

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit)

Vom 16. April 2026

Inhalt

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 3 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Donanemab (Kisunla) gemäß Fachinformation | 3 |
| 2.1.2 | Zweckmäßige Vergleichstherapie | 3 |
| 2.1.3 | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | 8 |
| 2.1.4 | Kurzfassung der Bewertung | 20 |
| 2.2 | Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 21 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 22 |
| 2.4 | Therapiekosten | 22 |
| 2.5 | Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können | 28 |
| 2.6 | Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V | 31 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 32 |
| 4. | Verfahrensablauf | 32 |

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 Donanemab am 1. November 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 20. Oktober 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Februar 2026 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 Donanemab 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 vorgetragene 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 Donanemab 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 Donanemab (Kisunla) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.04.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

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

- b) Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Donepezil *oder* Galantamin *oder* Rivastigmin

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

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

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

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

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

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

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

- 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 Lecanemab ist zur Behandlung von Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, 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. Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Lecanemab zur Behandlung von Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, vom 19. Februar 2026 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 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 Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens wie auch desjenigen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Lecanemab 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.

² DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.) S3-Leitlinie Demenzen, Version 6.0, 24.02.2026, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>

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

Patientenpopulation a: Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

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

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

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

Bei dem Wirkstoff Lecanemab handelt es sich analog zu Donanemab um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Lecanemab ist erst seit Kurzem zugelassen und in Deutschland verfügbar.

Auf Basis der verfügbaren Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass Lecanemab als Therapiestandard für Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit betrachtet werden kann. Ferner ließ sich im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V kein Zusatznutzen für Lecanemab zur Behandlung von Erwachsenen mit früher Alzheimer-Krankheit und bestätigter Amyloid-Pathologie feststellen.

Zusammenfassend werden Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt, Memantin und Lecanemab 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 lässt sich auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum jetzigen Zeitpunkt nicht ableiten, dass eine pharmakologische Behandlung den Therapiestandard bei leichter kognitiver Störung aufgrund der Alzheimer-Krankheit darstellt. 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 einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

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 Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens wie auch desjenigen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Lecanemab 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 Lecanemab 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 einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde, 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 einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde, 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 Donanemab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

Für Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote ApoE ϵ 4-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

b) Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

Für Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote ApoE ϵ 4-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

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

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 60 bis 85 Jahren mit allmählicher und fortschreitender Veränderung der Gedächtnisfunktion seit mindestens 6 Monaten und einem Mini-Mental-Status-Test (MMST)-Score von mindestens 20 und höchstens 28 Punkten eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten überdies die Positronenemissionstomografie-(PET)-Scan-Kriterien hinsichtlich des Vorliegens einer Amyloid-Pathologie und einer Tau-Pathologie erfüllen. Im Prüfbogen bei Studieneinschluss musste angegeben werden, dass die Patientin bzw. der Patient eine Alzheimer-Krankheit hat.

Weitere Kriterien hinsichtlich der Diagnose einer leichten kognitiven Störung bzw. einer leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit wurden nicht vorausgesetzt.

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 30 Tagen 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 1 736 Patientinnen und Patienten auf eine Behandlung mit Donanemab im Interventions- oder mit Placebo im Vergleichsarm randomisiert. Zusätzlich zu Donanemab bzw. Placebo sollten die mit symptomatischen Antidementiva vorbehandelten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ihre entsprechende Medikation möglichst unverändert fortführen. Sofern medizinisch angezeigt, waren die Anpassung bzw. Beendigung einer bestehenden antidementiven Medikation sowie die Initiierung einer symptomatischen antidementiven Pharmakotherapie bei bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten erlaubt. Nicht-medikamentöse Behandlungen der Alzheimer-Krankheit waren mit den gleichen Einschränkungen wie medikamentöse Therapien erlaubt.

Die maximale Dauer der doppelblinden Behandlungsphase betrug 18 Monate. Dabei sollte im Interventionsarm eine verblindete Umstellung von Donanemab auf Placebo erfolgen, wenn zu Woche 24 oder 52 eine Entfernung der Amyloid-Plaques im PET-Scan festgestellt wurde.

zu den durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studienteilpopulationen

Wie obenstehend erläutert, wird im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. In der Studie AACI waren allerdings keine Einschlusskriterien für die diagnostische Differenzierung zwischen leichter kognitiver Störung und leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit definiert.

Im Dossier wurden Auswertungen zu zwei Teilpopulationen der Studie AACI vorgelegt. Diese wurden durch Exklusion von ApoE ϵ 4-Homozygoten sowie mit Memantin Behandelten aus der Gesamtpopulation der Studie AACI gebildet. In einem weiteren Schritt erfolgte eine Unterteilung in eine Teilpopulation ohne AChEI-Therapie zu Screening sowie eine Teilpopulation mit AChEI-Therapie zu Screening. Gemäß der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers sollen hiermit Populationen mit leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit abgebildet werden. Die AChEI-Therapiesituation ist jedoch nicht als Indikator für eine klinische Diagnosestellung geeignet. Das Vorgehen, die Patientengruppendifferenzierung nach Krankheitsstadium auf Basis der AChEI-Therapiesituation (unbehandelt bzw. mit AChEI-Therapie) vorzunehmen, ist daher nicht sachgerecht. Folglich werden die im Dossier vorgelegten Auswertungen nicht herangezogen.

In seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu 6 neu gebildeten Teilpopulationen vor. Diese wurden durch Heranziehen zusätzlicher Kriterien auf Basis des Mini-Mental-Status-Tests (MMST) sowie des Clinical Dementia Rating - Global Score (CDR-GS) und - Sum of Boxes (CDR-SB), ausgehend von den im Dossier vorgelegten Teilpopulationen mit bzw. ohne AChEI-Therapie zu Screening, gebildet.

Hierdurch ergeben sich folgende Studienteilpopulationen:

| | | | | | |
|--|--------------------------------|------------------------------------|---|-------------------------------------|------------------------------------|
| ApoE ε4-Heterozygote und -Nichtträger ohne Memantin-Behandlung, die keine AChEI-Therapie zu Screening erhalten (N = 554) | | | ApoE ε4-Heterozygote und -Nichtträger ohne Memantin-Behandlung, die eine AChEI-Therapie zu Screening erhalten (N = 568) | | |
| MMST 27 - 30 (N = 130) | CDR-GS 0,5 (N = 392) | CDR-SB 0,5 - 4 (N = 388) | MMST 20 - 26 (N = 495) | CDR-GS 1 oder 2 (N = 232) | CDR-SB 4,5 - 9 (N = 226) |

Dieses Vorgehen soll gemäß der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers eine geeignete Definition der beiden zu differenzierenden Patientengruppen darstellen: Die anhand der zusätzlichen Kriterien neu gebildeten drei Teilpopulationen ohne AChEI-Therapie sollen Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer leichten kognitiven Störung umfassen, die drei neu gebildeten Teilpopulationen mit AChEI-Therapie Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer leichten Demenz.

Die Definition der Teilpopulationen anhand einer einzelnen Skala in Kombination mit dem Kriterium bzgl. der vorbestehenden AChEI-Therapie (ja vs. nein) stellt jedoch nicht notwendigerweise eine hinreichende Annäherung an die vorliegend differenziell zu betrachtenden Patientengruppen a (Erwachsene mit leichter kognitiver Störung infolge der Alzheimer-Krankheit) und b (Erwachsene mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit) dar. Dies wird nachfolgend begründet.

Gemäß S3-Leitlinie Demenzen erfolgt die Diagnose einer leichten kognitiven Störung auf Basis des klinischen Befunds und des neuropsychologischen Nachweises einer kognitiven Störung bei vollständig oder weitgehend erhaltener Alltagskompetenz und uneingeschränkter Selbstständigkeit in der Lebensführung.

zur Bildung von Teilpopulationen anhand des MMST

Der MMST hat eine Skalenspannweite von 0 bis 30 Punkten. Um die Teilpopulationen mit leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz abzubilden, verwendet der pharmazeutische Unternehmer einen Wertebereich von 27 bis 30 bzw. 20 bis 26 Punkten.

In der S3-Leitlinie Demenzen wird der MMST als Kurztest im hausärztlichen Setting beschrieben, der für die Objektivierung einer kognitiven Störung geeignet ist, jedoch nur ein orientierendes Screeningverfahren darstellt. Zudem bildet der MMST ausschließlich Kognition ab und ist daher nicht geeignet, eine Trennung unter Berücksichtigung erhaltener Alltagskompetenzen zu leisten. Der MMST eignet sich somit nicht zur Differenzierung zwischen leichter kognitiver Störung und leichter Demenz. Die anhand des MMST gebildeten Teilpopulationen werden somit vorliegend nicht herangezogen.

zur Bildung von Teilpopulationen anhand der CDR-Summenscores

Der CDR wird als Summenscore (CDR-GS oder CDR-SB) ausgewertet und beinhaltet die Kategorien Kognition und Alltagsaktivitäten mit jeweils 3 Domänen.

Im Stellungnahmeverfahren wurde insbesondere der CDR-GS als in der Versorgung im Rahmen der Diagnostik etablierte Skala beschrieben. Im Algorithmus zur Berechnung des CDR-GS wird jedoch die Domäne Gedächtnis stärker gewichtet. Bei der Berechnung des CDR-SB hingegen fließen alle Domänen mit gleicher Gewichtung ein, wodurch die Domäne zu Alltagsaktivitäten potenziell besser berücksichtigt wird. Im Stellungnahmeverfahren wurde auch darauf hingewiesen, dass ein Summenscore keine sicheren Rückschlüsse auf die Werte in den einzelnen Domänen zulässt.

Bei einer Aufteilung der Studienpopulation nach CDR-Summenscores kann nicht sicher gefolgert werden, dass Personen mit weitgehend erhaltener Alltagskompetenz in die Teilpopulation mit leichter kognitiver Störung und Personen mit stärkeren Einschränkungen der Alltagskompetenz der Teilpopulation mit leichter Demenz zugeordnet werden.

Entsprechende Unsicherheiten ergeben sich in Bezug auf die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Trennwerte auf Basis des CDR-GS (0,5 Punkte: leichte kognitive Störung; 1 oder 2 Punkte: leichte Demenz) und CDR-SB (0,5 bis 4 Punkte: leichte kognitive Störung; 4,5 bis 9 Punkte: leichte Demenz).

In Hinblick auf den CDR-GS können auch schon bei einem Wert von 0,5 Punkten relevante Einschränkungen in Alltagsaktivitäten und somit das Stadium einer leichten Demenz vorliegen. Analog dazu ist es in Bezug auf den CDR-SB möglich, bei fraglicher Beeinträchtigung im Alltag einen Wert von 4,5 Punkten zu erreichen. Auf der anderen Seite kann selbst bei einer mäßigen Beeinträchtigung im Alltag noch ein Wert von 4 zustande kommen.

Überdies finden sich auch in der S3-Leitlinie Demenzen keine Empfehlungen von Kriterien auf Basis der CDR-Summenscores für die Diagnostik und Abgrenzung der Stadien der leichten kognitiven Störung und leichten Demenz.

Fazit zur Eignung der Instrumente MMST und CDR zur Bildung von Teilpopulationen

Zusammenfassend eignet sich der MMST nicht zur Differenzierung zwischen leichter kognitiver Störung und leichter Demenz. Hinsichtlich des CDR-GS und CDR-SB bestehen die obenstehend erläuterten Limitationen. Insgesamt stellt die Definition anhand der einzelnen Skalen in Kombination mit dem Kriterium einer vorbestehenden AChEI-Therapie nicht notwendigerweise eine hinreichende Annäherung an die vorliegend differenziell zu betrachtenden Patientengruppen a (Erwachsene mit leichter kognitiver Störung infolge der Alzheimer-Krankheit) und b (Erwachsene mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit) dar. Inwiefern die gebildeten Teilpopulationen dennoch geeignet sein können, die für die Nutzenbewertung relevanten Patientengruppen a und b abzubilden, wird für jede Patientengruppe separat beurteilt.

zur Datenlage für Patientengruppe a

Die Patientengruppe a umfasst Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote ApoE ϵ 4-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Patientengruppe Auswertungen auf Basis von drei Studienteilpopulationen vor, die keine AChEI-Therapie zu Screening erhalten und jeweils ein obenstehend beschriebenes zusätzliches Kriterium auf Basis des MMST, CDR-GS oder CDR-SB erfüllen.

Die Operationalisierung anhand des MMST ist aus den dargelegten Gründen nicht geeignet, um eine Population abzubilden, die hinreichend der Patientengruppe a entspricht.

Da die Populationen mit einem CDR-GS von 0,5 bzw. einem CDR-SB von 0,5 bis 4,0 zu 98 % (ausgehend vom CDR-SB) bzw. 97 % (ausgehend vom CDR-GS) deckungsgleich sind, werden diese gemeinsam betrachtet.

Im Folgenden wird eine Einschätzung vorgenommen, inwiefern diese Populationen Patientinnen und Patienten umfassen, die die diagnostischen Kriterien einer leichten kognitiven Störung erfüllen.

Durch die Voraussetzung eines Wertes von 0,5 im CDR-GS kann nicht von einem ausreichenden Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz

(ohne AChEI-Therapie) in den für die Patientengruppe a vorgelegten Teilpopulationen ausgegangen werden.

In diesem Kontext wurden Vergleiche mit der MCI-Population der Studie CLARITY AD zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lecanemab bei früher Alzheimer-Krankheit durchgeführt. In der Studie CLARITY AD wurden die Kriterien gemäß National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) zur Diagnose und Stadiendifferenzierung verwendet. Die Vorgaben gemäß NIA-AA mit Fokus auf die Beeinträchtigung in Alltagsaktivitäten zur Differenzierung zwischen leichter kognitiver Störung und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit sind mit dem Vorgehen gemäß der S3-Leitlinie Demenzen vergleichbar.

In den Patientencharakteristika der Studie CLARITY AD zeigt sich, dass die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz einen CDR-GS von 0,5 aufwies. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die für Patientengruppe a vorgelegten Studienteilpopulationen nach CDR jeweils einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz enthalten.

Vor diesem Hintergrund kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass die vorgenommene Bildung der Teilpopulationen durch Voraussetzung einer fehlenden AChEI-Therapie, die jedoch gemäß der S3-Leitlinie zur Behandlung der leichten Alzheimer-Demenz empfohlen wird, zu einer potenziell relevanten Verzerrung der Effekte zugunsten der Intervention führt.

In der Gesamtschau werden die Daten auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Patientengruppe a gebildeten Studienteilpopulationen vorliegend nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Patientengruppe a liegen somit keine geeigneten Daten vor.

zur Datenlage für Patientengruppe b

Die Patientengruppe b umfasst Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote ApoE ϵ 4-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Patientengruppe Auswertungen auf Basis von drei Studienteilpopulationen vor, die eine AChEI-Therapie zu Screening erhalten und jeweils ein obenstehend beschriebenes zusätzliches Kriterium auf Basis des MMST, CDR-GS oder CDR-SB erfüllen.

Die Operationalisierung anhand des MMST ist aus den obenstehenden Gründen nicht geeignet, um eine Population abzubilden, die hinreichend der Patientengruppe b entspricht.

Da die Populationen mit einem CDR-GS von 1 oder 2 bzw. einem CDR-SB von 4,5 bis 9,0 zu 95 % (ausgehend vom CDR-SB) bzw. 92 % (ausgehend vom CDR-GS) deckungsgleich sind, werden diese gemeinsam betrachtet.

Obwohl nicht ausgeschlossen werden kann, dass Patientinnen und Patienten auch ohne relevante Einschränkungen in Alltagsaktivitäten einen CDR-GS von mindestens 1 oder einen CDR-SB von mindestens 4,5 aufweisen, erscheint dies bei Betrachtung des CDR wenig plausibel und wurde bislang nicht zu relevanten Anteilen beobachtet. Diesbezüglich ergibt sich eine andere Sachlage als bei den für Patientengruppe a vorgelegten Teilpopulationen: Im Gegensatz zum hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und einem CDR-GS von 0,5 wird der Anteil an Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Störung und einem CDR-GS von mindestens 1 oder einem CDR-SB von mindestens 4,5 insgesamt als gering eingeschätzt. Somit ist vorliegend nicht davon auszugehen, dass die für Patientengruppe b vorgelegten Teilpopulationen nach CDR einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten mit leichter kognitiver Störung enthalten.

Jedoch ergeben sich weitere Limitationen in Bezug auf die für die Patientengruppe b vorgelegten Teilpopulationen nach CDR. Wie obenstehend erläutert, können auch Patientinnen und Patienten mit einem CDR-GS von 0,5 grundsätzlich bereits die Diagnose einer leichten Demenz erfüllen. Diese Patientinnen und Patienten werden in der vorliegenden Population nach CDR-GS von 1 oder 2 folglich nicht berücksichtigt, obwohl sie von der Patientengruppe b grundsätzlich umfasst sind.

Überdies wird ein CDR-GS von 2 mit einer moderaten Demenz assoziiert. Eine Begründung, warum auch Patientinnen und Patienten mit einem CDR-GS von 2 in die nach CDR-GS definierte Population eingeschlossen werden, liegt nicht vor. Die Patientencharakteristika zeigen jedoch, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem CDR-GS von 2 sowohl in der Population mit CDR-GS von 1 oder 2 als auch in der Population mit CDR-SB von 4,5 bis 9,0 unter 10 % liegen.

Trotz der bestehenden Limitationen werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulationen anhand der AChEI-Therapie und des CDR-GS bzw. CDR-SB in der vorliegenden Datensituation in der Gesamtschau als hinreichende Annäherung erachtet, um die Patientengruppe b abzubilden.

zu den sonstigen Limitationen der Studie AACI

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-medikamentöse 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 Patientinnen und Patienten mit AChEI-Behandlung zu Studienbeginn sowie zu Patientinnen und Patienten mit permanentem Abbruch der AChEI-Therapie, mit Therapie- oder Dosismodifikationen der AChEI und mit Initiierung einer AChEI-Therapie jeweils im Studienverlauf vor. Angaben zu Dosierungen und zu Zeitpunkten der AChEI-Therapieanpassungen liegen dagegen nicht vor.

Diese wären jedoch notwendig, um die Zulassungskonformität der Anwendung für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 Donanemab zugelassen für die Therapie der leichten kognitiven Störung und der leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit. Bei einem Progress der Erkrankung ins mittelschwere Stadium ist in Erwägung zu ziehen, die Behandlung vor Ablauf der maximalen Behandlungsdauer von 18 Monaten abubrechen.

Eine ärztliche Gesamteinschätzung hinsichtlich einer Progression zu einer mittelschweren Alzheimer-Demenz bzw. ein Abbruch der Behandlung mit Donanemab beim Übergang ins mittelschwere Krankheitsstadium war in der Studie nicht vorgesehen. Der Anteil der hiervon betroffenen Patientinnen und Patienten ist unklar.

Überdies ist sowohl für Donanemab als auch für AChEI eine regelmäßige Evaluation der kognitiven Funktion und klinischen Symptome angezeigt. Eine ärztliche Gesamteinschätzung der Wirksamkeit mit entsprechenden Erwägungen bzgl. des Absetzens von Donanemab oder AChEI war nicht vorgesehen.

Ein Absetzen von Donanemab war – abgesehen von dem zulassungskonformen Absetzen, wenn die Amyloid-Plaques entfernt sind – nur bei bestimmten Nebenwirkungen vorgesehen. AChEI waren möglichst unverändert fortzuführen; Anpassungen der Therapie waren im Falle einer medizinischen Notwendigkeit möglich.

Es fehlen Angaben zu den Gründen für die während der Studie erfolgten Anpassungen der Begleitmedikation. Insgesamt ist unklar, ob die Behandlung mit AChEI bei fehlender therapeutischer Wirksamkeit abgesetzt oder gegebenenfalls ein Therapieversuch mit einem anderen Wirkstoff (einschließlich Memantin bei Progression ins mittelschwere Krankheitsstadium) begonnen wurde.

Somit verbleiben Unsicherheiten, ob in der Studie die Behandlungen gemäß Fachinformation angepasst und ob adäquate Therapien beim Übergang ins nächste Krankheitsstadium eingesetzt wurden.

Trotz der beschriebenen Limitationen der Studie AACI werden die Behandlung im Interventionsarm sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie als hinreichend adäquat umgesetzt erachtet.

Folglich werden die Ergebnisse auf Basis der Studie AACI für die Patientengruppe b im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen.

Dabei liegen aufgrund des Studiendesigns, das die Gabe von AChEI als mögliche Begleittherapie in beiden Studienarmen vorsieht, für die Patientengruppe b lediglich Daten zu Donanemab als Zusatztherapie zu AChEI vor, nicht aber zu Donanemab in der Anwendung als Monotherapie.

- a) Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Populationen sind nicht geeignet, die Patientengruppe der Erwachsenen mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote ApoE ϵ 4-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde, hinreichend sicher abzubilden.

Für Patientengruppe a liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Donanemab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

- b) Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

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

zu den Auswertungen auf Basis von Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in Endpunkten der Kategorien Morbidität und Lebensqualität

Im Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung um jeweils 15 % der Skalenspannweite für Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität vorgelegt. Ergebnisse mit stetiger Auswertung liegen nicht vor. Aufgrund der progressiven Natur der Erkrankung sind für Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung gegenüber Responderanalysen zum Studienende inhaltlich zu bevorzugen.

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

In der Stellungnahme wurden zusätzliche Angaben und Sensitivitätsanalysen vorgelegt, insbesondere bzgl. der Beobachtungen am Ende der randomisierten Studienphase (Visite 21 zu Woche 76 mit Visitenfenster ± 7 Tage). Der pharmazeutische Unternehmer gibt dabei an, dass alle Beobachtungen, die der randomisierten Phase (bis Visite 21) zuzuordnen waren, in die Analyse eingingen. Da die Erhebungen teilweise außerhalb des geplanten Visitenfensters (Woche 76 + 7 Tage) stattfanden, wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die nur die Erhebungen innerhalb des Fensters zu Visite 21 berücksichtigen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit den Hauptanalysen.

Zudem liegen Daten vor, die zeigen, dass eine verspätete Visite 21, und somit ein verlängerter Beobachtungszeitraum, im Interventionsarm und im Vergleichsarm in etwa gleich viele Patientinnen und Patienten betraf.

Durch die nachgereichten Daten sind die sich in Bezug auf die Ereigniszeitanalysen ergebenden Unsicherheiten hinreichend adressiert. Folglich werden die Auswertungen auf Basis der Ereigniszeitanalysen zur dauerhaften Verschlechterung um jeweils 15 % der Skalenspannweite (einschließlich Erhebungen außerhalb des geplanten Visitenfensters) für die 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.

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

Es liegen Auswertungen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des CDR-SB um mindestens 2,7 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Auf Basis dieser Analysen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in beiden für die Patientengruppe b relevanten Studienteilpopulationen.

Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung auf Basis des CDR-GS

Im Stellungnahmeverfahren wurden Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung auf einen CDR-GS ≥ 2 vorgelegt, um damit den Übergang in das Stadium der moderaten Demenz abzubilden.

Insgesamt weist der CDR-SB gegenüber dem CDR-GS eine höhere Sensitivität, insbesondere bei früher Alzheimer-Krankheit, auf. Zudem ist unklar, ob der CDR-GS zur Bewertung der Krankheitsprogression ins moderate Stadium geeignet ist, da die Diagnose komplexer ist und nicht über ein einzelnes Instrument abgebildet werden kann. Vor diesem Hintergrund werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Auswertungen zur Beurteilung der Symptomatik auf Basis des CDR-SB herangezogen.

Kognition mittels Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale 13 (ADAS-Cog13)

Der ADAS-Cog 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 oder 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-Cog13 reicht von 0 bis 85 Punkten.

Es liegen Auswertungen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des ADAS-Cog13 um mindestens 12,75 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die auf Basis des CDR-GS gebildeten Studienteilpopulation zeigt sich in diesen Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die auf Basis des CDR-SB definierte Studienteilpopulation zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil von Donanemab.

Trotz nahezu vollständiger Überlappung der nach CDR-GS und CDR-SB gebildeten Teilpopulationen stellt sich der Unterschied zugunsten von Donanemab nicht konsistent in beiden Teilpopulationen als statistisch signifikant dar, sodass der Effekt nicht als robust eingeschätzt wird. Vor diesem Hintergrund ergibt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied im Endpunkt Kognition.

zum Messinstrument Alzheimer's Disease Cooperative Study Instrumental - Activities of Daily Living Inventory (ADCS-iADL)

Das ADCS-iADL ist ein Instrument zur Erfassung der Beeinträchtigung von instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit mittels Fremdbeurteilung durch Angehörige.

Es wurde aus dem ursprünglichen Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL) abgeleitet, welches zur Erfassung der Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz entwickelt wurde. Gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde der ADCS-ADL im Rahmen der Studie in Gänze erhoben, jedoch nur die Items, die die instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens adressieren, ausgewertet.

Aktivitäten des täglichen Lebens werden grundsätzlich als patientenrelevant im Anwendungsgebiet der Alzheimer-Krankheit erachtet.

Das ADCS-iADL ist jedoch nur in Verbindung mit dem kompletten Fragebogen (ADCS-ADL) sowie den nicht berücksichtigten Items vollständig interpretierbar. Darüber hinaus wird das ADCS-iADL ausschließlich durch Fremdeinschätzung erhoben, obwohl davon auszugehen ist, dass Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit überwiegend noch in der Lage sind, die Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens selbst zu beurteilen. Zudem geht aus den vorgelegten Quellen nicht hervor, dass das ADCS-iADL neben Patientinnen und Patienten mit 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-iADL nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

zum Messinstrument Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS)

Der iADRS wurde entwickelt, um Behandlungseffekte und Krankheitsprogression bei früher Alzheimer-Krankheit zu erfassen. Es handelt sich um eine Kompositskala, die aus den Instrumenten ADAS-Cog13 und ADCS-iADL zusammengesetzt ist.

Wie obenstehend erläutert, wird die Komponente ADCS-iADL in der vorliegenden Datensituation nicht als hinreichend sicher interpretierbar angesehen. Mit den Analysen auf Basis des CDR-SB liegen Auswertungen eines etablierten und validierten Instruments zur Erfassung der Symptomatik vor. In der Gesamtschau werden die Auswertungen auf Basis des iADRS vorliegend nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

zum Messinstrument Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der MMST ist ein etabliertes Instrument zur Erfassung der Kognition bei Alzheimer-Demenz. Ursprünglich wurde der MMST für Patientinnen und Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen entwickelt, darunter auch verschiedenen Arten von Demenz. Der MMST wird ärztlicherseits erhoben; die Skalenspannweite reicht von 0 bis 30 Punkten.

Der MMST ist als validiertes Instrument zur Erfassung der Kognition bei Alzheimer-Demenz zu betrachten, jedoch liegt mit dem ADAS-Cog13 ein umfassenderes und zur Erfassung der Kognition besser geeignetes Instrument vor. Folglich werden für den Endpunkt Kognition die Auswertungen auf Basis des ADAS-Cog13 im Rahmen der 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.

Für die vorliegend relevanten Studienteilpopulationen wurden keine Auswertungen zum QOL-AD vorgelegt. Somit stehen keine geeigneten Daten zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Verfügung.

Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen sich in beiden für die Patientengruppe b relevanten Studienteilpopulationen.

Im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) zeigt sich jeweils in beiden für die Patientengruppe b relevanten Studienteilpopulationen ein statistisch signifikanter Nachteil von Donanemab.

Im Detail zeigt sich im Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Donanemab in beiden für die Patientengruppe b relevanten Studienteilpopulationen. Dabei liegt eine Diskrepanz zwischen dem 95 %-Konfidenzintervall, das den Nulleffekt überdeckt, und dem p-Wert ($< 0,05$) vor.

Für den Endpunkt symptomatische Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)-Ereignisse zeigen sich bei der Betrachtung der symptomatischen ARIA mit Ödem (ARIA-E), schwerwiegenden ARIA-E und schwerwiegenden

ARIA mit Hämosiderinablagerung (ARIA-H) jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in beiden für die Patientengruppe b relevanten Studienteilpopulationen. Für die Betrachtung der symptomatischen ARIA-H sowie kombinierter Auswertungen liegen keine Daten vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Donanemab zur Behandlung von Erwachsenen mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote ApoE ϵ 4-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde, liegen Daten auf Basis der Studie AACI vor. Diese ist eine doppelblinde, randomisierte Studie zum Vergleich von Donanemab gegenüber Placebo über einen maximalen Behandlungszeitraum von 18 Monaten, ggf. zusätzlich zu einer fortgeführten Behandlung mit symptomatischen Antidementiva.

Für die Patientengruppe b stehen Auswertungen auf Basis von zwei Studienteilpopulationen zur Verfügung, die durch die Voraussetzung einer vorbestehenden AChEI-Therapie in Verbindung mit Kriterien auf Basis des CDR-GS bzw. CDR-SB gebildet wurden. Trotz Unsicherheiten in Bezug auf die diagnostische Zuordnung zum Stadium einer leichten Alzheimer-Demenz können die gebildeten Teilpopulationen als hinreichende Annäherung erachtet werden, um die Patientengruppe b abzubilden. Die Auswertungen auf Basis dieser Teilpopulationen ermöglichen einen Vergleich von Donanemab als Add-On zu AChEI gegenüber AChEI (Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin) und werden vorliegend für die Nutzenbewertung herangezogen.

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

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich im Endpunkt Symptomatik mittels CDR-SB keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Endpunkt Kognition mittels ADAS-Cog13 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Donanemab in der auf Basis des CDR-SB definierten Teilpopulation. In der auf Basis des CDR-GS gebildeten Teilpopulation hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da sich der Unterschied zugunsten von Donanemab somit nicht konsistent in beiden Teilpopulationen als statistisch signifikant darstellt, wird der Effekt nicht als robust eingeschätzt. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Kognition kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten für die nutzenbewertungsrelevanten Studienteilpopulationen vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten der SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Donanemab in beiden für die Patientengruppe b relevanten Studienteilpopulationen.

Im Detail zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Donanemab im Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion in beiden für die Patientengruppe b relevanten Studienteilpopulationen.

Somit liegen in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor. Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. In der

Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Donanemab in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

In einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von Donanemab zur Behandlung von Erwachsenen mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote ApoE ϵ 4-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Donanemab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung und leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit), die heterozygote Apolipoprotein E- ϵ 4 (ApoE- ϵ 4)-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde.“

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientenpopulationen unterschieden:

- a) Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde
- b) Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen Daten auf Basis der Studie AACI vor. Diese ist eine doppelblinde, randomisierte Studie zum Vergleich von Donanemab gegenüber Placebo über einen maximalen Behandlungszeitraum von 18 Monaten, ggf. zusätzlich zu einer fortgeführten Behandlung mit symptomatischen Antidementiva.

Patientengruppe a

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Donanemab wurde Best Supportive Care bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation liegen keine geeigneten Daten vor, da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studienteilpopulationen die Patientengruppe a nicht hinreichend sicher abbilden. Somit ist ein Zusatznutzen von Donanemab zur Behandlung von Erwachsenen mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote ApoE ϵ 4-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde, nicht belegt.

Patientengruppe b

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

Es werden Daten auf Basis von zwei Studienteilpopulation herangezogen, die trotz Unsicherheiten in Bezug auf die diagnostische Zuordnung zum Stadium einer leichten Demenz als hinreichende Annäherung zur Abbildung der Patientengruppe b erachtet werden und

einen Vergleich von Donanemab als Add-On zu AChEI gegenüber AChEI (Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin) ermöglichen.

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

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich im Endpunkt Symptomatik mittels CDR-SB keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Endpunkt Kognition mittels ADAS-Cog13 zeigt sich in einer der beiden herangezogenen Teilpopulationen ein statistisch signifikanter Vorteil von Donanemab; in der anderen hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Folglich wird der Effekt im Endpunkt Kognition als nicht robust eingeschätzt. Insgesamt ergibt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten für die bewertungsrelevanten Studienteilpopulationen vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten der SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Donanemab in beiden herangezogenen Teilpopulationen.

Im Detail zeigt zudem sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Donanemab im Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion.

Somit liegen in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor. Für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Donanemab in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

In einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen von Donanemab für die Patientengruppe b nicht belegt ist.

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).

Dem vorliegenden Beschluss werden die auf einer Berechnung des IQWiG basierenden Zahlen auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier 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 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 und ergeben sich unter Nicht-Berücksichtigung der Eingrenzung auf AUC bzw. AUR.

Die hierdurch resultierenden Zahlen stellen die bis dato beste Annäherung an die GKV-Zielpopulation dar, insbesondere aufgrund der im Vergleich zu den Angaben im Dossier zu 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.

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 Kisunla (Wirkstoff: Donanemab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. März 2026):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Donanemab 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 Donanemab muss eine Testung des ApoE ϵ 4-Status durchgeführt sowie das Vorliegen einer Amyloid-Beta-Pathologie mittels eines geeigneten Tests bestätigt werden.

Die Behandlung mit Donanemab sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird.

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

Donanemab kann Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) verursachen. Zusätzlich zu ARIA traten bei mit Donanemab behandelten Patientinnen und Patienten intrazerebrale Hämorrhagien mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm auf.

Vor Einleitung der Behandlung mit Donanemab muss ein aktuelles (maximal 6 Monate altes) MRT des Gehirns verfügbar sein, um einzuschätzen, ob bereits ARIA vorbestehen. Ein MRT ist vor der zweiten Infusion (im 1. Monat), vor der dritten Infusion (im 2. Monat), vor der vierten Infusion (im 3. Monat) und vor der siebten Infusion (im 6. Monat) durchzuführen. Bei Patientinnen und Patienten mit ARIA-Risikofaktoren sollte ein zusätzliches MRT nach einjähriger Behandlung (vor der zwölften Infusion) durchgeführt werden.

Wenn eine Patientin bzw. ein Patient zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Symptome zeigt, die auf ARIA hindeuten, ist eine klinische Beurteilung einschließlich eines MRT durchzuführen.

Eine Behandlung mit Donanemab darf bei Patientinnen und Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, nicht begonnen 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. Patientenpass enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen zu den o.g. Voraussetzungen für die Behandlung mit Donanemab und Warnhinweise zu den Risiken von ARIA.

Die Einleitung der Behandlung mit Donanemab hat bei allen Patientinnen und Patienten über ein zentrales Registrierungssystem zu erfolgen, das Teil eines kontrollierten Zugangsprogramms (Controlled Access Programme) ist.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Gemäß Fachinformation von Donanemab beträgt die maximale Behandlungsdauer 18 Monate.

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 einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Donanemab | kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage | 1. Jahr: 13,0 Folgejahr: 6,0 | 1 | 1. Jahr: 13,0 Folgejahr: 6,0 |
| Best Supportive Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Best Supportive Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | |

b) Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|----------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Donanemab | kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage | 1. Jahr: 13,0 Folgejahr: 6,0 | 1 | 1. Jahr: 13,0 Folgejahr: 6,0 |
| 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:

a) Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

| 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 | | | | | |
| Donanemab | <u>1. Jahr</u> 1. Dosis 350 mg, 2. Dosis 700 mg, 3. Dosis 1050 mg, 4. – 13. Dosis 1400 mg <u>Folgejahr:</u> 1 400 mg | <u>1. Jahr</u> 1. Dosis 350 mg, 2. Dosis 700 mg, 3. Dosis 1050 mg, 4. – 13. Dosis 1400 mg <u>Folgejahr:</u> 1 400 mg | <u>1. Jahr</u> 1. Dosis 1 x 350 mg, 2. Dosis 2 x 350 mg, 3. Dosis 3 x 350 mg, 4. – 13. Dosis 4 x 350 mg <u>Folgejahr:</u> 1 400 mg | <u>1. Jahr:</u> 13,0 <u>Folgejahr:</u> 6,0 | <u>1. Jahr:</u> 46 x 350 mg <u>Folgejahr:</u> 24 x 350 mg |
| Best Supportive Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Best Supportive Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |

b) Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

| 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 | | | | | |
| Donanemab | <u>1. Jahr</u> 1. Dosis: 350 mg, 2. Dosis: 700 mg, 3. Dosis: 1050 mg, 4. – 13. Dosis: 1400 mg <u>Folgejahr:</u> 1 400 mg | <u>1. Jahr</u> 1. Dosis: 350 mg, 2. Dosis: 700 mg, 3. Dosis 1050 mg, 4. – 13. Dosis 1400 mg <u>Folgejahr:</u> 1 400 mg | <u>1. Jahr</u> 1. Dosis: 1 x 350 mg, 2. Dosis: 2 x 350 mg, 3. Dosis 3 x 350 mg, 4. – 13. Dosis 4 x 350 mg <u>Folgejahr:</u> 1 400 mg | <u>1. Jahr:</u> 13,0 <u>Folgejahr:</u> 6,0 | <u>1. Jahr:</u> 46 x 350 mg <u>Folgejahr:</u> 24 x 350 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|---|--|---|---|--|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin | | | | | |
| Donepezil | <u>1. und Folgejahre</u> 5 mg – 10 mg | <u>1. und Folgejahre</u> 5 mg – 10 mg | <u>1. und Folgejahre</u> 1 x 5 mg – 1 x 10 mg | 365,0 | <u>1. und Folgejahre</u> 365 x 5 mg – 365 x 10 mg |
| Galantamin | <u>1. und Folgejahre</u> 16 mg – 24 mg | <u>1. und Folgejahre</u> 16 mg – 24 mg | <u>1. und Folgejahre</u> 1 x 16 mg – 1 x 24 mg | 365,0 | <u>1. und Folgejahre</u> 365 x 16 mg – 365 x 24 mg |
| Rivastigmin | <u>1. und Folgejahre</u> 3 mg – 6 mg | <u>1. und Folgejahre</u> 6 mg – 12 mg | <u>1. und Folgejahre</u> 2 x 3 mg – 2 x 6 mg | 365,0 | <u>1. und Folgejahre</u> 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 einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde
- b) Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheken abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|-----------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Donanemab 350 mg | 1 IFK | 991,15 € | 1,77 € | 54,25 € | 935,13 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheken abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Donepezil 5 mg ³ | 98 FTA | 63,17 € | 1,77 € | 4,10 € | 57,30 € |
| Donepezil 10 mg ³ | 98 FTA | 66,26 € | 1,77 € | 4,35 € | 60,14 € |
| Galantamin 16 mg ³ | 84 REK | 57,72 € | 1,77 € | 3,67 € | 52,28 € |
| Galantamin 24 mg ³ | 84 REK | 59,02 € | 1,77 € | 3,77 € | 53,48 € |
| Rivastigmin 3 mg ³ | 112 HKP | 69,90 € | 1,77 € | 4,63 € | 63,50 € |
| Rivastigmin 6 mg ³ | 112 HKP | 73,02 € | 1,77 € | 4,88 € | 66,37 € |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; REK = Retard-Hartkapseln | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2026

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 2., 3., 4. und 7. Infusion müssen gemäß Fachinformation Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren für Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) eine zusätzliche MRT-Untersuchung vor der 12. Infusion erfolgen. Zudem ist ein MRT durchzuführen, wenn eine Patientin bzw. ein Patient Symptome zeigt, die auf ARIA hindeuten.

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

³ Festbetrag

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 einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

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 Donanemab (Kisunla); Kisunla[®] 350 mg; Stand: Februar 2026

- b) Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

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 Donanemab (Kisunla); Kisunla[®] 350 mg; Stand: Februar 2026

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 Kisunla 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 Prüfungsteilnehmer 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 %).

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu insgesamt 7 Studien vor. Unsicherheiten ergeben sich durch das Fehlen von SAS-Auszügen und Abweichungen zwischen den Angaben in Registereinträgen und den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier in Bezug auf zwei der 7 Studien. Überdies wurde eine weitere Studie identifiziert, bei der unklar ist, ob diese zusätzlich zu berücksichtigen ist.

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

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 9. April 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. September 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 20. Oktober 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Donanemab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. Oktober 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 Donanemab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Januar 2026 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Februar 2026 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Februar 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 9. März 2026 statt.

Mit Schreiben vom 10. März 2026 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. März 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 8. April 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. April 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. April 2024 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. September 2025 | Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 3. März 2026 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. März 2026 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 17. März 2026 31. März 2026 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. April 2026 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 16. April 2026 | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL |

Berlin, den 16. April 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken