einem Zusatznutzen ausgehen kann. Ich versuche, mich aus Zeitgründen kurz zu halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grimmer. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel (KBV): Eine kleine Anmerkung: Wir bestimmen eine zweckmäßige Vergleichstherapie und müssen nur den Status betrachten. Was hätte man vorher gemacht, bevor man jetzt diese neue Therapie mit Lecanemab gibt? Da sagen die Leitlinien zumindest bei der leichten Alzheimer-Demenz ganz klar, dass man auch Cholinesterase-Hemmer einsetzt. Deshalb unabhängig davon, ob der Therapieansatz ein anderer ist, einmal kausal und möglicherweise dann eher symptomatisch, muss der G-BA eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmen. – Das ist nur die erste Anmerkung.

Aber jetzt habe ich eine Frage. In der Studie der MCI-Patienten waren 40 Prozent, die einen Cholinesterase-Hemmer bekommen haben, was nicht der Zulassung entspricht. Das muss man ganz klar sagen. Deshalb die Frage: Wie erklären Sie sich das? Ist das wirklich durch Evidenz erklärbar? Wir haben die Stellungnahmen gelesen, ganz überzeugt hat uns das nicht.

Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, dass so ein großer Prozentsatz Cholinesterase-Hemmer in der nicht zugelassenen MCI-Population bekommen hat.

Das Zweite ist: Wie setzt man Lecanemab ein? Setzt man das als Add-on zu Cholinesterase-Hemmern ein? Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung zwei Teilpopulationen unterschieden, einmal die Monotherapie, also Lecanemab alleine, und dann die zweite Lecanemab plus Cholinesterase-Hemmer. Das war letztendlich das, was in der Studie gelaufen ist. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer von den Klinikern kann uns dazu einen Hinweis geben? – Herr Professor Grimmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimmer (Zentrum für Kognitive Störungen am Universitätsklinikum der TU München): Ich mache seit 30 Jahren Alzheimer-Therapie. Wir untersuchen tatsächlich biomarkerbasiert, ob Menschen eine zugrunde liegende Alzheimer-Alzheimer-Krankheit haben. Bei Menschen mit Alzheimer-Krankheit helfen Cholinesterase-Hemmer. Tatsächlich ist die Frage: Ob ein Patient im In-Label leichte, mittelschwere Demenz ist oder noch außerhalb des Labels einer leichten kognitiven Störung, hängt nicht entscheidend davon ab, wie viel Resilienz, wie viel kognitive Reserve das Gehirn hat. Das heißt, bei gleicher Pathologie kann ich bereits eine leichtgradige Demenz oder ein MCI haben, je nach dem, was das Gehirn entgegenhält. Das heißt im Umkehrschluss, die Wirkung ist bei beiden Patientengruppen anzunehmen, sodass wir auch Patienten Off-Label im Stadium der MCI bei Alzheimer-Krankheit eine Cholinesterase-Hemmer-Therapie anbieten und diese natürlich auch hinsichtlich Verträglichkeit und Wirksamkeit kontrollieren und nur fortführen, wenn sie wirksam ist.

Das heißt, der Umstand, dass in einer klinischen Prüfung Patienten die bestmögliche Standard-of-Care-Therapie gewährleistet bekommen, insbesondere wenn man versucht, über eineinhalb Jahre die Begleittherapie stabil zu halten, ist also nicht überraschend, dass es da zu 40 Prozent von Patienten kommt, die einen Cholinesterase-Hemmer bekommen; immer unter dem Gedanken, dass Teilnehmer einer klinischen Prüfung nicht schlechter behandelt werden dürfen oder sollen als Patienten außerhalb einer klinischen Prüfung. Das heißt, wir wollen denen natürlich nicht die Standard-Therapie vorenthalten. Wie Sie richtig sagen, ist Lecanemab dann als ein Add-on zu einer stabilen Hintergrundtherapie, symptomatischen Hintergrundtherapie zu betrachten, die aus einem Cholinesterase-Hemmer bestehen kann, wenn wirksam, wenn gewünscht, wenn verträglich, und da kommen solche Zahlen dann zustande. Ich hoffe, das beantwortet die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimmer. – Frau Bickel?

Frau Bickel (KBV): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Herr Professor Lempert, bitte, und anschließend Herr Carl von der KBV.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Noch einmal zu diesem Thema Stadium MCI und Acetylcholinesterase-Hemmer: Die Frage ist, warum sich das nicht in den Leitlinien wiederfindet. Weicht hier die gängige Praxis von der Studienlage und der Leitlinienlage ab und wird deshalb zur Norm gemacht? Ich glaube, so darf man nicht vorgehen. Soweit ich weiß, gibt es keine Studie, die zeigt, dass MCI-Patienten mit einer nachgewiesenen Alzheimer-Pathologie von den Acetylcholinesterase-Hemmern profitieren. Es ist ein echtes Manko in dieser Studie, dass viele Kliniker das gegeben haben, weil sie ihre Patienten einem Risiko ausgesetzt haben; denn Nebenwirkungen haben diese Medikamente auf jeden Fall, ohne irgendwo aus Studiendaten einen Nutzen für dieses Vorgehen ableiten zu können.

Noch eine zweite Bemerkung zur Betreuung von Alzheimer-Patienten: Jeder, der damit Erfahrung hat, weiß natürlich, wie viel Leid diese Krankheit erzeugt. Gleichzeitig ist es erstaunlich, wie groß das Spektrum an Beeinträchtigungen der Lebensqualität ist. Es gibt auch glückliche Alzheimer-Patienten. Das sage ich nicht, um das zu bagatellisieren, sondern

um zu überlegen, was es eigentlich ausmacht, ob ein Patient mit seiner Alzheimer-Krankheit gut leben kann und auch Momente der Zufriedenheit erlebt oder ob das sozusagen alles nur ein großes Nightmare ist. Da wissen wir aus den Studien und auch aus der klinischen Erfahrung, dass die Korrelation mit dem kognitiven Status gar nicht der Hauptpunkt ist, sonst müssten die Patienten jedes Jahr oder jedes halbe Jahr, wo wir sie erneut sehen, eine Stufe in ihrer Lebenszufriedenheit abgerutscht sein, was keineswegs der Fall ist. Ich glaube, da hilft es besser, mit einem biopsychosozialen Krankheitsverständnis heranzugehen, und das machen Sie natürlich alle in Ihrer täglichen Arbeit. Wenn es einen Partner gibt, der sich kümmert und der liebevoll ist, das hat eine ganz große Bedeutung. Ob dieser Partner selbst wiederum entlastet wird, ob es ein großes Unterstützernetz gibt und ob Aktivitäten da sind, Erinnerungsarbeit, singen – –

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt ist Herr Professor Lempert weg.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Da ist es sehr wohl sinnvoll zu schauen, ob diese Zeit auf Krankenhausfluren und mit Infusionstherapien und Infusionsreaktionen verbracht wird oder tatsächlich mit den Dingen, die Menschen glücklich machen können. Wie für mich die Entscheidung ausgeht, weiß ich schon. Natürlich, einen Patienten, der diese Behandlung wünscht, vermittele ich an Kollegen, die das durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lempert. – Herr Jessen, Sie haben sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Ich wollte dazu kurz Stellung nehmen, weil ich die Leitlinie für die Demenzen koordineiere: Mit der MCI-Behandlung ist es so: Die Cholinesterase-Hemmer sind vor ungefähr 20 Jahren evaluiert worden. Damals gab es dieses Biomarker-Konzept der Früherkennung der Alzheimer-Erkrankung noch nicht. Da sind Studien durchgeführt worden, die das klinische MCI-Syndrom als Einschluss hatten und wo höchstens die Hälfte aller Patienten eine echte Alzheimer-Krankheit hatte. Dort wurde keine Wirksamkeit bei MCI im klinischen Syndrom gezeigt.

Es gibt keine einzige durchgeführte randomisierte klinische Studie mit Cholinesterase-Hemmern bei MCI mit nachgewiesener Alzheimer-Pathologie. Es gibt auch keine negative Evidenz, es gibt überhaupt keine Evidenz. Nun ist es so, dass der Übergang von MCI zu Demenz nicht knallhart ist, sondern, wie Herr Grimmer ausgeführt hat, einen gewissen Übergang hat. Wir wissen, dass die Cholinesterase-Hemmer bei der frühen Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden sollen und nicht erst bei der mittleren oder späten, sodass es dazu kommt, dass in dieser Grauzone Cholinesterase-Hemmer im klinischen Kontext eingesetzt werden, auch in Deutschland. Man muss auch in Rechnung stellen, dass diese Studie international durchgeführt wurde und dass zum Beispiel in den USA viel mehr Patienten schon MCI Cholinesterase-Inhibitoren erhalten, die dann auch in der Studie sind. Insofern ist das Teil der Erklärung. Was das Biosoziale angeht, das tun wir natürlich auch. Aber ich glaube nicht, dass das eine Alternative zu einer kausal wirksamen Therapie ist, sondern eine Kombination, ähnlich wie die Cholinesterase-Hemmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Jessen. – Jetzt Herr Dr. Carl, bitte.

Herr Dr. Carl (KBV): Ich habe mehrere Fragen zu den ARIAs. Ich würde gerne wissen, welche Symptome die symptomatischen ARIA-Patienten hatten. Zweitens würde ich gerne wissen, in welchen Hirnlokalisationen ARIAs besonders auftraten, beispielsweise in den Lokalisationen, wo sich auch das Amyloid gerne anreichert, und letztendlich die Frage: Gibt es eine Subgruppenanalyse zu den ARIA-Patienten, ob ARIA-Patienten einen anderen Endpunkt hatten, als die übrigen behandelten Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Carl. Wer kann dazu etwas sagen?

Frau Pfeiffer (Eisai): Herr Professor Hecken, das würde Herr Dr. Kockelmann von unserer Seite aus übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bitte. – Herr Kockelmann? Hallo?

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Ja, ich bin da. Entschuldigung, ich musste nur den richtigen Knopf finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben ihn gefunden, dann bitte.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Ich würde versuchen, das Thema ARIA einzuordnen: Zunächst einmal sind die ARIA Ausdruck des Vorliegens einer mit der Grunderkrankung Alzheimer-Krankheit verbundenen Pathologie, nämlich der sogenannten zerebralen Amyloidangiopathie, abgekürzt CAA, und das ist die Einlagerung von Amyloid in die Gefäßwände hirnversorgender Blutgefäße. Die gibt es in zwei Formen. Die ARIA ist einmal ARIA-E, die Ödemform, und ARIA-H, die Blutungsform. Diese treten folglich als Ausdruck der Grunderkrankung ohne die Einwirkung von Anti-Amyloid-Therapien auf, unter der Einwirkung von Anti-Amyloid-Therapien jedoch, und das weiß man auch nicht erst, seit Lecanemab kommt, das ist vereinfacht dargestellt, zum einen durch die Mobilisierung von Amyloid aus dem Gehirn, durch das Herauslösen von Amyloid aus dem Endothel der Gefäßwände und dadurch bedingter Inflammation vorübergehend und verstärkt zum Auftreten dieser amyloidassoziierten Bildgebungsanomalien.

Wie schon mehrfach gesagt, treten diese ARIA bei einem Teil der Patienten auf und sind bei diesen dann auch zumeist asymptomatisch. Nichtsdestoweniger kann es sowohl unter ARIA-E als auch unter ARIA-H zu schwerwiegenden Verläufen kommen. Deshalb ist eine sorgfältige Anamnese-Abklärung insbesondere vaskulärer Risikofaktoren wichtig und auch ein engmaschiges Monitoring per MRT. Die ARIAs haben im Endeffekt dazu geführt, dass die ApoE4-homozygoten Patienten per EU-Label ausgeschlossen wurden, weil sie ein deutlich erhöhtes Risiko für ARIA haben.

Was die Symptomausprägung angeht, das ist in der Fachinformation festgelegt, häufig Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Gangunsicherheit und Krampfanfälle. Das sind die führenden Symptome bei ARIA. Unter Lecanemab ist das Risiko für ARIA-E und ARIA-H erhöht. Auch das ist schon mehrfach gesagt worden. Man muss bei der Bewertung aber aus unserer Sicht im Auge behalten, dass zum einen, auch das wurde gesagt, die Herausnahme der homozygoten Population eine klare Reduktion der ARIA-Inzidenz bewirkt und wir für die EU-Subpopulation am Ende dann noch 1,6 Prozent symptomatische ARIA-E und 0,8 Prozent symptomatische ARIA-H übrig haben. Es gibt viele Maßnahmen zur Verbesserung der Patientensicherheit, die im Rahmen der Neueinreichung der Zulassung umgesetzt wurden: häufige MRT, besonders in den ersten sechs Monaten usw., Aufklärungsmaterialien für Ärzte und Patienten. Ich bin gleich fertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, das wissen wir. Lokalisation und Subgruppenanalysen. Das waren die beiden weiteren Fragen.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Okay, zur Subgruppenanalyse kann ich an Herrn Eheberg weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Carl hat auch gefragt, ob es bei den symptomatischen Patienten spezifische Lokalisationshauptpunkte gibt oder ob das irgendwie, sage ich einmal, nicht feststellbar ist. Und dann die Subgruppen. Also ist es da, wo die Plaques sind, oder ist es an anderer Stelle?

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Nein. Mir sind keine dezidierten Angaben zur Lokalisation bekannt. Für das Lecanemab muss ich passen bzw. an die Kliniker verweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Subgruppen. – Man hört nichts. Ich höre Sie nicht. – Man hört nichts. Wer wollte zu den Subgruppen etwas sagen?

Frau Pfeiffer (Eisai): Das übernimmt Herr Eheberg, der allerdings gerade auch den Entmutter-Knopf sucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das sollte besser funktionieren.

Frau Pfeiffer (Eisai): Ich mache einmal Folgendes: Ich reiche Herrn Eheberg mein Headset weiter, dann sollte das funktionieren. Mich hören Sie ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte. Wir haben heute noch neun Anhörungen. Vor diesem Hintergrund möchte ich nicht drängen, aber trotzdem – –

Herr Eheberg (Eisai): Hier ist wieder Dirk Eheberg für Eisai.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eheberg, bitte.

Herr Eheberg (Eisai): Wunderbar. Vielen Dank. Ich wollte mich kurz zu den Subgruppenanalysen äußern. Wir haben keine Subgruppenanalysen für die ARIA und die anderen Endpunkte gemacht; denn eine solche Subgruppenanalyse würde das IQWiG zu Recht als nicht geeignet, nicht statthaft einkassieren; denn das ist eine Subgruppenanalyse, die auf einem Merkmal beruht, das nach der Randomisierung eintritt und somit die Randomisierung bricht und keinen Mehrwert in einer RCT hätte. Das würde uns maximalst bei der Hypothesengenerierung und nicht bei der Bewertung helfen. Insofern haben wir das leider nicht vorliegen. Von den reinen Häufigkeiten hat Herr Dr. Kockelmann schon gesagt, wie wir dort stehen.

Ich möchte noch etwas zu einer Sache sagen, weil das vorhin bei der Frage von Frau Preukschat hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse übrig geblieben ist. Wir haben die unerwünschten Ereignisse für die Gesamtpopulation und die EU-Gesamtpopulation vorliegen. Ich möchte darauf hinweisen, dass wir hier für alle schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen haben. Wir haben diese nicht nur für die Teilpopulation vorliegen, die zu gering gepowert sind, sondern auch für die richtig gepowerten, bei denen wir bei dem CDR-SB, der analysiert worden ist, mit der 15 Prozent-Schwelle des Gesamtwertes in beiden Analysen signifikante und klinisch relevante Ereignisse finden. Ich habe mir noch einmal die Return-Rates zu dem CDR-SB angeschaut und sehe hier an keinem Punkt, dass die Return-Rates unter die 80 Prozent rücken. Bei den meisten sind sie sogar über 90 Prozent. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen sind maximal ein paar Prozent. Also aus meiner Sicht sehe ich keinen Grund, warum hier die Return-Rates nicht geeignet wären, den CDR-SB zum Beispiel für die EU-Gesamtpopulation oder die Gesamtpopulation heranzuziehen und dessen Ergebnisse entsprechend zu bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Eheberg. Das war die Wortmeldung, die Sie eben abgegeben hatten. Jetzt haben sich Herr Grimmer und Herr Jessen gemeldet, ich nehme an zu dem offengebliebenen Punkt, ob es eine spezielle Lokalisation gibt. Herr Professor Grimmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimmer (Zentrum für Kognitive Störungen am Universitätsklinikum der TU München): Wie bereits von Herrn Kockelmann ausgeführt, gehen wir davon aus, dass die ARIA überwiegend dadurch bedingt sind, dass der Antikörper an das in den Gefäßwänden der Hirngefäße befindliche Amyloid bindet. Es tritt zwar schon dort auf, wo das Amyloid in den Gefäßwänden ist, sichtbar wird es dann allerdings in dem Gehirn, weil wir einen Flüssigkeitseinstrom sehen. Wenn man Hirnregionen anschaut, dann sind es immer eher posteriore Regionen, weil dort aus welchen Gründen auch immer diese CAA, diese Amyloid-Angiopathie ausgeprägter ist. – Das zu dem Punkt.

Zu der Frage, wenn ich Sie richtig verstanden habe, ob die Patienten mit ARIA einen anderen klinischen Verlauf haben: Es mag sein, dass jetzt nicht im Nutzenbewertungsverfahren dazu Analysen eingereicht wurden. Wenn ich mich aber recht entsinne, hat das die Aufsichtsbehörden damals sehr interessiert, und entsprechende Subanalysen wurden

gerechnet, dass Patienten mit ARIA nicht einen klinisch schlechteren Verlauf haben. Genaueres dazu müsste der Hersteller sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimmer. – Herr Jessen.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Ich hatte mich zu diesem Punkt nicht gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Dann können wir das streichen. – Herr Professor Mühlbauer, bitte, danach Herr Hälbig, Herr Petzold und Frau Duszka. Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich finde, wir gleiten jetzt in eine sehr methodisch-akademische Diskussion ab, die mir sozusagen von der ärztlichen Seele ein wenig wehtut. Ich finde, wir sollten noch einmal ein paar Kernpunkte in den Fokus nehmen, und das ist der fehlende Vergleich zu Acetylcholinesterase-Inhibitoren. Ich habe da ein bisschen ein Déjà-vu. Vor einigen Jahren wurde ich auf einer DGPPN-Tagung, ich glaube, es war in Berlin, ziemlich ausgebuht, als ich einige Studiendaten von Donepezil vorgestellt habe. Es wurde damals tatsächlich als der absolute Therapiestandard erklärt, und ich habe gesagt, na ja, also die Daten sind so ein wenig fragwürdig. Ich zeige jetzt kurz – – Aber wir führen ein Wortprotokoll. Deshalb werde ich noch einmal ein paar Daten vorlegen:

Da gab es vor einiger Zeit, noch nicht so lange her, 2024, eine Arbeit von Espay, Kepp und Herrup. Ich glaube, alle Anwesenden werden diese Arbeit kennen. Das ist tatsächlich etwas, sagen wir, methodisch eher unterhaltsam. Es nennt sich “Lecanemab and Donanemab as Therapies for Alzheimer's Disease: An Illustrated Perspective on the Data”. Ich möchte darauf hinweisen, selbstverständlich ist das keine richtig methodisch saubere Metaanalyse in dem Sinne. Es werden einfach die Daten gegeneinander gehalten, und da sehen wir bei Donepezil durchaus ähnliche, wenn nicht sogar stärkere Effekte, in diesem Fall auf den ADAS-Cog. Ich glaube, es ist der ADAS-Cog 14, spielt aber keine so große Rolle. Dementsprechend nach wie vor die Forderung: Warum hat man eigentlich in der Zulassungsstudie gegen Placebo geprüft und nicht gegen das, was viele neurologische Fachgesellschaften über Jahre für den therapeutischen Standard hielten?

Ich möchte noch einige Dinge richtigstellen: Ich denke, Herr Kockelmann hat gesagt, im ADAS-Cog, den ich gerade erwähnt habe, hätte man signifikante Unterschiede bei Lecanemab gesehen. Das ist meines Wissens zumindest in der kontrollierten Phase bis 18 Monate weder in der Gesamtpopulation noch in den Teilpopulationen der Fall. Selbstverständlich können wir uns um irgendwie Einzelheiten des Datenmaterials hervorragend akademisch und methodisch streiten. Ich kann auch einfach nur noch einmal sagen, aus Patientensicht finde ich die Daten bisher nicht überzeugend, zumindest die Evidenzdaten nicht überzeugend bei einem erheblichen Nebenwirkungsrisiko. Ich finde, der Therapieansatz ist aus Forschungssicht absolut interessant. Er sollte einzelnen wenigen Patienten und dann mit einer intensiven Forschung vorbehalten bleiben. Einen neuen Therapiestandard sehe ich bisher tatsächlich nicht, und einarmige Nachbeobachtungen liefern keine Evidenz. Ich weiß nicht, wie oft man das noch wiederholen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Hälbig vom GKV-SV, bitte.

Herr PD Dr. Hälbig (GKV-SV): Kurze Frage und zwar primär an die Stellungnehmer bzw. klinischen Experten, die nach unserer Kenntnis keine Interessenkonflikte mit Bezug auf den pharmazeutischen Unternehmer haben, und das sind die Herren Lempert, Mühlbauer von der AkdÄ, Professor Petzold und Frau Dr. Köpcke, und zwar geht es um die nicht medikamentösen Verfahren. Das IQWiG hat darauf hingewiesen, dass wir keine Informationen zur Art und Durchführung nicht medikamentöser Maßnahmen für die Studie haben. Es gibt klare Leitlinienempfehlungen dazu. Wir würden kurz um die Einschätzung zur aktuellen Evidenzlage und zur Relevanz der Effekte nicht medikamentöser kognitiver Verfahren bitten, insbesondere kognitive Stimulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Hälbig. Wer möchte antworten? – Herr Professor Drzezga.

Herr Prof. Dr. Drzezga (DGN): Sorry, nicht zu diesem Thema. Ich wollte noch zu den Ablagerungen sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich denke, das geht sehr genau in die Richtung, die uns Herr Professor Lempert gerade aus seinem klinischen Alltag beschrieben hat. Deshalb würde ich sagen, ist er genau für diese Frage der nicht medikamentösen weiteren Therapie, Begleittherapie, Basistherapie der richtige Ansprechpartner.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann – –

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Ja, allerdings kann ich auch nicht viel zur Evidenzlage sagen. Mein Wissensstand ist, dass all diese Therapiemodalitäten nicht ausreichend nach den Standards der evidenzbasierten Medizin untersucht sind, weil es da sehr schwer ist, Kontrollbedingungen und Randomisierungen herzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jessen, Sie haben sich gemeldet. Bitte.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Ja, vielleicht noch aus Sicht der Leitlinie: Es gibt schon Evidenz für zahlreiche nicht pharmakologische Therapieansätze, wobei die Verfügbarkeit in der Breite begrenzt ist. Das hängt immer sehr stark von dem lokalen Angebot ab. Natürlich muss man sagen, dass die CLARITY AD-Studie international durchgeführt wurde und dass es in vielen Ländern überhaupt keine Leitlinien zur Demenztherapie gibt, die diese nicht pharmakologischen Therapien ansprechen, sodass gerade aus internationaler Sicht eine standardisierte nicht pharmakologische Vergleichstherapie zum einen nicht dem Standard of Care entspricht und zum anderen extrem herausfordernd in der Umsetzung wäre. Aber auch hier denke ich, es handelt sich eher um Kombinationen und nicht um Alternativtherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jessen. – Herr Hälbig, haben Sie eine Nachfrage?

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Als Nächstes folgen Herr Professor Petzold, Frau Duszka und Herr Drzezga.

Herr Prof. Dr. Petzold (DZNE): Ich möchte in aller gebotenen Kürze aus wissenschaftlichen Gesichtspunkten auf zwei Punkte eingehen, weil durch die Frage von Herrn Hälbig, aber auch davor immer wieder der Punkt der supportiven Therapien genannt wird, also der Acetylcholinesterase-Inhibitoren oder nicht pharmakologischer Interventionen unter Therapien und Lecanemab auf der anderen Seite. Aus wissenschaftlicher Sicht, sozusagen sprechend für ein Institut, das sich sehr stark mit den molekularen biologischen Grundlagen der Pathogenese der Erkrankung beschäftigt, muss man sagen, dass der Vergleich zwischen den rein supportiven Therapien, also Acetylcholinesterase-Inhibitoren oder nicht pharmakologische Therapien und Lecanemab aus wissenschaftlicher Sicht nicht statthaft ist, da es zwei grundsätzlich unterschiedliche Ansatzpunkte sind, von denen wir hier reden.

Das eine ist sozusagen die Progressionsverzögerung der Pathologie durch ein Medikament. Das andere ist die, wenn man so will, symptomatische Stützung durch Medikamente, die beispielsweise die Konzentration von Acetylcholin an der neuronalen Synapse erhöhen. Das sind sozusagen aus molekularer Ebene gesehen zwei völlig unterschiedliche Ansatzpunkte, sodass der Vergleich eigentlich zwischen beiden aus wissenschaftlicher Sicht nicht statthaft ist, sondern man bei Lecanemab eher von einem First-in-Class-Medikament reden müsste, das für die erstmalig definierte Indikation der frühen Alzheimer-Erkrankung zugelassen ist und für das es aus wissenschaftlicher Sicht keine zweckmäßige Vergleichstherapie gibt.

Das Zweite ist die Dichotomisierung in MCI und Demenz, die, das möchte ich auch kurz beleuchten, aus wissenschaftlicher Sicht mittlerweile zu einem historischen Konzept geworden ist, weil man quasi aus einer Zeit kommt, in der es noch keine gut definierten In-vivo-Biomarker gab und wo sozusagen die Demenz, aber auch das MCI rein syndromal diagnostiziert worden ist. Mittlerweile liegen aber unter anderem auch durch Forschung des DZNE sehr gute, sehr prädiktive Biomarker vor, sodass diese Dichotomisierung in MCI und Demenz aus biologisch-molekularer Sichtweise, wenn man so will, oder wissenschaftlicher Sicht, nicht mehr statthaft ist, sondern mittlerweile von einem Kontinuum geredet werden muss und es daher auch, wenn man so will, nicht dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht, hier die Wirkung von Lecanemab auf diese beiden Gruppen getrennt zu betrachten, sondern Lecanemab wirkt auf Amyloid, und zwar in beiden Gruppen, in der Biomarker-positiven Gruppe der MCI als auch in der Biomarker-positiven Gruppe der frühen Demenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Petzold. – Frau Duszka, GKV-SV, bitte.

Frau Duszka (GKV-SV): Ich hätte eine Frage bzw. Bitte an den pharmazeutischen Unternehmer: Es ist in der Nutzenbewertung des IQWiG aufgelistet worden, was überhaupt an Informationen fehlte, gerade mit Blick auf die Vor- und Begleittherapie, auf die Anwendung der Acetylcholinesterase-Inhibitoren im Verlauf der Studie, die Dosierung, Zeitpunkte von Anpassungen, auch die Frage, wie mit fehlender Wirksamkeit und Progression umgegangen wurde, und zur Anwendung nicht medikamentöser Maßnahmen. Können Sie uns diesbezüglich weitere Informationen geben, auch eventuell sonst noch Informationen nachreichen? Das hatten wir in der Stellungnahme vermisst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Duszka. Was sagt der pU?

Frau Pfeiffer (Eisai): Das würde seitens des pU Herr Eheberg übernehmen-

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eheberg, bitte. – Man hört ihn wieder nicht.

Frau Pfeiffer (Eisai): Wir machen wieder das Spielchen mit dem wandernden Kopfhörer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er redet immer noch.

Herr Eheberg (Eisai): Bitte entschuldigen Sie. Wir haben diese Informationen so vollinhaltlich wie möglich herangezogen. Sehr viele dieser Informationen waren bereits im ursprünglichen ... (akustisch unverständlich), also alles in die Richtung, welche Begleittherapien gegeben wurden und Anpassungen und dergleichen. Alles, was wir diesbezüglich haben, liegt unserer Stellungnahme in den beiden Anhängen bei. Ich wüsste nicht, dass wir dort noch irgendwelche Punkte offengelassen haben. Insofern müssten Sie diese eigentlich alle finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das bejahen wir hier auch, Frau Duszka. Ich sehe bei der Geschäftsstelle Nicken. Ist die Frage beantwortet, Frau Duszka? Wir sehen auch, dass die Sachen vorliegen.

Frau Duszka (GKV-SV): Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt Herrn Professor Drzezga, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. Sie wollten zu den Ablagerungen etwas sagen, wahrscheinlich auch zur Diagnostik.

Herr Prof. Dr. Drzezga (DGN): Ja, ganz kurz: Erst einmal würde ich mich gerne der Aussage von Herrn Petzold anschließen wollen, der es, glaube ich, gerade sehr gut auf den Punkt gebracht hat. Diesen Punkt First in Class hätte ich gerne auch ansprechen wollen, weil das auch nach dem Eindruck unserer Fachgesellschaft genauso ist, dass wir hier erstmalig eine wirklich kausale Therapie zur Verfügung haben und das auch mittels der PET-Bildgebung belegen können. Die Entfernung des Amyloids aus dem Gehirn kann hier mittels Bildgebung

in vivo dokumentiert werden. Man kann im Prinzip auf dem Bild erkennen, dass das funktioniert.

Ich wollte das auch anbringen, weil Herr Carl diese Frage mit den ARIA, mit der regionalen Assoziation hatte. Die ist in einem gewissen Sinne gegeben. Hier gibt es nur ganz kleine Studien, die das systematisch zueinander in Bezug gesetzt haben. Es sieht so aus, dass die Bereiche im Gehirn, die ARIA aufweisen, sogar eine stärkere Reduktion von Amyloid zeigen als andere. Das spricht für einen wirkungsassoziierten Effekt hier in der Form.

Vielleicht kurz noch als Anmerkung: Wir haben mit der Amyloid-PET-Bildgebung in der Vergangenheit oft die Problematik gehabt, auch in Einzelfallanträgen diese Methode durchzuführen, weil wir keine EBM-Möglichkeit haben, sie erstattet zu bekommen, und bekamen damals seitens des MDK immer wieder diese Rückmeldung, dass die Diagnostik keinen Wert hätte, weil es keine kausalen Therapien gibt. Das war zu einem Zeitpunkt, als es die Cholinesterase-Inhibitoren in der Anwendung durchaus schon gab. Jetzt haben wir aber die kausalen Therapien. Das vielleicht noch als Hinweis, dass der Vergleich dieser beiden Ansätze sicherlich hinkt.

Hier fand ich den Hinweis von Herrn Jessen mit der Chemotherapie und der Schmerztherapie sehr passend. Genauso würden wir das auch aus unserer Fachgesellschaft sehen. Ich wollte nur zum Schluss, weil das hier noch nicht das zentrale Thema ist, darauf hinweisen, dass wir die Diagnostik für diese Art der Therapie auch in der Form diskutieren sollten, dass die Amyloid-Bildgebung tatsächlich den In-vivo-Nachweis der Pathologie für die Auswahl der Therapie erlaubt und auch den Nachweis des Therapieeffektes, dass das Amyloid aus dem Gehirn quantitativ entfernt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich sehe mich jetzt genötigt, einen Satz zur zVT zu sagen, First in Class. Die Situation ist diejenige, dass wir gehalten sind, im Rahmen der Nutzenbewertung den bis zur Einführung des Wirkstoffs in der Versorgung gegebenenfalls vorzufinden, auch leitliniengerecht empfohlenen Therapiestandard darzustellen und zugrunde zu legen, unabhängig davon, ob wir jetzt, sage ich einmal, möglicherweise einen Quantensprung vornehmen. Wir haben sehr häufig auch im Bereich der Onkologie die Situation, dass wir ganz neue Wirkstoffklassen haben, dass wir vom palliativen in kuratives Setting kommen. Insofern ist der Vergleich mit der Schmerztherapie und der Chemotherapie, wobei Chemo heute, sage ich einmal, nicht mehr das Gängige im Bereich der Onkologie ist, auch nicht unbedingt der Richtige, sondern wir sollten uns überlegen, was ist, wenn ich vorher irgendwie mit Cisplatin behandelt habe und das auch noch in der einen oder anderen Leitlinie steht und wir jetzt eine CAR-T-Zelle oder irgendetwas haben, wo wir dann wirklich einen kurativen Anspruch haben.

Vor diesem Hintergrund ist es müßig, jetzt über die Frage zu sprechen, war das, was wir in der Vergangenheit hatten, toll oder nicht. Je blöder und je weniger wirkungsvoll es war, umso einfacher müsste dann der Nachweis des Zusatznutzens sein, um das einmal ganz einfach und platt auszudrücken, nur damit wir hier die Zeit nicht mit Diskussionen vergeuden, die am Ende nicht weiterführen. – Frau Teupen von der Patientenvertretung, anschließend Herr Mühlbauer, Frau Preukschat und Frau Bickel. Danach würde ich die Rednerliste schließen.

Frau Teupen (PatV): Eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zum Stellenwert der PET-CT. Wir haben es gerade aus der Versorgung gehört. Es würde uns interessieren, wie Sie den Stellenwert für das Arzneimittel sehen. Vielleicht noch ein kleiner Hinweis, dass wir eine Heilmittelrichtlinie haben, in der gerade im Bereich Demenz-Hirnleistungstraining und ... Behandlung verordnet werden können und auch sollten. Das war vielleicht noch ein kleiner Hinweis, aber vielleicht noch einmal zum PET-CT, wie Sie das als pharmazeutischer Unternehmer sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. Der pU wird jetzt wahrscheinlich aus der Fachinformation vorlesen, und in der Fachinformation wird das PET-CT neben der entsprechenden Hirnwasseruntersuchung als probates Mittel angesehen. Ob der pharmazeutische Unternehmer da eine Vorliebe hat, weiß ich nicht, aber man möge uns das kundtun.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Ja, das kann ich sehr gerne tun, es ist, wie Sie sagen. Es steht in der Fachinformation, wie Sie richtig gelesen haben, dass die Amyloid-Beta-Pathologie mittels eines geeigneten Tests bestätigt werden muss. Wir gehen davon aus, dass die Bestätigung in der großen Mehrzahl der Fälle für Lecanemab über Liquor-CSF erfolgen kann. Das schließen wir aus zwei Dingen: Zum einen gibt es Daten einer longitudinalen Studie mit Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit, die gezeigt hat, dass bei 93 Prozent der Patienten keine Kontraindikation für die Durchführung einer Lumbalpunktion vorlagen. Theoretisch, wenn sie denn wollten, hätten sie CSF abgenommen bekommen können. Zum anderen gibt es Daten aus einer Publikation aus dem Jahr 2024 aus zwei deutschsprachigen spezialisierten Zentren, die zeigen, dass die Bestimmung von A β 42/40-Verhältnis aus dem CSF unter Verwendung einer Double-Cut-Off-Methode sehr gut in der Lage ist, die zugrunde liegende Amyloid-Pathologie zu detektieren und genauso wichtig auszuschließen. Es gibt einen Rest von Patienten mit einer CSF-Diagnostik mit unklaren grenzwertigen Befunden und der liegt bei ungefähr 15 Prozent, die von einem Amyloid-PET profitieren könnten. Für die Behandlung mit Lecanemab ist die Durchführung eines PETs zur Therapiekontrolle nicht notwendig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, Nachfrage?

Frau Teupen: Nein, danke. Die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer, bitte, danach Frau Preukschat, Frau Bickel, Herr Jessen und Frau Pfeiffer mit dem Schlusswort.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ja, ich fasse mich ganz kurz. Ich möchte noch einmal an das ärztliche Denken und unsere Verpflichtung erinnern, den Patienten das Bestmögliche angedeihen zu lassen. Wir reden hier über den Zusatznutzen, und für mich ist das sozusagen der Effekt, der für den Patienten aus Patientensicht übrigbleibt. Ein berühmter FDA-Kollege hat mir einmal gesagt: what at the end of the day remains for the patient. Wir behandeln bei Alzheimer oder überhaupt, wir behandeln grundsätzlich keine Bildgebung, sondern den Zustand des Patienten. Jeder hat diese beeindruckenden Bilder und die Veränderungen gesehen. Da gebe ich Ihnen allen recht. Was mich aber verwundert, ist die relativ geringe klinische Ausbeute. Ich erinnere noch einmal an die minus 4,5 Punkte in der kontrollierten Phase, was ich über 18 Monate bei diesen beeindruckenden Bildgebungsveränderungen doch als relativ bescheiden empfinde. Ich denke, wir müssen da einfach noch weiter in der Forschung bleiben. Das Beta-Amyloid alleine kann es wohl offensichtlich nicht sein. Da muss es noch andere Dinge geben. Dementsprechend appelliere ich noch einmal und sage, der Zusatznutzen bezieht sich nicht auf Bildgebung, sondern auf das Patientenwohl, und das Patientenwohl spiegelt die Datenlage bisher meiner Ansicht nach aus ärztlicher Sicht nicht ausreichend wider, hier von einem neuen Therapiestandard auszugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat (IQWiG): Ich wollte noch auf die Frage von Frau Duszka von der GKV antworten. Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben, dass wir eine reduzierte Aussagesicherheit haben und deshalb keine Hinweise wie sonst bei einer vorliegenden RCT, sondern nur Anhaltspunkte abzuleiten sind und haben dafür im Wesentlichen drei Gründe aufgeführt, dass wir keine Angaben zur Dosierung der Acetylcholinesterase-Therapie haben, dass wir keine Angaben zur Anwendung nicht medikamentöser Therapien haben und dann diese Frage, wie eigentlich Therapien bei Übergang ins nächste Stadium optimiert wurden. Da wollte ich noch einmal richtigstellen, dass wir weder zur Dosierung der

Acetylcholinesterase-Inhibitor-Therapie noch zur Anwendung nicht medikamentöser Verfahren jetzt mit der Stellungnahme Angaben bekommen haben. Ich nehme einfach an, dass der Hersteller diese nicht hat.

Außerdem noch kurz: Mehrfach wurden große Effekte in den Ereigniszeitanalysen genannt. Dazu noch einmal die Information, dass die mit der Stellungnahme nachgereichten Ereigniszeitanalysen für den CDR-SB ohne weitere Sensitivitätsanalysen nicht aussagekräftig sind und dass die im Dossier vorliegenden Ereigniszeitanalysen zum CDR-GS, diesem Global Score, wie aus gutem Grund und wie umfangreich beschrieben in der Dossierbewertung wir nicht herangezogen haben, sondern uns für den CDR-SB entschieden haben und da dann die Responderanalysen und da noch einmal die Richtigstellung, und das ist in Übereinstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmer. Ja, da haben wir signifikante Effekte, die aber in diesen nachgereichten stratifizierten Analysen knapp signifikant sind und die dann letztlich in Abwägung mit den Nebenwirkungen für uns insgesamt auch in diesen größeren Populationen keinen Zusatznutzen rechtfertigen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Bickel.

Frau Bickel (KBV): Ich habe noch eine Frage an die Kliniker, ob sie sagen können, wie viel Prozent der Patienten mit leichter Demenz in der Versorgungsrealität keine Cholinesterase-Hemmer bekommen, also wie hoch sie den Anteil einschätzen. Dann habe ich noch eine Frage zur Versorgung, wenn Sie es danach noch erlauben, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich erlaube Ihnen beide Fragen. Wir sind jetzt ohnehin jenseits der Zeitplanung. Ich bitte nur darum, auf ständige Wiederholungen von bereits mehrfach protokollierten Fakten zu verzichten. Wer möchte von den Klinikern antworten? – Herr Professor Grimmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimmer (Zentrum für Kognitive Störungen am Universitätsklinikum der TU München): Nur zur Frage des Einsatzes der Cholinesterase-Hemmer bei den Patienten mit leichtgradiger Demenz: Das ist in der Versorgungslandschaft heterogen und setzt eine Diagnostik voraus, die leider nicht bei allen Patienten erfolgt. Wir gehen davon aus, dass nur ein Bruchteil der Patienten mit Alzheimer-Demenz auch eine solche Diagnose hat, in der Regel ohne Diagnose auch keine Therapie. Wenn wir bei spezialisierten Zentren ankommen wie bei uns, wird natürlich allen Patienten diese Therapie angeboten. Zieht man die Patienten ab, die Kontraindikationen, Verträglichkeitsprobleme haben, kommt man ungefähr auf über 90 Prozent. Wie gesagt, das geht dann aber graduell nach unten. Wir wissen tatsächlich von eigenen Katamnesen, dass diese Therapie von niedergelassenen Fachärzten abgesetzt wird, manchmal mit dem Verweis auf mangelnde Wirksamkeit, solche Dinge und wie gesagt, ohne Diagnose natürlich keine Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Frölich hat sich auch dazu gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Frölich (DNG): Ja, nur um eine Zahl zu den Nichtverordnungshäufigkeiten zu nennen: Nach GKV-Analysen erhalten von mehr als 100 000 Patienten etwa 40 Prozent der klinisch diagnostizierten Alzheimer-Patienten keine Cholinesterase-Inhibitor-Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Frölich. – Frau Bickel, zweiter Teil Ihrer Frage.

Frau Bickel (KBV): Ja, das ist eher eine grundsätzliche zu der Versorgung, weil Lecanemab mit MRT-Kontrollen etc. verbunden ist. Auch die Applikation und Nachbeobachtung sind kein ganz einfaches Setting. Da ist die Frage: Wie ist im Moment die Versorgung? Wir haben das Medikament, glaube ich, seit vier Monaten irgendwie auf dem Markt. Wo werden die Patienten behandelt? Vielleicht können Sie dazu noch kurz etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. Wer möchte? – Herr Professor Jessen hat sich ohnehin gemeldet.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Im Moment werden die Patienten entsprechend der G-BA-Richtlinie an Expertenzentren versorgt. Das sind entweder Ambulanzen an größeren Kliniken oder spezialisierte neurologische Praxen, die schon die Infrastruktur für Infusionstherapien und die Zusammenarbeit mit radiologischen Praxen aus anderen Indikationen haben. Das ist im Moment meine Wahrnehmung der Situation.

Um noch kurz meinen allerletzten Punkt zu machen, wenn man vergleicht Cholinesterase-Hemmer – Lecanemab: Die längsten randomisierten klinischen placebokontrollierten Studien von Cholinesterase-Hemmern waren immer sechs Monate. Dafür sind sie zugelassen. Mit Lecanemab haben wir erstmalig in der ganzen Geschichte der Alzheimer-Erkrankung ein Therapieprinzip, das über 18 Monate im Vergleich zu Placebo getestet wurde. Das nur als kurzer Zusatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Die Frage, die sich für mich an den pU anschließt, ist: Sie haben die Nummernvergabe, sage ich einmal untechnisch, für die Patienten. Wie viele Patienten haben wir im Augenblick in aktiver Behandlung, Frau Pfeiffer?

Frau Pfeiffer (Eisai): Gerne. Wir haben momentan mit Stand Freitagabend 381 Patienten in Deutschland in dem kontrollierten Zugangsprogramm registriert. Ich muss das Kaviat machen, dass wir nicht wissen, ob alle diese Patienten die Therapie schon begonnen haben. Aber das ist die Zahl der Registrierten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar, danke, damit man einmal eine Größenordnung hat. Jetzt habe ich noch Herrn Professor Drzezga. Ich nehme an, das ist die Replik auf die Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers zu Hirnwasseruntersuchung und PET-CT oder Amyloid-PET. Bitte schön, Herr Professor.

Herr Prof. Dr. Drzezga (DGN): Vielen Dank, Herr Hecken, dass ich noch kurz Stellung nehmen darf, nur kurz in einem Satz. Ich wollte, ich glaube, auch im Sinne der Kliniker noch einmal unterstreichen, dass es eine Reihe von Fällen gibt, bei denen die CSF-Analyse nicht durchführbar ist. Es gibt Patienten mit Kontraindikationen. Es gibt Patienten, bei denen auch der Versuch dieser Diagnostik scheitert. Es gibt einen nicht geringen Anteil, etwa um die 15 Prozent, bei denen sich inkonklusive Ergebnisse ergeben, sodass man nicht weiß, was man mit den Patienten weiter machen soll. Man muss auch betonen, die beiden Verfahren sind nicht eins zu eins austauschbar. Die CSF-Diagnostik weist frühere Veränderungen nach, nicht die aggregierten Formen, die für die Therapie eigentlich relevant sind, sodass man gerade in früheren Stadien hier eigentlich komplementären Nutzen sieht. Das nur, um zu unterstreichen, dass wir denken, es sollten nicht Patienten von der Therapie ausgeschlossen werden, bei denen die CSF-Diagnostik nicht möglich ist, sodass wir die Möglichkeit, die Option der Amyloid-PET in diesen Fällen schon für sehr wichtig halten würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Dann gebe ich jetzt Frau Pfeiffer die Möglichkeit, kurz in einigen Sätzen zusammenzufassen, was wir in den letzten anderthalb Stunden diskutiert haben. Bitte schön, Frau Pfeiffer.

Frau Pfeiffer (Eisai): Vielen Dank. Ich halte mich kurz. Es war lang. Es war anregend. Es war wichtig, glaube ich, um aus Sicht von Eisai unser aller Geduld nicht überzustrapazieren. Einer der drei Kernpunkte, die wir diskutiert haben, ist die klinische Relevanz der Effekte, zu der wir, glaube ich, ganz spannende Anmerkungen der Kliniker gehört haben. Ich könnte es nicht besser sagen als Herr Professor Jessen in seinen letzten Ausführungen zu den Acetylcholinesterase-Inhibitoren, die ein wichtiges Thema in der Diskussion für die zVT sind, was die leisten oder was die eben nicht leisten, wie vor allen Dingen die Datenlage dafür aus der Vergangenheit ist und wie sie eigentlich aus unserer Sicht als Begleittherapie, aber keineswegs als Alternativtherapie zu Lecanemab zu sehen sind.

Ganz zum Schluss möchte ich noch einmal zu Herrn Professor Mühlbauer kommen, der meines Erachtens im Hinblick darauf, worum es eigentlich geht, etwas ganz Wichtiges gesagt hat. Was bieten wir hier den Patienten an? Was ist mit Lecanemab für die Patienten

möglich? Wie ist der Zustand der Patienten? Und da noch einmal kurz den Ausflug zu der offenen Verlängerungsphase, die – ja, natürlich – nicht den gleichen Evidenzgrad liefert wie eine RCT. Darüber sind wir uns alle im Klaren. Aber es ist die bestverfügbare Evidenz, die wir derzeit für die Langzeittherapie haben mit einer, wie wir finden, doch ganz gut gematchten historischen Kontrolle. Wir haben mittlerweile die Daten von Patienten mit vier Jahren in der offenen Verlängerungsphase, und wir sehen dort Patienten, die über vier Jahre stabil sind. Das sind nicht alle Patienten, weiß Gott nicht. Aber wir geben damit Patienten die Chance, mit der Therapie unter klinischer Beobachtung, unter klinischer Beurteilung durch die Experten in einem partnerschaftlichen Entscheidungsverhältnis mit den behandelnden Ärzten womöglich die Krankheit über einen längeren Zeitraum erstens langsamer verlaufen zu lassen oder sogar in bestimmten Fällen zu stabilisieren. Und das, finden wir, ist nicht zu vernachlässigen und ist tatsächlich etwas, was aus unserer Sicht in verantwortungsvoller Art und Weise in die Versorgung gehört. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Pfeiffer, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an alle Kliniker, die uns heute die Inputs gegeben haben. Wir werden das sehr intensiv diskutieren und in unsere Entscheidung einbeziehen. Damit schließe ich diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:40 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-294-z Lecanemab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Lecanemab

[leichte kognitive Beeinträchtigung/*mild cognitive impairment* (MCI) und leichte Alzheimer-Demenz]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<u>Maßnahmen gemäß Heilmittel-Richtlinie bzw. Heilmittelkatalog:</u> • Ergotherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)</u> • Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt (Aceton-Wasser-Auszug, standardisiert 240 mg Tagesdosis) nur zur Behandlung der Demenz.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lecanemab N06DX04 LEQEMBI®	<u>Anwendungsgebiet gemäß Zulassung vom 15. April 2025:</u> "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"
Acetylcholinesterase-Hemmer	
Donepezil N06DA02 generisch	Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.
Rivastigmin N06DA03 generisch	Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.
Galantamin N06DA04 generisch	Zur symptomatischen Behandlung leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer Typ.
Weitere	
Ginkgo biloba N06DP01 Tebonin® konzent® 240 mg	Zur Verbesserung einer altersbedingten kognitiven Beeinträchtigung und der Lebensqualität bei leichter Demenz.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-294-z (Lecanemab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	40
Referenzen	43

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz / Alzheimer Disease
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ChEI	Cholinesterase Inhibitors
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MCI	Mild Cognitive Impairment
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk-Meta-Analyse
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standardized mean difference
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Frühe Alzheimer-Erkrankung (leichte kognitive Beeinträchtigung/mild cognitive impairment (MCI) und leichte Alzheimer-Demenz).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Alzheimer-Demenz* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 15.01.2024 durchgeführt, die folgende am 12.07.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter, sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2903 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Nachträglich wurde am 16.04.2025 die aktualisierte S3-Leitlinie Demenzen der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) identifiziert. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurde kein relevanter Cochrane Review im AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Zhang X et al., 2022 [4].

Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This study intends to systematically evaluate the efficacy and safety of donepezil for improving cognitive function in patients with mild cognitive impairment (MCI), and to provide evidence-based foundation for donepezil in MCI treatment.

Methodik

Population:

- Any ones who met the MCI diagnostic criteria

Intervention:

- Donepezil or combined with basic treatment

Komparator:

- Placebo or conventional treatment

Endpunkte:

- Mini—mental state examination scale (MMSE), Alzheimer`s disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-cog) and Montreal Cognitive assessment scale (MoCA)
- Secondary outcome indicators included number of patients who progressed to dementia during the trial and the occurrence of various adverse reactions

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched in PubMed, Embase, Cochrane Library, Clinical trials.gov, Web of Science, CQVIP, and CNKI databases up to June 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias (RCT)
- MINORS for non-randomised studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 randomized controlled trials (RCTs) and 5 non-randomized concurrent controlled trials (CCTs) were included, and a total of 2847 patients were included.

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1
Summarized designs of the included studies and the baseline characteristics.

First author	Year of publication	Country	Age	n		Intervention (dose, mg/day)		Study design	duration
				Test group	Control group	Test group	Control group		
Salloway S	2004	America	55–90	132	137	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 42d)	placebo	DBRCT	24 weeks
Petersen RC	2005	America, Canada	55–90	253	259	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 6 weeks)	placebo	DBRCT	3 years
Doody RS	2009	America	45–90	409	412	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d from 6th week)	placebo	DBRCT	48 weeks
Yu LL	2013	China	No limitation	32	28	Donepezil(10 mg/d)	Conventional treatment	RCT	12 months
Dubois B	2015	France	> 50	113	103	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 6 weeks)	placebo	DBRCT	52 weeks
Montero-Odasso M	2018	Canada	> 65	31	29	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 4 weeks)	placebo	DBRCT	6 months
Reynolds CP	2011	America	≥ 65	30	27	Antidepressant treatment + Donepezil(5 mg/d)	Antidepressant treatment + placebo	DBRCT	24 months
Gu XY	2011	China	55–80	33	34	Donepezil(5 mg/d)	Conventional treatment	RCT	12 weeks
Ke TX	2015	China	No limitation	75	75	Donepezil(5 mg/d)	Conventional treatment	RCT	3 years
Devanand DP	2018	America	55–95	30	31	Antidepressant treatment + Donepezil(5–10 mg/d)	Antidepressant treatment + placebo	DBRCT	48 weeks
Yarkin Özenli	2007	Turkey	No limitation	26	25	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 30d)	Conventional treatment	RCT	24 weeks
Wang ZQ	2007	China	No limitation	50	50	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 1 month)	Conventional treatment	RCT	1 year
Peng DT	2007	China	≥ 55	42	56	Donepezil(5 mg/d)	No Intervention	CCT	2 years
Ran SL	2010	China	≥ 55	33	27	Donepezil(5 mg/d)	No Intervention	CCT	12 months
Wang LH	2004	China	55–85	21	12	Donepezil(2.5 mg/d)	Conventional treatment	CCT	3 months
Zhang B	2008	China	No limitation	45	44	Donepezil(5 mg/d)	Conventional treatment	CCT	6 months
Zhang LF	2016	China	No limitation	72	71	Donepezil(5 mg/d)	Conventional treatment	CCT	24 weeks

Qualität der Studien:

- The quality of the literature is generally high
 - Detaillierte Darstellung der Risk-of-Bias-Bewertung nicht verfügbar.

Studienergebnisse:

- **MMSE**
 - 12 articles evaluate efficacy of donepezil; there was high heterogeneity among the studies ($I^2=95,1\%$, $p=0,000$), division into RCT and CCT did not reduce heterogeneity.
 - meta-analysis showed that donepezil could significantly improve the MMSE (SMD: 0.85, 95%CI: 0.40-1.31). Whether in the RCT subgroup or the CCT subgroup, we could observe this difference
 - GRADE: quality of evidence was low
- **ADAS-cog**
 - 5 articles evaluate the efficacy of donepezil; there was high heterogeneity among the studies ($I^2=98,8\%$, $p=0,000$), division into RCT and CCT did not reduce heterogeneity.
 - There was no statistically significant difference between the groups. There was no significant difference whether in the RCT subgroup or the CCT subgroup.
 - GRADE: quality of evidence was low
- **MoCA**
 - 4 articles evaluate the efficacy of donepezil; there was high heterogeneity among the studies ($I^2=96,0\%$, $p=0,000$), division into RCT and CCT did not reduce heterogeneity.
 - The meta-analysis showed that donepezil could significantly improve the MoCA score (SMD: 1.88, 95%CI: 0.32-3.45) of MCI patients.
 - GRADE: The quality of the evidence was low overall.

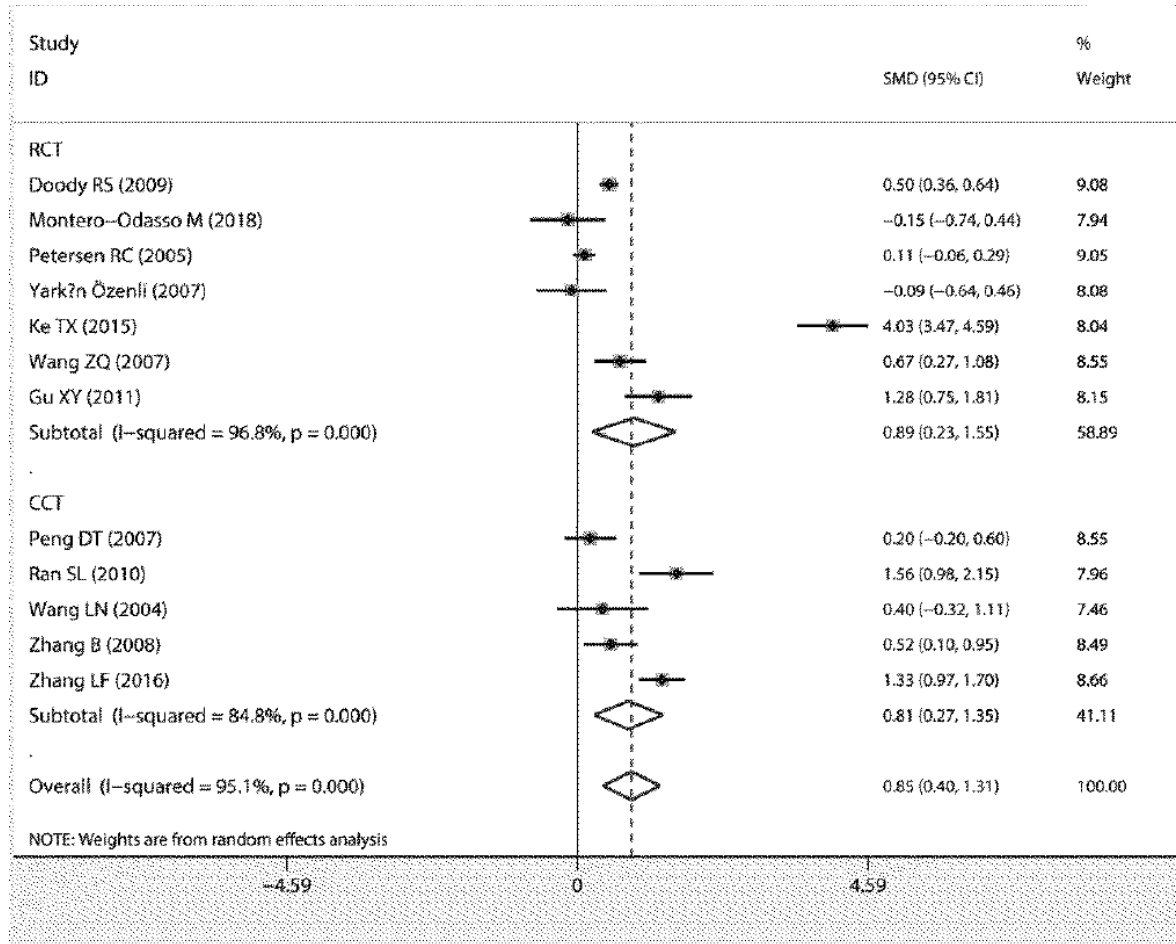


Fig. 2. Forest plot of MMSE.

• Safety

- In terms of safety, donepezil could significantly increase the risk of adverse reactions such as nausea, vomiting, diarrhea in patients with MCI.
- GRADE: The quality of the evidence was high

Table 3
Meta-analysis in Safety outcomes.

Outcome	Tevent (n)	Tsample (n)	Cevent (n)	Csample (n)	RR (95%CI)	Heterogeneity (P, I ²)	Quality of evidence	Publication bias	
								Begg's (P)	Egger's (P)
Total ADRs(n = 5) ^a	769	920	509	915	1.64(1.13, 2.38) ^b	P = 0.000, I ² = 96.5%	Moderate	0.086	0.243
Nausea/Vomiting(n = 5)	116	837	39	843	3.01(2.12, 4.27) ^b	P = 0.725, I ² = 0.0%	High	1.000	0.574
Diarrhea/loose stools(n = 5)	172	837	53	843	3.29(2.46, 4.40) ^b	P = 0.184, I ² = 35.6%	High	0.221	0.280
Musculoskeletal and connective tissue disorders (n = 5)	130	837	20	843	6.43(4.08, 10.14) ^b	P = 0.972, I ² = 0%	High	0.806	0.762
Insomnia/fatigue(n = 5)	85	837	35	843	2.45(1.68, 3.58) ^b	P = 0.324, I ² = 14.1%	High	0.462	0.491
Headache/dizziness(n = 3)	42	452	20	447	2.08(1.25, 3.46) ^b	P = 0.741, I ² = 0.0%	High	1.000	0.837
Abnormal dreams(n = 5)	83	837	22	843	3.81(2.41, 6.02) ^b	P = 0.410, I ² = 0.0%	High	0.221	0.246

Tevent: Number of events in test group; Tsample: Sample size of test group; Cevent: Number of events in control group; Csample: Sample size of control group.

^a This analysis did not include clinical studies where the number of adverse events in the experimental group > the sample size of the experimental group.

^b This symbol means that there is a significant difference between the experimental group and the control group.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Donepezil can improve the cognitive function of MCI patients to a certain extent. However, there is no trend of significantly delaying the progression of the disease, and it is easy to lead to the occurrence of adverse reactions.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2025 [1,2]

Demenzen; S3-Leitlinie, Living Guideline, Langfassung, Version 5.1

Zielsetzung/Fragestellung

Inhalt dieser evidenz- und konsensusbasierten Leitlinie sind Aussagen zu Diagnostik, Therapie und Prävention von Demenzerkrankungen. Die Leitlinie bezieht sich hierbei auf die Demenz und leichte kognitive Störung bei Alzheimer-Krankheit (Alzheimer-Demenz), die vaskuläre Demenz, die gemischte Demenz, die frontotemporale Demenz, die Demenz bei Parkinson-Krankheit und die Demenz mit Lewy-Körpern. Seltene Formen der Demenz bei anderen Erkrankungen des Gehirns und Demenzsyndrome bei z. B. internistischen Erkrankungen sind nicht Thema dieser Leitlinie. Die Leitlinie umfasst Aussagen zu Kernsymptomen der Demenz inklusive psychischer und Verhaltenssymptome. Sie umfasst keine Aussagen zu anderen Symptombereichen, die bei o. g. Erkrankungen relevant sein können (z. B. Behandlung der Bewegungsstörungen bei Parkinson-Krankheit, Behandlung und Prävention der zerebralen Ischämie bei der vaskulären Demenz). Hierzu wird auf die entsprechende jeweilige Leitlinie verwiesen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche am 17.10.2024
- Als zentrale Grundlage der Literaturrecherche diente die Datenbank der National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike Bethesda, MD 20894, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)

LoE

- Bewertung Evidenz nach GRADE
- Die Graduierung der Empfehlungsstärken der evidenzbasierten Empfehlungen erfolgte nach dem zweistufigen GRADE-Schema, wonach in „stark dafür“ (A) bzw. „stark dagegen“ (A), „schwach dafür“ (B) bzw. „schwach dagegen“ (B) eingeteilt werden kann

(siehe Tabelle 2). Bei der Leitlinienerstellung wurde entsprechend der GRADE-Empfehlung, dass Unsicherheiten im Hintergrundtext zu formulieren sind, auf den früheren Empfehlungsgrad 0 („kann“) verzichtet.

Bewertung Evidenz nach GRADE

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hoch	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderat	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Niedrig	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr niedrig	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Zweistufige Empfehlungsgraduierung nach GRADE

Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
Starke Empfehlung	Wir empfehlen/empfehlen nicht	↑↑ / ↓↓
Empfehlung	Wir schlagen vor/schlagen nicht vor	↑ / ↓

GoR

Tabelle 1: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

Was gibt es Neues?

Im Rahmen der Aktualisierung dieser Living-Guideline-Version 2025 wurde ergänzt:

- Aufnahme der Diagnosekriterien für LATE
- Eine neue Empfehlung zu blutbasierten Biomarkern für die Alzheimer-Krankheit
- Eine neue Empfehlung zur visuellen Bewertung der Hippocampus-Atrophie im MRT
- Eine neue Empfehlung zur [18F]-Tau-PET-Bildgebung
- Eine neue Empfehlung zum Einsatz von Musiktherapie zur antidementiven Behandlung
- Eine neue Empfehlung zur kognitiven Verhaltenstherapie bei Depression bei MCI
- Modifikationen der Empfehlungen 9, 59, 68, 99, 103, 114

- Die palliative Versorgung wurde als neues Kapitel integriert.

Empfehlungen

5.2 ANTIDEMENTIVE BEHANDLUNG

Der Begriff der antidementiven Therapie bezieht sich auf die Behandlung kognitiver Symptome sowie auf die Behandlung von Einschränkungen von Alltagsfunktionen. Unterschieden werden psychosoziale (nicht pharmakologische) Interventionen und pharmakologische Behandlung. Beides sollte im Regelfall gemeinsam angewendet werden.

5.2.1.1.1 Kognitives Training bei Demenz

54	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, kognitives Training mit Personen mit leichter und mittelschwerer Demenz zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (263) PMID: 30909318	
	91 % Konsens	

Hintergrundinformationen:

In einer Metaanalyse über 33 Studien zum kognitiven Training bei leichter bis mittelschwerer Demenz mit einer großen Variabilität in der Größe der Stichproben und der Länge der Behandlungen sowie oft potenzieller Verzerrungen durch unklare Zuordnung der Patient:innen zu den Gruppen und unklarer Verblindung zeigte sich ein moderater Effekt (SMD: 0,42; 95 % KI 0,23 bis 0,62; n = 1389) im Vergleich zu einer Kontrollbedingung auf die Kognition mit Hinweisen für überdauernde Effekte nach Beendigung der Intervention. Im Vergleich zu alternativen Interventionen zeigte sich kein sicherer Hinweis für Überlegenheit (263).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von kognitivem Training. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von den Betroffenen als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, zumeist geringe Studienqualität in Bezug auf Patient:innen-Allokation und Verblindung

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: moderat. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz kognitives Training wünschen. Im Einzelfall wird kognitives Training aversiv erlebt.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten und stationären Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

5.2.1.1.1.2 Kognitive Stimulation bei Demenz

55	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, kognitive Stimulation bei Personen mit leichter und mittelschwerer Demenz zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (264) PMID: 34292011 Weitere Hintergrundliteratur: (265) PMID: 35940038 (266) PMID: 31371930 (267) PMID: 29960104 (268) PMID: 29042888 (269) PMID: 35149325 (270) PMID: 35348260 (271) PMID: 34588315 (272) PMID: 29493789	
	88 % Konsens	

Hintergrundinformationen:

In einer Metaanalyse über 45 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 2.444 Menschen mit leichter und mittelschwerer Demenz zeigte kognitive Stimulation, typischerweise in Gruppen durchgeführt, teilweise inklusive Realitätsorientierung und Reminiszenz-Therapie über mindestens 4 Wochen, im Vergleich zu einer Kontrollbedingung eine moderate Effektstärke von $g = 0,49$ (95 % KI: 0,35–0,63) auf den primären Endpunkt globale Kognition jeweils am Ende der Behandlung. Die metaanalytische Effektgröße betrug bei aktiver Kontrolle $g = 0,41$ (95 % KI: 0,18–0,65) und bei passiver Kontrollbedingung $g = 0,51$ (95 % KI: 0,34–0,68). Es zeigte sich eine hohe Varianz der Effektstärken über alle Studien. Es zeigte sich kein signifikanter metaanalytischer Effekt bei Untersuchungen nach therapiefreiem Intervall (264). Weitere Metaanalysen zur kognitiven Stimulation kommen zu ähnlichen Ergebnissen (265) (268, 269, 271). Chen et al. betonen in einer Metaanalyse, dass kognitive Stimulation in Kombination mit antidementiver Pharmakotherapie wirksamer ist als antidementive Pharmakotherapie allein und dass eine langfristige kognitive Stimulationsintervention stärkere Effekte auf die Kognition zeigt als eine zeitlich begrenzte oder niederfrequente Erhaltungstherapie (266). In Metaanalysen speziell zur Reminiszenz-Therapie oder Realitätsorientierung bei Demenz wurden in einzelnen Studien kleine bis moderate positive Effekte auf die Kognition beschrieben. Es wurde auf die hohe Variabilität der Studienqualität und der Ergebnisse hingewiesen (267, 270, 272). Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für kognitive Stimulation siehe Tabelle 24 im Anhang.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von kognitiver Stimulation. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von den betroffenen Personen als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, nahezu keine größeren doppelblinden Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: moderat. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz kognitive Stimulation wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten und stationären Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

5.2.1.1.1.3 Selbstdurchgeführtes computerbasiertes kognitives Training bei Demenz

56	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↓ schwach dagegen (B)	Wir schlagen keine Anwendung von selbst durchgeführten, computerbasierten kognitiven Trainingsprogrammen für Menschen mit Demenz vor.	
Evidenz für: Kognition: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: (273) IQWiG-Bericht V20-03A	
	94 % Konsens	

Hintergrundinformationen:

Menschen mit Demenz und Angehörige stellen häufig die Frage, ob selbst durchgeführte, computerbasierte kognitive Trainings zur Verbesserung der Kognition empfohlen werden können. Die Leitliniengruppe hat das IQWiG mit der Recherche und Bewertung der Evidenz zu dieser Frage beauftragt. Anzumerken ist, dass die Entwicklung in dem Feld sehr dynamisch ist und die Formen des Trainings kontinuierlich weiterentwickelt werden.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben keinen sicheren Nutzen von der Anwendung selbst durchgeführter computerbasierter kognitiver Trainingsprogramme. Ein relevantes

Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Risiko für Bias: hoch, keine größeren doppelblinden Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: sehr gering

Dosis-Wirkungs-Beziehung: unklar

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass bei Menschen mit Demenz der Wunsch nach einem selbst durchgeführten computerbasierten kognitiven Training variabel ausgeprägt ist.

Ressourcen

Selbst durchführbares kognitives Training am Computer ist verfügbar.

5.2.1.1.1.4 Kognitive Verfahren bei leichter kognitiver Störung

57	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, kognitives Training oder kognitive Stimulation mit Personen mit leichter kognitiver Störung zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕○○	Literatur: (278) PMID: 30682429 Weitere Hintergrundliteratur: (279) PMID: 29282641	
	97 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen

Bei einer leichten kognitiven Störung wird oft die Frage nach der Effektivität eines kognitiven Trainings gestellt.

In einer Netzwerk-Metaanalyse zu den Effekten von kognitivem Training, kognitiver Stimulation und kognitiver Rehabilitation auf Kognition bei leichter kognitiver Störung zeigten Liang et al. einen

signifikanten Effekt für kognitives Training (mean difference (MD) = 0,70; 95 % KI: 0,11–1,30; n = 433 vs. 414) und für kognitive Stimulation (MD = 0,95; 95 % KI: 0,27– 1,70; n = 433 vs. 414). Für kognitive Rehabilitation zeigte sich kein signifikanter Effekt (n = 48 vs. 52). Subgruppenanalysen bestätigten die Effekte für das Gruppen- und Einzelsetting. Es besteht das Risiko für Bias in Bezug auf unzureichende Verblindung (278). In einer Metaanalyse beschreiben Sherman et al., dass Interventionen, die spezifisch auf Gedächtnisleistungen fokussieren, die größten Effekte auf Kognition bei Menschen mit leichter kognitiver Störung erreichen (279).

Die digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) NeuroNation Med hat eine vorläufige Zulassung des BfArM bis zum 12.05.2025 für ein selbst gesteuertes kognitives Training für die Indikation leichte kognitive Störung (F06.7) erhalten. Die Daten aussagekräftiger Wirksamkeitsstudien sind bisher nicht in einem Peer-Review-Journal erschienen. Eine Empfehlung kann erst nach Veröffentlichung dieser Daten formuliert werden. Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für kognitives Training und kognitive Stimulation siehe Tabelle 24 im Anhang.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit leichter kognitiver Störung haben einen potenziellen Nutzen von kognitiver Stimulation oder kognitivem Training. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, nahezu keine größeren doppelblinden Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit leichter kognitiver Störung kognitive Stimulation oder kognitives Training wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

5.2.1.1.2 Künstlerische Therapie: Musiktherapie bei Demenz

58	Empfehlung	Neu Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, mit Menschen mit Demenz aktive und rezeptive Musiktherapie zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (280) PMID: 36973733	
	96 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Musiktherapie kann rezeptiv in Form von Musikhören (z. B. persönlich präferierte Musik) oder aktiv, z.B. in Form von Singen oder dem Spielen von Instrumenten, durchgeführt werden. In einer systematischen Übersichtsarbeit über 8 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 689 Patient:innen wurden mit verschiedenen Ansätzen signifikante Effekte auf die globale Kognition oder Teilleistungen, z. B. Gedächtnisleistung, im Vergleich zu z. T. auch aktiven Kontrollbedingungen gezeigt. Aufgrund einer zu großen Heterogenität der Studien war eine Metaanalyse nicht möglich (280).

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für psychosoziale, nichtpharmakologische Interventionen siehe Tabelle 24 im Anhang.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von Musiktherapie für die Kognition und für darüber hinausgehende weitere Bereiche (z. B. psychische und Verhaltenssymptome). Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, wenige randomisierte kontrollierte Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet.

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden.

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit (fehlende graue Literatur)

Effektstärke: moderat

<i>Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich</i>
<i>Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering</i>
<u>Wertvorstellung und Präferenzen</u>
Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz Musiktherapie zur Verbesserung der Kognition positiv bewerten.
<u>Ressourcen</u>
Die Verfügbarkeit von Musiktherapeut:innen ist begrenzt.

5.2.1.1.3 Körperliche Aktivierung bei Demenz und leichter kognitiver Störung

59	Empfehlung	Modifiziert Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, dass Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz körperliches Training (Krafttraining und/oder aerobes Training (größter Effekt bei 150 Minuten pro Woche) zur Verbesserung der kognitiven Leistung erhalten.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕○○	Literatur: (281) PMID: 34004389 (282) PMID: 38824515 Weitere Hintergrundliteratur: (283) PMID: 36436448 (284) PMID: 35577539 (285) PMID: 34490652 (286) PMID: 36497772 (287) PMID: 36042589	
	100 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Körperliche Aktivität hat verschiedene positive Effekte bei Menschen mit Demenz und leichter kognitiver Störung. Zahlreiche Studien haben die Effekte auf Kognition untersucht. Körperliche Aktivierung in Studien ist im Regelfall angeleitete Aktivierung. In einer Netzwerk-Metaanalyse zu körperlichen Übungen (exercise intervention) über insgesamt 71 randomisierte kontrollierte klinische Studien mit insgesamt 5.606 Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung zeigten sich signifikant positive Effekte auf die globale Kognition (45 Studien) für Krafttraining (SMD: 1.05, 95 % KI: 0.56–1.54), aerobes Training (SMD: 0.67, 95 % KI: 0.32–1.01), Multikomponentenübungen (SMD: 0.60, 95 % KI: 0.28–0.92) und Mind-body-Übungen (z. B. Yoga) (SMD: 0.64, 95 % KI: 0.25–1.03). Signifikante Effekte auf spezifische kognitive Funktionen zeigten sich für die exekutiven Funktionen (28 Studien) für Krafttraining (SMD: 0.85, 95 % KI: 0.21–1.49) und für aerobes Training (SMD: 0.47, 95 % KI: 0.06–0.88). Für Gedächtnisfunktionen (27 Studien) zeigte nur Krafttraining einen signifikanten Effekt (0.32, 95 % KI: 0.01–0.63) (281). Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen weitere Metaanalysen zu körperlichem Training bei Demenz (284, 286) und bei leichter kognitiver Störung (283, 288). In einer weiteren Metaanalyse zeigte sich kein Moderatoreffekt verschiedener Demenzformen (284). In einer vergleichenden Metaanalyse wurden eine vergleichbare Effektgröße von körperlichen Aktivitätsinterventionen und die Behandlung mit dem Acetylcholinesterasehemmer bei Demenz beschrieben (285). In einer Netzwerk-Metaanalyse über 27 Studien mit 2.242 Patient:innen wurde der quantitative Zusammenhang von körperlicher Aktivität und Kognition bei Menschen mit Demenz untersucht. Es zeigte sich ein nicht linearer Zusammenhang zwischen der Trainingsdosis und der kognitiven Verbesserung. Die optimale Dosis für körperliche Betätigung liegt bei 650 METs/min/Woche (metabolic equivalents), was etwa 150 Minuten mäßig intensiver Bewegung pro Woche oder 75 Minuten intensiven Übungen pro Woche entspricht. Die verschiedenen Trainingsarten (aerobes Training, gemischtes Training, Widerstandstraining, Tai-Chi) waren unterschiedlich wirksam, wobei aerobes Training den größten Effekt auf die kognitiven Funktionen zeigte (282). Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für körperliches Training siehe Tabelle 24 im Anhang.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz haben einen potenziellen Nutzen von körperlicher Aktivierung für die Kognition und für darüber hinausgehende weitere Bereiche (z. B. körperliche Fitness). Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, wenige größere doppelblinde Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden.

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit (fehlende graue Literatur)

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz eine Verbesserung der Kognition wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

5.2.1.1.4 Verbesserung der Kognition bei Menschen mit leichter kognitiver Störung und Biomarker-Nachweis der Alzheimer-Krankheit durch nicht pharmakologische Verfahren

60	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
EK	Für Menschen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung mit zusätzlichem Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Krankheit können kognitives Training oder kognitive Stimulation und körperliches Training vorgeschlagen werden (analog zu Empfehlungen 54 und 55). Darüber hinausgehend kann keine weitere nicht pharmakologische Interventionen zur Behandlung empfohlen werden.	
	Weitere Hintergrundliteratur: (289) V20-03F	
	100 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Bei Personen, bei denen eine Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung mittels Biomarker diagnostiziert wurde, stellt sich häufig die Frage nach nicht pharmakologischen Ansätzen zur Behandlung der kognitiven Beeinträchtigung. Die Leitliniegruppe hat das IQWiG beauftragt, die Recherche und die Bewertung der Evidenz für diese Fragestellung durchzuführen.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es gibt unsichere Hinweise für einen Effekt von körperlichem Training oder einer multimodalen Intervention im Vergleich zu einer Kontrollbedingung auf die Kognition bei Menschen mit einer leichten kognitiven Störung und Biomarker-Nachweis für eine Alzheimer-Krankheit. Ein Schaden ist durch die genannten Interventionen nicht zu erwarten.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Risiko für Bias: hoch

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering, kleine Stichproben

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: klein bis mittelgradig

Dosis-Wirkungs-Beziehung: unklar

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass bei Menschen mit einer leichten kognitiven Störung und Biomarker-Nachweis für eine Alzheimer-Krankheit der Wunsch nach einer wirksamen nicht pharmakologischen Intervention zur Verbesserung der Kognition vorhanden ist.

Ressourcen

Nicht pharmakologische Interventionen sind grundsätzlich verfügbar. Die tatsächliche Verfügbarkeit ist häufig aber limitiert.

5.2.1.2 Psychosoziale, nicht pharmakologische Behandlung zur Verbesserung der Alltagsfunktionen

61	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, dass Menschen mit Demenz körperliches Training (Krafttraining und/oder aerobes Training) zur Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens angeboten wird.	
Evidenz für: Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (288) PMID: 35162238 Weitere Hintergrundliteratur: (291) PMID: 35171074	
	83 % Konsens	

Hintergrundinformationen:

Neben der Kognition ist die Alltagsfunktionsfähigkeit bei der Demenz eingeschränkt. Im Folgenden werden psychosoziale bzw. nicht pharmakologische Verfahren zur Behandlung der Alltagsfunktionalität in Bezug auf die vorliegende Evidenz dargestellt. In einer Metaanalyse über 9 Studien (n = 449) mit Menschen mit Demenz verschiedener Schweregrade zeigte sich ein positiver Effekt von körperlicher Aktivität im Vergleich zu Kontrollbedingungen auf die Fähigkeiten zur Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens, gemessen auf verschiedenen Skalen (SMD: 0.56, 95 % KI: 0.32–0.79) (288). In einem systematischen Review über 13 randomisierte klinische Studien mit insgesamt n = 811 Menschen mit Alzheimer-Demenz wird bei geringer Qualität der Evidenz ein Effekt von körperlichen Übungen, auch im häuslichen Umfeld unter Einbezug der versorgenden Angehörigen, auf die Fähigkeit zur Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens beschrieben. Die Übungen umfassten sowohl aerobische Übungen als auch Kraftübungen und Übungen zu Balance und Flexibilität (291).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von körperlicher Aktivierung für die Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens und für darüber hinausgehende weitere Bereiche (z. B. körperliche Fitness). Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz



Niedrig

Risiko für Bias: hoch, wenige größere doppelblinde Studien

Direktheit: indirekt. Es werden validierte Skalen zur Messung der Durchführung Alltagsaktivitäten verwendet, die auf Beobachtungen von Angehörigen basieren.

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden Skalen verwendet, die auf Beobachtung durch Angehörige basieren

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz körperliche Aktivierung wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel. Angeleitetes Training ist in der Verfügbarkeit limitiert. Lokale Sportangebote sollten bezüglich der Möglichkeit der Teilnahme von Menschen mit Demenz geprüft werden.

5.2.2 Antidementive Pharmakotherapie

5.2.2.1 Antidementive Alzheimer-Demenz

62	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz einzusetzen.	
Evidenz für: Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: (292) Abschlussbericht Weitere Hintergrundliteratur: (293) S3-Leitlinie Demenzen (117) (294) PMID: 36096687	
	91 % Konsens	

62.1	Sondervotum der DEGAM	Stand 2023
	Wir schlagen vor, Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz einzusetzen. Wir schlagen zudem vor, bei Einleitung einer Therapie mit Antidementiva Betroffene und/oder ihre Angehörigen über die Notwendigkeit der Therapiekontrolle und gegebenenfalls über die Notwendigkeit des Absetzens zu informieren. Begründung: Die DEGAM spricht sich für einen schwächeren Empfehlungsgrad aus, da der Nutzen nur marginal ist bei durchaus relevanten unerwünschten Wirkungen. Literatur: (295, 296)	

Hintergrundinformationen:

Die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind in Deutschland zugelassen zur Therapie der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz (s. Tabelle 18). Es handelt sich um symptomatische Therapien. Sie sind wirksam hinsichtlich Besserung kognitiver Funktionen (Donepezil: Cohen's d: -0.51 (0.60, -0.42), Galantamin: Cohen's d: -0.51 (-0.59, -0.43), Rivastigmin: Cohen's d: -0.42 (-0.65, -0.19) und der Verrichtung von Alltagsaktivitäten (Donepezil: Cohen's d: -0.44 (-0.66, -0.21); Galantamin: Cohen's d: -0.18 (-0.26, -0.10), Cohen's d: Rivastigmin: -0.27 (-0.37, -0.16) (IQWiG-Bericht. Jahr: 2007, Nr. 17 (292)). Die Auswahl des Acetylcholinesterasehemmers sollte sich primär am Neben- und Wechselwirkungsprofil orientieren, da keine Hinweise für klinisch relevante Unterschiede in der Wirksamkeit der verfügbaren Substanzen vorliegen. Es sollte immer die höchste zugelassene Dosis angestrebt werden. Die Nebenwirkungen treten dosisabhängig auf und sind im Regelfall transient. Persistierende Nebenwirkungen, z. B. in Form von Übelkeit, Diarrhoe, Urininkontinenz, Schlafstörungen oder erhöhter Reizbarkeit, können im Einzelfall zu einer Beendigung der Therapie führen, wobei eine Dosisreduktion die Verträglichkeit erhöhen kann. Bei der Pflasterapplikation von Rivastigmin können

Hautreaktionen auftreten, die auch zu einer Beendigung der Therapie führen können. Ein Wechsel des Präparats bei Nebenwirkungen innerhalb der Substanzklasse ist sinnvoll, da eine unterschiedliche Nebenwirkungssensitivität bei den einzelnen Präparaten bei einer Person beobachtet wird. Für die vollständige Darstellung der Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Acetylcholinesterasehemmer wird auf die Fachinformation verwiesen.

Eine Metaanalyse über 24 Studien (12 RCTs, 12 Kohortenstudien, mittlere Nachbeobachtungszeit 6–120 Monate) mit insgesamt 79.153 Patient:innen mit Alzheimer-Krankheit (13 Studien), Parkinson-Krankheit (1 Studie), vaskulärer (1 Studie) oder anderen Demenzdiagnosen (9 Studien) zeigte eine gepoolte Gesamtmortalität von 15,1 pro 100 Personenjahre. Die Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern war mit einer niedrigeren Gesamtmortalität verbunden (RR: 0,74, 95 % KI 0,66–0,84; bereinigte HR 0,77, 95 % KI 0,70–0,84). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Untergruppen nach Demenzdiagnose, Alter, individuellem Medikament oder Schweregrad der Demenz. Für die Bewertung der kardiovaskulär bedingten Mortalität standen weniger Studien zur Verfügung (3 RCTs, 2 Kohorten, 9.182 Patient:innen), so dass die Aussagen weniger robust sind, aber auch hier war das Risiko niedriger (RR: 0,61, 95 % KI 0,40–0,93, bereinigte HR 0,47, 95 % KI 0,32–0,68) (294).

Tabelle 18: Zugelassene Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz

Wirkstoff	Initial-dosis (pro Tag)	Steigerung	Minimal wirksame Dosis (pro Tag)	Maximal-dosis (pro Tag)	Anmerkung	Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikation, Kontrolluntersuchungen
Donepezil	5 mg	nach 4 Wochen um 5 mg	5 mg	10 mg	auch als Schmelztablette erhältlich	s. Fachinformation
Galantamin	8 mg	nach je 4 Wochen um 8 mg	16 mg	24 mg	auch als Tropfen (2 × tgl.) erhältlich	s. Fachinformation
Rivastigmin	2 × 1,5 mg	nach je 2 Wochen um 2 × 1,5 mg	2 × 3 mg oder 9,5 mg transcutan	2 × 6 mg oder 13,3 mg transcutan	auch als Pflaster (4,6 mg/d, nach 4 Wochen 9,5 mg/d) oder Tropfen (2 × tgl.) erhältlich nach 6 Monaten Therapie mit 9,5 mg/d (Pflaster) und Verschlechterung Aufdosierung auf 13,3 mg/d	s. Fachinformation

Hintergrundinformationen:

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein symptomatischer Nutzen in den Bereichen Kognition und Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsaktivitäten von kleiner bis moderater Effektgröße durch die Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmern bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz. Nebenwirkungen sind typischerweise dosisabhängig und transient. Persistierenden Nebenwirkung, z. B. in Form von Übelkeit, Diarrhoe, Urininkontinenz, Schlafstörungen oder erhöhter Reizbarkeit, können im Einzelfall zu einer Beendigung der Therapie führen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu den Acetylcholinesteraseinhibitoren wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer-

Pathologie. Es ist davon auszugehen, dass auch Menschen mit Mischdemenzen und Nicht-Alzheimer-Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20%).

Konsistenz der Ergebnisse: konsistent über die Studien hinweg

Präzision: hoch

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: schwach bis moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: vorhanden

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Therapie mit Acetylcholinesterasehemmer wünschen. Im Fall von Nebenwirkungen kann sich diese Einschätzung ändern und eine Behandlung kann nicht mehr gewünscht sein.

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

63	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ⊕⊕ stark dagegen (A)	Wir empfehlen, Memantin aufgrund fehlender Evidenz für Wirksamkeit bei der leichten Alzheimer-Demenz nicht einzusetzen.	
Evidenz für: Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: (297) PMID: 30891742	
	100 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Der N-methyl-d-aspartate (NMDA)-Rezeptor-Antagonist Memantin ist in Deutschland zugelassen zur Therapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz. Es handelt sich um eine symptomatische Therapie. Memantin ist für die Behandlung der leichten Alzheimer-Demenz in Deutschland nicht zugelassen.

In einer Metaanalyse zu Memantin bei leichter Alzheimer-Demenz mit 600 Patient:innen aus 4 Studien zeigte sich kein signifikanter Effekt für Kognition (0.21 ADAS-Cog Punkte (95 % KI – 0.95 bis 1.38) oder Aktivitäten des täglichen Lebens (–0.07 ADL 23 Punkte (95 % KI –1.80 bis 1.66) im Vergleich zu Placebo (297). Die Verträglichkeit von Memantin ist im Regelfall sehr gut. Bei Niereninsuffizienz muss eine Dosisanpassung erfolgen. Für die vollständige Darstellung der Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Memantin wird auf die Fachinformation verwiesen.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Memantin hat keinen Effekt auf Kognition oder Alltagsfunktionen bei der leichten Alzheimer-Demenz. Die Verträglichkeit von Memantin ist gut. Das Schadensrisiko ist sehr gering

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu Memantin wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer-Pathologie. Es ist davon auszugehen, dass auch Menschen mit Mischdemenzen und Nicht-Alzheimer-Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20 %).

Konsistenz der Ergebnisse: konsistent über die Studien hinweg

Präzision: hoch

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: kein Effekt

Dosis-Wirkungs-Beziehung: kein Effekt

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Therapie ohne Wirksamkeitsnachweis nicht wünschen.

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

8 PRÄVENTION VON DEMENZ UND LEICHTER KOGNITIVER STÖRUNG

114	Empfehlung	Modifiziert Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, eine arterielle Hypertonie* auch mit dem Ziel einer Senkung des Risikos für eine kognitive Verschlechterung zu behandeln.	
Evidenz für: Risikoreduktion für inzidente Demenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: (410) PMID: 34028812	
	100 % (starker) Konsens	

*Zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie wird auf die „NVL Hypertonie“ (Stand 2023) (411) verwiesen.

Hintergrundinformationen:

Ein systematischer Review und Metaanalyse der Cochrane Library umfasste 12 RCTs (8 Placebo-kontrollierte Studien, n = 30.412) mit einer Interventionsdauer von mindestens 12 Monaten und kam zu dem Schluss, dass die blutdrucksenkende Medikation eine Wirksamkeit auf den Parameter kognitive Verschlechterung (gemessen mit dem MMST; 5 Studien; mittlerer Unterschied 0,20, 95 % KI: 0,10–0,29) hat. Ein signifikanter Unterschied in der Demenzzinzidenz zeigte sich nicht (4 Studien; OR 0,89, 95 % KI: 0,72–1,09; n = 236/7.767; vs. n = 259/7.660) (410).

Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Die Behandlung einer Hypertonie und die Kontrolle der Risikofaktoren für eine Demenz haben wahrscheinlich neben einem möglichen Effekt auf das individuelle Demenzrisiko auch andere gesundheitsbezogene protektive Effekte. Mögliche Risiken sind von den spezifischen Maßnahmen abhängig, die zur Behandlung einer Hypertonie oder zur Reduktion anderer Risikofaktoren angewendet werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Hypertoniebehandlung)

Moderat

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: Der Übergang zu einer Demenz wurde in den Studien zur Hypertonie nur als sekundärer oder explorativer Endpunkt mitgeführt

Konsistenz der Ergebnisse: moderate Konsistenz über die Studien hinweg

Präzision: gut, große Patient:innenzahl aus RCTs mit im Mittelwert 4,6 Jahren Behandlungszeit

Publikations-Bias: unwahrscheinlich

Effektstärke: kleiner Effekt

Dosis-Wirkungs-Beziehung: nicht gezeigt
Einfluss von Confoundern: Komorbiditäten

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen Maßnahmen zur Demenzprävention wünschen, insbesondere, wenn sie zusätzliche gesundheitliche Effekte haben und keine oder nur sehr geringe Nebenwirkungen oder andere Belastungen haben.

Ressourcen

Maßnahmen, inklusive Medikamente, zur Behandlung der Hypertonie sind in Deutschland verfügbar.

115	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
EK	Wir empfehlen, potenziell modifizierbare Risikofaktoren für eine Demenz bei der Beratung zur Demenzprävention zu berücksichtigen.	
Evidenz für: Reduktion inzidenter Demenz, Risikofaktoren für Demenzentwicklung: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Hintergrundliteratur: (412) PMID: 32690803 (413) PMID: 39096926	
	100 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Die Frage nach Prävention von kognitiver Verschlechterung und Demenz wird zunehmend durch einzelne Personen und auch durch Akteur:innen im Gesundheitssystem gestellt.

Eine umfassende Metaanalyse zur Prävention der Alzheimer-Demenz über 153 randomisierte klinische Studien und 243 Beobachtungsstudien zu 104 verschiedenen Risikofaktoren zeigte für kein Medikament oder Nahrungssupplement oder andere Substanzen oder nicht

pharmakologische Interventionen Evidenz für Wirksamkeit in Bezug auf eine Reduktion inzidenter Demenz, basierend auf prospektiven randomisierten klinischen Studien (412). Ein Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass die RCTs zu kurze Zeiträume umfassen, um Effekte von Prävention durch Risikofaktorreduktion abzudecken.

Die Metaanalyse gibt darüber hinaus eine Negativempfehlung zur Hormonersatztherapie und zur Gabe von Acetylcholinesterasehemmern mit dem Ziel einer Demenzprävention (412).

Basierend auf allen eingeschlossenen Studien (n = 396), inklusive Beobachtungsstudien, beschreibt die Arbeit von Yu et al., 2020 (412), folgende 19 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz als bedeutsam im Kontext von Demenzprävention:

Hohe Evidenz: niedrige Bildung, geringe kognitive Aktivität, hoher Body-Mass-Index im höheren Alter, Hyperhomocysteinämie, Depression, Stress, Diabetes, Kopfverletzungen, Hypertonie im mittleren Alter und orthostatische Hypotension; geringere Evidenz:

Übergewicht im mittleren Alter, Gewichtsverlust im höheren Alter, geringe körperliche Aktivität, Rauchen, nicht erholsamer

Schlaf, Vorhofflimmern und Vitamin C (412).

In der Übersichtsarbeit der Lancet Commission werden folgende 14 potenziell modifizierbare Risikofaktoren genannt (413): niedrige Bildung, Hörstörungen, hohes

LDL-Cholesteroll, Depression, traumatische Kopfverletzungen, Bewegungsmangel, Diabetes, Rauchen, Hypertonie, Übergewicht, > 168 g Alkohol pro Woche, soziale Isolation, Luftverschmutzung, Sehstörungen.

Basierend auf der epidemiologischen Evidenz, wird eine Beratung zu und eine Behandlung von den o. g. Risikofaktoren empfohlen.

Monash University, 2023 [3].

National Health and Medical Research Council (NHMRC)

Clinical practice guidelines for the appropriate use of psychotropic medications in people living with dementia and in residential aged care

Zielsetzung/Fragestellung

The scope of the Guideline was determined through evidence review, group consensus with a multidisciplinary team of experts and individuals with lived experience and stakeholder consultation. The Guideline relates to appropriate medication use and does not seek to provide guidance in relation to the overall management of changed behaviours. Medications are not considered the first line strategy for managing changed behaviours and this Guideline should be read in conjunction with other evidence-based resources related to non-pharmacological strategies.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Guideline recommendations are based on a series of systematic searches of evidence published up until April 2021.
- The Guideline will be updated within five years or when new evidence becomes available.
- The Guideline has been developed on the MAGICapp platform that facilitates more frequent updates if required.

LoE/ GoR

- Recommendations and Good Practice Statements
- The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach has been used to develop this Guideline [299][300][301][302][303][304]. The development of the Guideline was supported by a GRADE methodological expert.
- All of the recommendations in this Guideline are conditional recommendations.
- A conditional recommendation does not imply a lack of sufficient evidence to support action or that the Guideline Development Group was uncertain regarding the right recommendation [316].
- A conditional recommendation implies:
 - Most informed people would choose the recommended course of action, but an appreciable number of people may not.

- Clinicians and other healthcare providers need to devote more time to the process of shared decision-making by which they ensure that the informed choice reflects individual values and preferences.
- Conditional recommendations imply variability and that shared decision-making is necessary when implementing a conditional recommendation.
- Conditional Recommendation For: A conditional recommendation is given when it is considered that the benefits of the intervention are greater than the disadvantages, or the available evidence cannot rule out a significant benefit of the intervention while assessing that the adverse effects are few or absent. This recommendation is also used when individual preferences are likely to vary.
- Conditional Recommendation Against: A conditional recommendation is given against the intervention when it is judged that the disadvantages of the intervention are greater than the benefits, but where this is not substantiated by strong evidence. This recommendation is also used where there is strong evidence of both beneficial and harmful effects, but where the balance between these harmful effects is difficult to determine. Likewise, this recommendation is also used when individual preferences are likely to vary.

Sonstige methodische Hinweise

/

Empfehlungen

Antipsychotics

What recommendations and principles should be followed if an antipsychotic is being considered?

Conditional Recommendation 1

- For people living with dementia and changed behaviours, the Guideline Development Group recommends against the use of first-generation antipsychotics as the risk of harms outweigh the potential benefits.

Conditional Recommendation 2

- For people living with dementia and changed behaviours, the Guideline Development Group recommends against the routine use of second-generation antipsychotics as the risk of harms outweigh the potential benefits.

Conditional Recommendation 3

- For people living with dementia who have distressing psychotic symptoms and/or aggression/agitation that represents a direct threat to themselves or others, short-term use of risperidone may be considered. The prescriber should conduct an individual harm-benefit analysis. The specific target symptoms should be documented in the medical record, behaviour support plan and nursing progress notes as applicable. Antipsychotics do not benefit symptoms such as calling out, wandering or disinhibition.

Good Practice Statement 15

- The individual harm-benefit analysis should be conducted by the prescriber prior to initiating an antipsychotic. Analysis should include consideration of the person living with dementia's risk of cardiovascular events, stroke, falls and drowsiness. Current medications should be reviewed to assess possible drug-drug and drug-disease interactions.

Good Practice Statement 16

- Where possible, antipsychotics should be avoided in people living with dementia with Lewy bodies and changed behaviours due to the risk of severe untoward reactions, particularly extrapyramidal side effects. An acetylcholinesterase inhibitor may be considered as an alternative to antipsychotic treatment in people living with dementia with Lewy bodies and changed behaviours. If an antipsychotic is to be used, select a second-generation antipsychotic with lower propensity to cause extrapyramidal side effects such as quetiapine. A low dose should be used, with close monitoring for adverse events.

Good Practice Statement 17

- The decision to prescribe, dispense and administer an antipsychotic to a person living with dementia for the first time should be discussed with at least one other healthcare professional (for example, geriatrician, psychiatrist, general practitioner, nurse practitioner, registered nurse, allied health professional or pharmacist) involved in the direct care of the person living with dementia. The prescriber, supply pharmacist and nurse should document this discussion in the medical record, dispensing history and nursing progress notes respectively.

What principles should be followed if an antipsychotic is being initiated for a person living with dementia?

Good Practice Statement 18

- If a decision is made to initiate an antipsychotic for changed behaviours, the initial dose should be low and only be titrated upwards if necessary. Treatment effectiveness and dose should be reviewed every one to two weeks. The date of next review should be planned and discussed with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker, nurse and aged care staff. The date for next review should be documented in the medical record, behaviour support plan and nursing progress notes where applicable.

Good Practice Statement 19

- Total initial antipsychotic treatment duration for changed behaviours should not exceed 12 weeks. The planned treatment end date should be recorded in the medical record, behaviour support plan, pharmacy dispensing history and nursing progress notes. Exceptions for continuation beyond 12 weeks include a period of dose tapering as part of planned treatment reduction or discontinuation. Continuation beyond 12 weeks should not occur without either:
 - review by a psychiatrist or geriatrician;
 - a formal documented discussion between the prescriber and a psychiatrist or geriatrician in which both practitioners agree; or
 - a documented clinical review involving the prescriber and at least one other medical practitioner in which both practitioners agree.

Good Practice Statement 20

- All residents of aged care facilities who use antipsychotics for changed behaviours should have an adverse event monitoring protocol. The protocol should outline the specific roles and responsibilities of different health and care professionals in monitoring for specific adverse events. The protocol should outline the health or care professional involved in monitoring for adverse events such as falls, drowsiness, anticholinergic effects (e.g. urinary retention, constipation, dry mouth, worsened

cognitive function), cardiometabolic effects, extrapyramidal side effects, sedation, orthostatic hypotension and for high risk residents monitor for QT-interval prolongation. The protocol should outline when the monitoring will take place. The protocol should include confirmation that prescribers, pharmacists, nurses, allied health and aged care staff have been trained in signs and symptoms of antipsychotic adverse events, and what steps are to be taken if a serious adverse event occurs. The protocol should be available to people living with dementia and/or their substitute decision-maker, prescribers, supply and other pharmacists, nurses and aged care staff as applicable.

Discontinuation of Antipsychotics

What recommendations and principles should be followed if an antipsychotic is being discontinued for a person living with dementia?

Conditional Recommendation 4

- For people living with dementia using antipsychotics for changed behaviours, review the harms and benefits of continuation in consultation with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker and discuss the option of discontinuation.

Good Practice Statement 21

- Treatment discontinuation should be attempted no later than 12 weeks after treatment initiation if there is no documented sustained improvement in psychotic symptoms or aggression/agitation, or if these symptoms appear stable. Other triggers for discontinuation include adverse events or an inappropriate indication.

Good Practice Statement 22

- For people living with psychiatric comorbidities (e.g. schizophrenia, bipolar disorder) who develop dementia, antipsychotic maintenance treatment may be continued according to the person's treatment plan that has been developed in consultation with a psychiatrist. Regular review of the harms and benefits should be undertaken by, or in consultation with, a psychiatrist.

Good Practice Statement 23

- Antipsychotic discontinuation should be undertaken slowly using a tapering plan (see GPS 12) individualised to the person living with dementia to reduce the risk of discontinuation symptoms. The Guideline Development Group recommends commencing tapering by reducing the dose by 25 to 50% every one to two weeks until the lowest practical dose is reached, then after one to two weeks, stop the antipsychotic. Antipsychotic tapering should occur more slowly for people who experienced severe distressing psychosis and aggression/agitation, who are using higher doses, or who may have been prescribed antipsychotics for period greater than 12 weeks. Regular monitoring should occur for discontinuation symptoms or reoccurrence of symptoms.

Good Practice Statement 24

- Any recurrence of distressing psychotic symptoms or aggression/agitation following antipsychotic discontinuation should be quantified and qualified, documented in the medical record, behaviour support plan and nursing progress notes. If treatment of these recurrent symptoms is not possible with adequate non-pharmacological strategies, restarting of the antipsychotic or trialling a different medication may be considered. If there is not a significant reduction in symptoms advice should be sought from a psychiatrist, geriatrician, outreach team or behavioural management advisory service.

Benzodiazepines

What recommendations and principles should be followed if a benzodiazepine is being considered?

Conditional Recommendation 5

- For people living with dementia and sleep disturbances, the Guideline Development Group recommends against routine use of benzodiazepines. Special considerations may apply to benzodiazepine use for conditions including but not limited to significant alcohol withdrawal, acute seizures or end-of-life care in the last days of life.

Good Practice Statement 25

- Prior to prescribing a benzodiazepine, an individual harm-benefit analysis should be performed and include consideration of sedative load, risk of central nervous system depression, respiratory conditions, depression, excess sedation and falling.

What principles should be followed if a benzodiazepine is being initiated for a person living with dementia?

Good Practice Statement 26

- Benzodiazepine prescribing for sleep disturbance should only occur after possible underlying causes of sleep disturbance have been investigated and an adequate trial of non-pharmacological strategies alone has been unsuccessful. Treatment duration should not exceed two weeks. The prescriber, supply pharmacist and nurse should document the treatment end date in the medical record, dispensing history and nursing progress notes, respectively.

Good Practice Statement 27

- If a decision is made to prescribe a benzodiazepine for sleep disturbance, a benzodiazepine with a short half-life and no active metabolites (e.g. oxazepam) is preferred.

Good Practice Statement 28

- All residents of aged care facilities who use a benzodiazepine for sleep disturbance should have an adverse event monitoring protocol. The protocol should outline the specific roles and responsibilities of different health and care professionals in monitoring for specific adverse events. The protocol should outline the health or care professional involved in monitoring for adverse events such as excess sedation, daytime drowsiness, central nervous system depression, respiratory depression, cognition, falls, drug interactions and dependence, and when this monitoring will take place. The protocol should include confirmation that prescribers, pharmacists, nurses, allied health and aged care staff have been trained in signs and symptoms of benzodiazepine adverse events, and what steps are to be taken if a serious adverse event occurs. The protocol should be available to people living with dementia and/or their substitute decision-maker, prescribers, supply and other pharmacists, nurses and aged care staff as applicable.

Discontinuation of Benzodiazepines

What recommendation and principles should be followed if a benzodiazepine is being discontinued for a person living with dementia?

Conditional Recommendation 6

- For people living with dementia who have used a benzodiazepine on a long-term basis for sleep disturbance, the Guideline Development Group recommends a review of the

harms and benefits of continuation, in consultation with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker, and to discuss the option of discontinuation. For those recently initiated on a benzodiazepine for sleep disturbance, discontinuation should be considered after a maximum of two weeks.

Good Practice Statement 29

- Benzodiazepine discontinuation should be undertaken slowly using a tapering plan (see GPS 12) that is individualised to the person living with dementia to reduce the risk of discontinuation symptoms. People should be reassured that most discontinuation symptoms are mild and last for a few days up to a month. For people using benzodiazepines at night for sleep disturbance, tapering could commence by reducing the dose by 25 to 50% every one to two weeks until the lowest practical dose is reached, then after one to two weeks, stop the benzodiazepine. In long-term benzodiazepine users or people with other risk factors for reoccurrence of symptoms, the Guideline Development Group recommends a longer tapering schedule may be needed to avoid discontinuation symptoms and prevent reoccurrence of symptoms. Tapering should be performed slowly and individualised to the person living with dementia with regular monitoring (every one to two weeks) and dose adjustments made if required to help reduce discontinuation symptoms.

Good Practice Statement 30

- Recurrence of sleep disturbance following benzodiazepine discontinuation should be identified, quantified, and documented in the resident's notes. If treatment of these recurrent symptoms is not possible with adequate non-pharmacological strategies, discuss with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker about the possibility of restarting or maintaining the current dose for one to two weeks, then continue to taper.

Antidepressants

What recommendations and principles should be followed if an antidepressant is being considered?

Conditional Recommendation 7

- For people living with dementia and agitation, the Guideline Development Group recommends against routine use of antidepressants for the treatment of agitation, on the basis of evidence of adverse events and limited effectiveness. If a person living with dementia is experiencing agitation and has not responded to adequate non-pharmacological strategies and a medication is considered, a trial of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) may be safer than antipsychotics depending on the individual's harm-benefit profile. Citalopram has the strongest evidence for agitation in people living with dementia.

Conditional Recommendation 8

- For people living with dementia who develop clinically significant depressive symptoms, the Guideline Development Group recommends assessment by a psychiatrist, geriatrician and/or older person's mental health team as early as possible.

Conditional Recommendation 9

- For people living with dementia who newly develop depressive symptoms or mild-to-moderate major depressive disorder, the Guideline Development Group recommends against routine initiation of antidepressants.

- For people living with dementia who develop moderate major depressive disorder AND who have previously responded to an antidepressant, consider prescribing an antidepressant when an adequate trial of non-pharmacological strategies alone has been unsuccessful.
- For people living with dementia who develop severe major depressive disorder or depressive disorder with suicidal ideation and/or risk of self-harm, consider prescribing an antidepressant alongside non-pharmacological strategies. Assessment by a psychiatrist is recommended for people living with dementia who develop severe major depressive disorder or depressive disorder with suicidal ideation and/or risk of self-harm.

Conditional Recommendation 10

- For people living with dementia, the Guideline Development Group recommends against the routine use of antidepressants for sleep disturbance on the basis of lack of available evidence of efficacy and indirect evidence of harm.

What principles should be followed if an antidepressant is being initiated for a person living with dementia?

Good Practice Statement 31

- If an antidepressant is indicated for a person living with dementia and major depressive disorder, selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) generally have the most favourable safety profile in older people, however, are also associated with adverse events such as sleep disturbance, falls, bleeding risk and hyponatremia (see GPS 36).

Good Practice Statement 32

- When initiating an antidepressant, the need for adherence, time to onset of action, possible adverse events, and risk of discontinuation symptoms should be explained to the person living with dementia and/or their substitute decision-maker. Good Practice Statement 33
- For people living with dementia, avoid antidepressants with strong anticholinergic properties (e.g. tricyclic antidepressants) where possible due to the risk of adverse events including cognitive impairment.

Good Practice Statement 34

- Concurrent use of multiple antidepressants is not advised for people living with dementia and may increase the risk of harm (see GPS 36).

Good Practice Statement 35

- Within two to four weeks of antidepressant initiation, review effectiveness and adverse events with a view to optimise dose. Full antidepressant effectiveness should be apparent in four to six weeks. Treatment duration should be specific to the person living with dementia. If the person fully responds within four to six weeks, continue at the same dose for 6 months and then review harms and benefits for consideration to discontinue.

Good Practice Statement 36

- All residents of aged care facilities who use an antidepressant should have an adverse event monitoring protocol. The protocol should outline the specific roles and responsibilities of different health and care professionals in monitoring for specific adverse events. The protocol should outline the health or care professional involved in

monitoring for specific adverse events such as falls, central nervous system adverse events (e.g. insomnia, fatigue, agitation), anticholinergic effects, hyponatraemia, bleeding risk, diarrhoea, nausea, serotonin toxicity and drug interactions and for high risk residents monitor for QT-interval prolongation. The protocol should outline when the monitoring will take place. The protocol should include confirmation that prescribers, pharmacists, nurses, allied health and aged care staff have been trained in signs and symptoms of antidepressant adverse events, and what steps are to be taken if a serious adverse event occurs. The protocol should be available to people living with dementia and/or their substitute decision-maker, prescribers, pharmacists, nurses and aged care staff as applicable.

Discontinuation of Antidepressants

What recommendations and principles should be followed if an antidepressant is being discontinued for a person living with dementia?

Conditional Recommendation 11

- For people living with dementia using an antidepressant for mild-to-moderate major depressive disorder, the Guideline Development Group recommends a regular review of the harms and benefits of continuation, in consultation with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker, and to discuss the option of discontinuation.
- For people living with dementia with a first-time episode of severe major depressive disorder who respond to treatment, the antidepressant should be continued for six months after symptoms have resolved then a trial of discontinuation should be considered.
- For people living with dementia who develop severe major depressive disorder, who have had a history of one or more episode/s of severe major depressive disorder or a depressive disorder with suicidal ideation and/or risk of self-harm, consider continuing treatment and reviewing regularly for harms. This review should be undertaken by, or in consultation with, a psychiatrist, geriatrician and/or older person's mental health team.

Conditional Recommendation 12

- For people living with dementia using an antidepressant for agitation, without evidence of concomitant major depressive disorder or another appropriate indication, the Guideline Development Group recommends that discontinuation be considered.

Good Practice Statement 37

- Antidepressant discontinuation should be undertaken slowly using a tapering plan (see GPS 12) that is individualised to the person living with dementia to reduce the risk of discontinuation symptoms. Commence tapering by reducing the dose by 25% every week to month with regular monitoring (every one to two weeks) and dose adjustment if required to help reduce discontinuation symptoms. Longer tapering schedules may be needed for long-term antidepressant users. When discontinuing an antidepressant, clinicians should perform appropriate assessment to recognise and discriminate between reoccurrence of symptoms and discontinuation symptoms (e.g. insomnia, irritability, sweating). Discontinuation symptoms can last up to six to eight weeks in long-term antidepressant users.

PRN Use

What recommendation and principles should be followed for PRN prescribing, dispensing and administration of antipsychotics or benzodiazepines?

Conditional Recommendation 13

- For people living with dementia and changed behaviours, the Guideline Development Group recommends against the routine prescribing of PRN antipsychotics or benzodiazepines. PRN antipsychotic or benzodiazepine use may be acceptable as part of a stepdown or staged discontinuation protocol. A PRN antipsychotic or benzodiazepine should only be prescribed for a specific target symptom and this should be documented in the medication chart, medical record, behaviour support plan and nursing progress notes where applicable. PRN benzodiazepine use could be considered for conditions such as significant alcohol withdrawal, acute seizures or end-of-life care in the last days of life.

Good Practice Statement 38

- PRN antipsychotic and benzodiazepine use is not necessarily safer than regular use. PRN prescribing, dispensing and administration requires trained staff with the clinical judgement to comprehensively assess unmet needs and monitor for adverse events. Concurrent administration of different PRN medications for the same target symptom should generally be avoided.

Good Practice Statement 39

- If a PRN antipsychotic or benzodiazepine is prescribed for a resident of an aged care facility, there should be an audit of the number of times the PRN medication is administered to the resident over the first month. Results of the audit should be documented in the medical record, behaviour support plan and nursing progress notes where applicable. Frequent PRN administration might indicate the need for a comprehensive assessment of unmet needs, changes to non-pharmacological strategies or alternative treatment options.

Good Practice Statement 40

- Prescribers should be trained to understand the needs and requirements for clinical supervision of PRN administration. Nurses and aged care staff who care for residents prescribed PRN antipsychotics or benzodiazepines should be trained to recognise antipsychotic or benzodiazepine adverse events.

Good Practice Statement 41

- Those who prescribe or administer PRN antipsychotics or benzodiazepines should act in accordance with the laws for informed consent in their jurisdiction and understand the conditions under which the medication can be used. Consent should be obtained from the person living with dementia and/or their substitute decision maker before prescribing PRN antipsychotics or benzodiazepines. If it would be unsafe to delay prescription then consent should be obtained as soon as possible afterwards.

Good Practice Statement 42

- Clear records of PRN administration for each person should be available to those involved in prescribing, dispensing and administering medications. The efficacy and outcome of each PRN administration should be documented in the nursing progress notes.

Interventions to Improve Medication Use and Appropriateness in Residential Aged Care

What recommendations and principles should be followed to improve medication use and appropriateness?

Conditional Recommendation 14

- For people living with dementia, the Guideline Development Group recommends that medication regimens should be reviewed regularly. The medication review should be discussed with the person living with dementia and/or their substitute decision maker and medication-related goals of care documented. Multidisciplinary involvement in the review is encouraged, including the resident's usual prescriber.

Conditional Recommendation 15

- Those involved in prescribing, dispensing and administering psychotropic medications should undertake education about safe and effective use of psychotropic medications. Professional education programs that are structured and interactive are preferred over those that are passive and didactic. Professional education programs should be targeted to health and care professionals with different levels of health and medication literacy. Providing education as one component of multicomponent intervention strategies is preferred over providing education alone.

Good Practice Statement 43

- For people living with dementia, comprehensive medication management reviews (e.g. residential medication management reviews [RMMRs]) should occur within three months of admission to a residential aged care facility (or earlier if appropriate for the resident's needs). Comprehensive medication management reviews should be multidisciplinary. The person living with dementia and/or their substitute decision-maker should be involved in deciding which medication review recommendations are implemented. Follow up should occur within three months after the comprehensive medication management review is completed (and earlier if appropriate for the resident's needs). Repeat comprehensive medication management reviews may be required if medication-related problems have not been resolved, if resident's goals of care have changed, or if there are significant changes to a resident's medications or medical conditions.

Good Practice Statement 44

- Comprehensive medication management review reports should be available to people living with dementia and/or their substitute decision-maker. The report should be uploaded to the aged care provider organisation's electronic medical record system and to the resident's MyHealth record if applicable.

What principles should be followed to improve medication use and appropriateness?

Good Practice Statement 45

- Medication Advisory Committees (MACs) should monitor the provision of comprehensive medication management reviews for individuals in residential aged care facilities. MACs should oversee the development, implementation and evaluation of local strategies to support comprehensive medication management reviews. These reviews should be prioritised for residents at higher risk of medication-related harm, including residents using antipsychotics, benzodiazepines or antidepressants.

Good Practice Statement 46

- MACs should maintain and review a register of professional education programs about psychotropic medications that have been undertaken by health and care professionals employed by the aged care provider organisation. If participation in education activities is sub-optimal, MACs should oversee the provision and evaluation of education activities for health and care professionals employed by the aged care provider organisation.

Good Practice Statement 47

- Professional education programs for health and care professionals should promote person-centred care and best practice in obtaining and documenting informed consent.

Good Practice Statement 48

- MACs should use quarterly medication quality indicator data to develop, implement and evaluate local quality improvement programs. This should involve using medication quality indicator data for audit and feedback.

Good Practice Statement 49

- Prescribers and aged care providers should implement procedures to ensure accurate documentation of prescribing and administration of psychotropic medications on electronic medication charts. When consent is obtained, medication information should be transferred onto My Health Record. My Health Record should be updated so that current medication information is available to those involved in prescribing, dispensing, administering and monitoring medications, including at transitions of care.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, Juli 2024) am 09.07.2024

#	Suchfrage
#1	[mh "alzheimer disease"/TH,DT]
#2	(alzheimer* OR dement*):ti
#3	(treatment* OR treating OR treated OR treat OR treats OR treatab* OR therapy OR therapies OR therapeutic* OR monotherap* OR polytherap* OR pharmacotherap* OR effect* OR efficacy OR management OR drug*):ti,ab,kw
#4	#2 AND #3
#5	[mh "Cognitive Dysfunction"]
#6	(mild NEAR/3 cognitive NEAR/3 impair*):ti OR (mild NEAR/3 neurocognitive NEAR/3 disorder*):ti OR (cognitive NEXT (disorder* OR impair*)):ti
#7	(cognitive OR mental):ti AND (declin* OR deteriorat* OR dysfunction*):ti
#8	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	#8 with Cochrane Library publication date from Jul 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 09.07.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"alzheimer disease/therapy"[MeSH Major Topic]
2	alzheimer*[ti] OR dement*[ti]
3	((treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti]))
4	#2 AND #3
5	"Cognitive Dysfunction/diet therapy"[Majr:NoExp] OR "Cognitive Dysfunction/drug therapy"[Majr:NoExp] OR "Cognitive Dysfunction/surgery"[Majr:NoExp] OR "Cognitive Dysfunction/therapy"[Majr:NoExp]
6	Mild[ti] AND cognitive[ti] AND impair*[ti]
7	Mild[ti] AND Neurocognitive[ti] AND Disorder*[ti]
8	cognitive disorder*[ti] OR cognitive impair*[ti]
9	(cognitive[ti] OR mental[ti]) AND (declin*[ti] OR deteriorat*[ti] OR dysfunction*[ti])
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9

#	Suchfrage
11	(#10) AND ((treatment*[ti] OR treating[ti] OR treated[ti] OR treat[ti] OR treats[ti] OR treatab*[ti] OR therapy[ti] OR therapies[ti] OR therapeutic*[ti] OR monotherap*[ti] OR polytherap*[ti] OR pharmacotherap*[ti] OR effect*[ti] OR efficacy[ti] OR management[ti] OR drug*[ti]))
12	(#2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) NOT medline[sb]
13	(#12) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
14	#1 OR #4 OR #5 OR #11 OR #13
15	(#14) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
16	(#15) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	(#16) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
18	(#17) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 09.07.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"alzheimer disease"[MeSH Major Topic]
2	alzheimer*[ti] OR dement*[ti]
3	"Cognitive Dysfunction"[mj:noexp]
4	Mild[ti] AND cognitive[ti] AND impair*[ti]
5	Mild[ti] AND Neurocognitive[ti] AND Disorder*[ti]
6	cognitive disorder*[ti] OR cognitive impair*[ti]
7	(cognitive[ti] OR mental[ti]) AND (declin*[ti] OR deteriorat*[ti] OR dysfunction*[ti])
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2019/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.07.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Demenzen; S3-Leitlinie, Living Guideline, Langfassung, Version 5.1 [online]. AWMF-Registernummer 038-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 16.04.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3_Demenzen_2025-04.pdf.
2. **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Demenzen; S3-Leitlinie, Living Guideline, Leitlinienreport, Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 038-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 16.04.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013m_S3_Demenzen_2025-03.pdf.
3. **Monash University, National Health and Medical Research Council (NHMRC).** Clinical practice guidelines for the appropriate use of psychotropic medications in people living with dementia and in residential aged care [online]. Parkville (AUS): Monash University; 2023. [Zugriff: 10.07.2024]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/822106cf-d2e9-4d79-bfd1-814133496188/published_guideline_7881-1_8.pdf.
4. **Zhang X, Lian S, Zhang Y, Zhao Q.** Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg 2022;213:107134.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-294-z

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Datum der Erstellung	2. Januar 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung der frühen Alzheimer-Erkrankung (leichte kognitive Beeinträchtigung/mild cognitive impairment (MCI) und leichte Alzheimer-Demenz)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Bei aktuellen klinischen Studien wird die frühe symptomatische Phase der Alzheimer-Krankheit als Kontinuum verstanden, was sich von der leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) zur leichten Demenz erstreckt (bei Nachweis der Alzheimer-Pathologie mittels Biomarkern im Liquor oder in der PET-Bildgebung). In der Versorgungspraxis werden dagegen noch MCI und leichte Demenz kategorial unterschieden (Dubois et al., 2024, ICD-10, 2024). Für MCI gibt es keine spezifischen pharmakologischen Behandlungsempfehlungen und keine spezifisch zugelassene Medikation. Neben der Beratung der Betroffenen zur Kontrolle von Risikofaktoren für eine weitere kognitive Verschlechterung kann kognitives Training empfohlen werden. Auch für MCI mit Nachweis der Alzheimer-Krankheit durch Biomarker gibt es keine zugelassene oder empfohlene pharmakologische Behandlung. Die Beratung und nicht pharmakologische Behandlung entsprechen der von MCI ohne Wissen über Biomarkerbefunde (S3-Leitlinie Demenzen, DGPPN, DGN, 2023). Für die leichte Alzheimer-Demenz sind die Acetylcholinesterasehemmer (AChE-I) Donepezil, Rivastigmin und Galantamin zugelassen und werden in der S3-Leitlinien Demenzen zu Behandlung empfohlen. Wichtig ist, dass die Zulassung und Indikation sich auf das Syndrom der Alzheimer-Demenz beziehen und keinen Biomarkernachweis für die Alzheimer-Pathologie erfordern. Es ist davon auszugehen, dass ca. 20-30% der Patient*innen mit dem klinischen Syndrom der Alzheimer-Demenz tatsächlich keine Alzheimer-Pathologie haben (Beach et al., 2012). Es können also Patient*innen mit positiven und auch negativem Biomarkerbefund für die Alzheimer-Krankheit mit den genannten Medikamenten behandelt werden, wenn die klinischen Kriterien der leichten Alzheimer-Demenz erfüllt sind (S3-Leitlinie Demenzen, DGPPN, DGN, 2023).

In der klinischen Versorgungspraxis wird es so gehandhabt, dass Patient*innen mit MCI im Regelfall keine pharmakologische Behandlung und Patient*innen mit einer Alzheimer-Demenz im Regelfall eine Behandlung mit einem AchE-I erhalten. Die Diagnose eines MCI wird in der Versorgungspraxis allerdings im nicht spezialisierten Setting außerhalb von Gedächtnisambulanzen und spezialisierten fachärztlichen Praxen nur sehr selten gestellt (Bohlken et al., 2020). Auch bei der leichten Alzheimer-Demenz ist von einer Unterdiagnostik auszugehen. Entsprechend besteht bei der leichten Alzheimer-Demenz auch eine therapeutische Unterversorgung (Bohlken et al., 2024). Nicht pharmakologische Therapien werden in beiden Indikationen in der Versorgungspraxis nur selten angeboten, auch aufgrund mangelnder Verfügbarkeit.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Das Kriterium für oder gegen eine Behandlung mit einem AchE-I ist, ob syndromal ein MCI (keine Behandlung) oder eine Alzheimer-Demenz (Behandlungsindikation) vorliegt. Die Befunde der Biomarker spielen hierbei keine Rolle. Bei der Alzheimer-Demenz können zusätzlich Kontraindikationen (lt. Fachinformation), mangelndes Therapieansprechen oder Nebenwirkungen sowie andere patientenseitige Präferenzen Gründe für Nicht-Behandlung mit AchE-I sein. Bei der leichten Alzheimer-Demenz kann zusätzlich kognitives Training und körperliche Aktivierung als Therapie angeboten werden, sowohl für Patient*innen mit AchE-I-Behandlung als auch für Patient*innen ohne AchE-I -Behandlung. Die Biomarker-Befunde sind bei der Behandlung mit nicht pharmakologischen Therapien nicht entscheidend für die Indikation.

Bei MCI bestehen nicht pharmakologische Therapieoptionen, z.B. kognitives Training. Ferner wird eine Beratung zur Reduktion von Risikofaktoren für das weitere Fortschreiten empfohlen. Pharmakologische Behandlungsoptionen bestehen bisher in Deutschland außerhalb von Studien nicht. Die Biomarkerbefunde für die Alzheimer-Krankheit haben keinen Einfluss auf eine nicht pharmakologische Behandlung, wohl aber auf die Beratung.

Referenzen:

Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W: Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. J Neuropathol Exp Neurol 2012; 71: 266-73.

Bohlken J, Kostev K, Michalowsky B. Alzheimer-Demenz und Antidementiva-Verordnungen 2010–2021 in 357 Hausarzt- und 71 Facharztpraxen [Alzheimer's Dementia and Anti-Dementia Medication Prescriptions 2010-2021 in 357 GP Practices and 71 Specialist Practices]. Psychiatr Prax. 2024 Oct 9. German. doi: 10.1055/a-2370-1933.

Bohlken J, von Stillfried D, Schulz M. Prävalenz von leichten kognitiven Störungen und Demenzen in der ambulanten Routineversorgung in Deutschland 2009–2016 [Prevalence Rates of Mild Cognitive Impairment and of Dementia in the German Outpatient Health Care Sector 2009-2016]. Psychiatr Prax. 2020 Jan;47(1):16-21. German. doi: 10.1055/a-1012-9502.

Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, Kivipelto M, Jessen F, Hanseeuw B, Boada M, Barkhof F, Nordberg A, Froelich L, Waldemar G, Frederiksen KS, Padovani A, Planche V, Rowe C, Bejanin A, Ibanez A, Cappa S, Caramelli P, Nitrini R, Allegri R, Slachevsky A, de Souza LC, Bozoki A, Wiedera E, Blennow K, Ritchie C, Agronin M, Lopera F, Delano-Wood L, Bombois S, Levy R, Thambisetty M, Georges J, Jones DT, Lavretsky H, Schott J, Gatchel J, Swantek S, Newhouse P,

Feldman HH, Frisoni GB. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. JAMA Neurol. 2024 Dec 1;81(12):1304-1311. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.3770.

ICD-10 GM, 2024 (https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html)

S3-Leitlinie Demenzen, DGPPN, DGN, 2023, (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>)

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-294-z

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Datum der Erstellung	2. Januar 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung der frühen Alzheimer-Erkrankung (leichte kognitive Beeinträchtigung/mild cognitive impairment (MCI) und leichte Alzheimer-Demenz)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Bei aktuellen klinischen Studien wird die frühe symptomatische Phase der Alzheimer-Krankheit als Kontinuum verstanden, was sich von der leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) zur leichten Demenz erstreckt (bei Nachweis der Alzheimer-Pathologie mittels Biomarkern im Liquor oder in der PET-Bildgebung). In der Versorgungspraxis werden dagegen noch MCI und leichte Demenz kategorial unterschieden (Dubois et al., 2024, ICD-10, 2024). Für MCI gibt es keine spezifischen pharmakologischen Behandlungsempfehlungen und keine spezifisch zugelassene Medikation. Neben der Beratung der Betroffenen zur Kontrolle von Risikofaktoren für eine weitere kognitive Verschlechterung kann kognitives Training empfohlen werden. Auch für MCI mit Nachweis der Alzheimer-Krankheit durch Biomarker gibt es keine zugelassene oder empfohlene pharmakologische Behandlung. Die Beratung und nicht pharmakologische Behandlung entsprechen der von MCI ohne Wissen über Biomarkerbefunde (S3-Leitlinie Demenzen, DGPPN, DGN, 2023). Für die leichte Alzheimer-Demenz sind die Acetylcholinesterasehemmer (AChE-I) Donepezil, Rivastigmin und Galantamin zugelassen und werden in der S3-Leitlinien Demenzen zu Behandlung empfohlen. Wichtig ist, dass die Zulassung und Indikation sich auf das Syndrom der Alzheimer-Demenz beziehen und keinen Biomarkernachweis für die Alzheimer-Pathologie erfordern. Es ist davon auszugehen, dass ca. 20-30% der Patient*innen mit dem klinischen Syndrom der Alzheimer-Demenz tatsächlich keine Alzheimer-Pathologie haben (Beach et al., 2012). Es können also Patient*innen mit positiven und auch negativem Biomarkerbefund für die Alzheimer-Krankheit mit den genannten Medikamenten behandelt werden, wenn die klinischen Kriterien der leichten Alzheimer-Demenz erfüllt sind (S3-Leitlinie Demenzen, DGPPN, DGN, 2023).

In der klinischen Versorgungspraxis wird es so gehandhabt, dass Patient*innen mit MCI im Regelfall keine pharmakologische Behandlung und Patient*innen mit einer Alzheimer-Demenz im Regelfall eine Behandlung mit einem AchE-I erhalten. Die Diagnose eines MCI wird in der Versorgungspraxis allerdings im nicht spezialisierten Setting außerhalb von Gedächtnisambulanzen und spezialisierten fachärztlichen Praxen nur sehr selten gestellt (Bohlken et al., 2020). Auch bei der leichten Alzheimer-Demenz ist von einer Unterdiagnostik auszugehen. Entsprechend besteht bei der leichten Alzheimer-Demenz auch eine therapeutische Unterversorgung (Bohlken et al., 2024). Nicht pharmakologische Therapien werden in beiden Indikationen in der Versorgungspraxis nur selten angeboten, auch aufgrund mangelnder Verfügbarkeit.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Das Kriterium für oder gegen eine Behandlung mit einem AchE-I ist, ob syndromal ein MCI (keine Behandlung) oder eine Alzheimer-Demenz (Behandlungsindikation) vorliegt. Die Befunde der Biomarker spielen hierbei keine Rolle. Bei der Alzheimer-Demenz können zusätzlich Kontraindikationen (lt. Fachinformation), mangelndes Therapieansprechen oder Nebenwirkungen sowie andere patientenseitige Präferenzen Gründe für Nicht-Behandlung mit AchE-I sein. Bei der leichten Alzheimer-Demenz kann zusätzlich kognitives Training und körperliche Aktivierung als Therapie angeboten werden, sowohl für Patient*innen mit AchE-I-Behandlung als auch für Patient*innen ohne AchE-I -Behandlung. Die Biomarker-Befunde sind bei der Behandlung mit nicht pharmakologischen Therapien nicht entscheidend für die Indikation.

Bei MCI bestehen nicht pharmakologische Therapieoptionen, z.B. kognitives Training. Ferner wird eine Beratung zur Reduktion von Risikofaktoren für das weitere Fortschreiten empfohlen. Pharmakologische Behandlungsoptionen bestehen bisher in Deutschland außerhalb von Studien nicht. Die Biomarkerbefunde für die Alzheimer-Krankheit haben keinen Einfluss auf eine nicht pharmakologische Behandlung, wohl aber auf die Beratung.

Referenzen:

Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W: Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. J Neuropathol Exp Neurol 2012; 71: 266-73.

Bohlken J, Kostev K, Michalowsky B. Alzheimer-Demenz und Antidementiva-Verordnungen 2010–2021 in 357 Hausarzt- und 71 Facharztpraxen [Alzheimer's Dementia and Anti-Dementia Medication Prescriptions 2010-2021 in 357 GP Practices and 71 Specialist Practices]. Psychiatr Prax. 2024 Oct 9. German. doi: 10.1055/a-2370-1933.

Bohlken J, von Stillfried D, Schulz M. Prävalenz von leichten kognitiven Störungen und Demenzen in der ambulanten Routineversorgung in Deutschland 2009–2016 [Prevalence Rates of Mild Cognitive Impairment and of Dementia in the German Outpatient Health Care Sector 2009-2016]. Psychiatr Prax. 2020 Jan;47(1):16-21. German. doi: 10.1055/a-1012-9502.

Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, Kivipelto M, Jessen F, Hanseeuw B, Boada M, Barkhof F, Nordberg A, Froelich L, Waldemar G, Frederiksen KS, Padovani A, Planche V, Rowe C, Bejanin A, Ibanez A, Cappa S, Caramelli P, Nitrini R, Allegri R, Slachevsky A, de Souza LC, Bozoki A, Wiedera E, Blennow K, Ritchie C, Agronin M, Lopera F, Delano-Wood L, Bombois S, Levy R, Thambisetty M, Georges J, Jones DT, Lavretsky H, Schott J, Gatchel J, Swantek S, Newhouse P,

Feldman HH, Frisoni GB. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. JAMA Neurol. 2024 Dec 1;81(12):1304-1311. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.3770.

ICD-10 GM, 2024 (https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html)

S3-Leitlinie Demenzen, DGPPN, DGN, 2023, (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>)