

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit)

Vom 16. April 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	31
4.	Verfahrensablauf	31
5.	Beschluss	33
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	44
B.	Bewertungsverfahren.....	45
1.	Bewertungsgrundlagen	45
2.	Bewertungsentscheidung	45
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
2.2	Nutzenbewertung	45
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	46
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	47
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	51
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	52
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	53
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	55
5.1	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH.....	55
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	108
5.3	Stellungnahme der Biogen GmbH	113

5.4	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH.....	131
5.5	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	140
5.6	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	145
5.7	Stellungnahme der Life Molecular Imaging GmbH	169
5.8	Stellungnahme der GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG	179
5.9	Stellungnahme des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen e.V. (DNG)	200
5.10	Stellungnahme von Prof. Dr. Timo Grimmer	211
5.11	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN).....	220
5.12	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).....	234
5.13	Stellungnahme des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)	255
5.14	Stellungnahme vom vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	264
5.15	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.....	268
5.16	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	277
5.17	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	287
5.18	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	297
5.19	Stellungnahme von PD Dr. med. Jonathan Vöglein, LMU Klinikum München.....	307
5.20	Stellungnahme des ZVEI e. V. – Verband der Elektro- und Digitalindustrie	317
D.	Anlagen	327
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	327
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	347

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs 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 vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von 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- ϵ 4 (ApoE- ϵ 4)-Träger oder ApoE- ϵ 4-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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

- 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin

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

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

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

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

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

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

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

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

- 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.

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 ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-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.

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>

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 ϵ 4-Heterozygote und -Nichtträger ohne Memantin-Behandlung, die keine AChEI-Therapie zu Screening erhalten (N = 554)			ApoE ϵ 4-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-Summscores

Der CDR wird als Summscore (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 Summscore keine sicheren Rückschlüsse auf die Werte in den einzelnen Domänen zulässt.

Bei einer Aufteilung der Studienpopulation nach CDR-Summscores 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-Summscores 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-medikamentöser Therapien angewendet wurden, sofern diese medizinisch indiziert und verfügbar waren.

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

fehlende Angaben zur Anwendung der Behandlung mit AChEI

Der pharmazeutische Unternehmer legt Angaben zu 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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Träger oder ApoE ϵ 4-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 $\pm$ 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 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 Studienteilpopulationen 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 sich zudem 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 ε4-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 ε4-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 abubrechen, 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 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
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
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 €
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-Tab: 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.

³ Festbetrag

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 €

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 ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-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 ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-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

5. Beschluss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit)

Vom 16. April 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. April 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. April 2026 (BAnz AT 0.04.2026 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Donanemab

Beschluss vom: 16. April 2026

In Kraft getreten am: 16. April 2026

BAnz AT 13.05.2026 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. September 2025):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. April 2026):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Donanemab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Donepezil *oder* Galantamin *oder* Rivastigmin

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-134) und dem Addendum (A26-29), sofern nicht anders indiziert.

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie AACI:

randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, Donanemab versus Placebo (jeweils in Kombination mit AChEI)

Es werden Ergebnisse auf Basis von zwei Studienteilpopulationen dargestellt, die anhand der folgenden Kriterien definiert sind:

• ApoE ε4-Heterozygote und -Nichtträger • keine Memantin-Behandlung • bestehende AChEI-Therapie zu Screening	
Clinical Dementia Rating Scale - Global Score (CDR-GS): 1 oder 2 (nachfolgend „CDR-GS-Teilpopulation“)	Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes (CDR-SB): 4,5 bis 9 (nachfolgend „CDR-SB-Teilpopulation“)

Mortalität

Endpunkt	Donanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität^a					
<u>CDR-GS-Teilpopulation</u>					
	120	6 (5,0)	110	1 (0,9)	5,50 [0,67; 44,96]; 0,122
<u>CDR-SB-Teilpopulation</u>					
	117	6 (5,1)	107	1 (0,9)	5,49 [0,67; 44,84]; 0,122

Morbidität

Endpunkt	Donanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI

	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik mittels CDR-SB; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{b, c}					
<u>CDR-GS-Teilpopulation</u>					
	122	77,3 [77,00; n. b.] 36 (29,5)	110	77,0 [75,71; n. b.] 45 (40,9)	0,80 [0,51; 1,25]; 0,320
<u>CDR-SB-Teilpopulation</u>					
	119	79,0 [77,00; n. b.] 33 (27,7)	107	77,0 [75,71; n. b.] 42 (39,3)	0,75 [0,47; 1,19]; 0,218
Kognition mittels ADAS-Cog13; Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{b, d}					
<u>CDR-GS-Teilpopulation</u>					
	122	n. e. [78,14; n. b.] 20 (16,4)	110	79,9 [76,71; n. b.] 33 (30,0)	0,60 [0,34; 1,06]; 0,079
<u>CDR-SB-Teilpopulation</u>					
	119	n. e. [78,14; n. b.] 19 (16,0)	107	n. e. [76,71; n. b.] 30 (28,0)	0,56 [0,31; 0,9997]; 0,0499

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Donanemab + AChEI		Placebo + AChEI		Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<i>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</i>					
<u>CDR-GS-Teilpopulation</u>					
	120	107 (89,2)	110	90 (81,8)	–
<u>CDR-SB-Teilpopulation</u>					
	117	105 (89,7)	107	84 (78,5)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
<u>CDR-GS-Teilpopulation</u>					
	120	27 (22,5)	110	17 (15,5)	1,46 [0,84; 2,52]; 0,184

<u>CDR-SB-Teilpopulation</u>					
	117	25 (21,4)	107	16 (15,0)	1,43 [0,81; 2,53]; 0,231
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
<u>CDR-GS-Teilpopulation</u>					
	120	20 (16,7)	110	6 (5,5)	3,06 [1,27; 7,33]; 0,011
<u>CDR-SB-Teilpopulation</u>					
	117	19 (16,2)	107	5 (4,7)	3,48 [1,34; 8,98]; 0,008
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Symptomatische ARIA-Ereignisse					
<u>CDR-GS-Teilpopulation</u>					
symptomatische ARIA-Ereignisse, kombiniert ^e	keine Angaben				
symptomatische ARIA-E	120	4 (3,3)		0 (0)	8,26 [0,45; > 100]; 0,123
symptomatische ARIA-H	keine Angaben				
schwerwiegende ARIA-E	120	0 (0)	110	0 (0)	–
schwerwiegende ARIA-H	120	1 (0,8)	110	0 (0)	2,75 [0,11; 66,86]; > 0,999
<u>CDR-SB-Teilpopulation</u>					
symptomatische ARIA-Ereignisse, kombiniert ^e	keine Angaben				
symptomatische ARIA-E	117	5 (4,3)	107	0 (0,0)	10,07 [0,56; > 100]; 0,061
symptomatische ARIA-H	keine Angaben				
schwerwiegende ARIA-E	117	1 (0,9)	107	0 (0,0)	2,75 [0,11; 66,69]; > 0,999
schwerwiegende ARIA-H	117	1 (0,9)	107	0 (0,0)	2,75 [0,11; 66,69]; > 0,999

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^f (PT, UE)					
<u>CDR-GS-Teilpopulation</u>					
	120	7 (5,8)	110	0 (0)	13,76 [0,80; > 100]; 0,015
<u>CDR-SB-Teilpopulation</u>					
	117	8 (6,8)	107	0 (0,0)	15,56 [0,91; > 100]; 0,007
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UE. b. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als der erste Zeitpunkt, an dem das jeweilige Response-Kriterium ohne nachfolgende Verbesserung bis Studienende erfüllt war oder nach einer ersten (bzw. ggf. auch bestätigten) Verschlechterung nur noch fehlende Werte auftraten. c. Eine Zunahme des Scores um $\geq 2,7$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 18). d. Eine Zunahme um $\geq 12,75$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 85). e. Betrachtet werden kombinierte Auswertungen zu folgenden Ereignissen: symptomatische ARIA-E, symptomatische ARIA-H, schwerwiegende ARIA-E und schwerwiegende ARIA-H f. operationalisiert über den PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion					
<u>Abkürzungen</u> AChEI = Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog13 = Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 13-Item Version; ARIA = Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien (amyloid-related imaging abnormalities); ARIA-E = ARIA mit Ödem; ARIA-H = ARIA mit Hämosiderinablagerung; CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = Preferred Term; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SUE = schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)					

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

- 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

und

- 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

circa 131 000 bis 440 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu 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 ε4-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 abubrechen, 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Donanemab	
1. Jahr:	43 015,98 €
Folgejahr:	22 443,12 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
1. Jahr:	652,50 €
Folgejahr:	0 €
Gesamt ⁵ :	
1. Jahr:	43 668,48 €
Folgejahr:	22 443,12 €
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2026)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Donanemab	Zuschläge für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1. Jahr 13,0 Folgejahr: 6,0	1. Jahr: 1 300 € Folgejahr: 600 €

⁵ Hierbei handelt es sich um die Jahrestherapiekosten für die maximale Therapiedauer von 18 Monaten.

- 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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Donanemab	
1. Jahr:	43 015,98 €
Folgejahr:	22 443,12 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	
1. Jahr:	652,50 €
Folgejahr:	0 €
Gesamt ⁵ :	
1. Jahr:	43 668,48 €
Folgejahr:	22 443,12 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Donepezil	
1. und Folgejahre	213,41 € - 223,99 €
Galantamin	
1. und Folgejahre	227,17 € - 232,38 €
Rivastigmin	
1. und Folgejahre	413,88 € - 432,59 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2026)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Donanemab	Zuschläge für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1. Jahr 13,0 Folgejahr: 6,0	1. Jahr: 1 300 € Folgejahr: 600 €

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

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

- a) Erwachsene mit 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

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

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

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

Bei dem Arzneimittel Kisunla handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

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

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

II Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. April 2026 in Kraft.

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

Berlin, den 16. April 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 13.05.2026 B4

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Oktober 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Donanemab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Februar 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 27. März 2026 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Donanemab
- **Handelsname:** Kisunla
- **Therapeutisches Gebiet:** Alzheimer-Krankheit (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-11-01-D-1254

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.02.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.02.2026
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 534,96 kB)

Modul 2

(PDF 368,33 kB)

Modul 3

(PDF 2,11 MB)

Modul 4

(PDF 5,74 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 11,09 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

02.02.2026 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,84 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Donanemab (Kisunla)

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.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Donanemab: beobachtendes Abwarten

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

- Donepezil oder
- Galantamin oder
- Rivastigmin

Stand der Information: September 2025

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.02.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 812,23 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 181,49 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.02.2026
 - Mündliche Anhörung: 09.03.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.03.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(WORD 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.02.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Donanemab - 2025-11-01-D-1254*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 09.03.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.03.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. März 2026 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Donanemab

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	23.02.2026
MSD Sharp & Dohme GmbH	12.02.2026
Biogen GmbH	18.02.2026
UCB Pharma GmbH	19.02.2026
Roche Pharma AG	20.02.2026
Eisai GmbH	20.02.2026
Life Molecular Imaging GmbH	20.02.2026
GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG	20.02.2026
Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e. V. (DNG)	22.02.2026
Prof. Dr. Timo Grimmer, Universitätsklinikum der Technischen Universität München (TUM)	23.02.2026
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	23.02.2026
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	23.02.2026
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)	23.02.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.02.2026
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)	23.02.2026
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	23.02.2026
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.02.2026
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	23.02.2026
PD Dr. Jonathan Vöglein, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München	23.02.2026
Für folgende Stellungnehmer liegt keine Stellungnahmeberechtigung gemäß § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO vor:	
ZVEI e. V. (Verband der Elektro- und Digitalindustrie)	20.02.2026

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Prof. Dr. Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Heisser	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Zschocke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Dichter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Biogen GmbH						
Frau Rosenberger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Elkashef	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
UCB Pharma GmbH						
Herr Schröder	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Wilmes	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Herr Dr. Flacke.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Martin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Eisai GmbH						
Frau Dr. Hüber	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Pfeiffer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Life Molecular Imaging GmbH						
Frau Schalabi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Hemstedt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG						
Frau Dr. Scharl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Geserich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e. V. (DNG)						
Herr Prof. Dr. Frölich	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. Timo Grimmer, für TUM Universitätsklinikum						
Herr Prof. Dr. Grimmer	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)						
Herr Prof. Dr. Dodel	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Schulz	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Herr Prof. Dr. Bschor	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)						
Herr Prof. Dr. Jessen	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herr Dr. Bluhmki	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Hoppe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin)						
Herr Prof. Dr. Drzezga	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Dr. Jonathan Vöglein, Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, München						
Herr Dr. Vöglein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	23.02.2026
Stellungnahme zu	Donanemab (Kisunla®) – 2025-11-01-D-1254
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1 Vorwort Am 02.02.2026 veröffentlichte der G-BA⁶ auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das IQWiG für Donanemab (Kisunla®). Als Hersteller des Wirkstoffes Donanemab (Kisunla®) [1] nimmt Lilly nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG (IQWiG-Bericht Nr. 2176 [2]) auf Grundlage des am 20.10.2025 eingereichten Dossiers. 1.1 Donanemab bei der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit Am 24.09.2025 wurde Donanemab 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 [1], zugelassen. Die Alzheimer-Krankheit (AD: Alzheimer's Disease) ist eine altersbedingte und chronisch-progrediente, neurodegenerative Erkrankung. Sie verläuft entlang eines Kontinuums, das vom präklinischen, asymptomatischen Stadium über die leichte kognitive Störung infolge der Alzheimer-Krankheit (MCI-AD), leichte Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (AD-Demenz) bis hin zur schweren AD-Demenz reicht. Pathologische Biomarker-Veränderungen, insbesondere der Aufbau der krankheitsdefinierenden Amyloid-Plaques, beginnen schon viele	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

⁶ Zur besseren Lesbarkeit werden alle Abkürzungen am Ende des Dokuments erläutert.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Jahre bis Jahrzehnte vor dem Auftreten erster klinischer Symptome. Gemäß S3-Leitlinie Demenzen haben Alzheimer-Erkrankte im Stadium der MCI ein > 90%iges Risiko, innerhalb von 5 Jahren manifest dement zu werden. Es besteht also für Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit ein großer therapeutischer Bedarf. Seit über zwei Jahrzehnten wurden keine medizinischen Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit Alzheimer-Krankheit erzielt. Bislang standen nur zeitlich-begrenzt wirksame, symptomatische Therapien (insbesondere Acetylcholinesterase-Inhibitoren, AChE-I) für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit ab dem Stadium der leichten Demenz zur Verfügung, ohne relevanten Effekt auf den Pathomechanismus und das Fortschreiten der Erkrankung. Für die MCI-AD gab es bis vor Kurzem überhaupt keine wirksamen Therapien. Die Einführung von Donanemab stellt daher einen wichtigen Meilenstein in der Behandlung der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit dar und schließt eine relevante therapeutische Lücke für die betroffenen Patienten. Donanemab greift direkt in das ursächliche Krankheitsgeschehen ein und führt zu einer raschen Entfernung der schädlichen Amyloid-Plaques. In der Zulassungsstudie AACI konnte für Donanemab eine signifikante Risikoreduktion für einen Übergang von der MCI-AD zur leichten AD-Demenz bzw. in schwerere Demenzstadien dokumentiert werden. Donanemab zögert damit nachweislich das Fortschreiten der Krankheit heraus, und ermöglicht den Patienten, ihr kognitives Leistungsvermögen, ihre Alltagskompetenz und somit ihre Selbstständigkeit länger aufrechtzu-erhalten. Anders als bei den AChE-I ist das Therapieziel bei Donanemab also nicht eine symptomatische Besserung, sondern eine längerfristige Verlangsamung der Krankheitsprogression bzw. eine längerfristige Stabilisierung des aktuellen kognitiven und funktionellen Leistungsniveaus.	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als gegen Amyloid-Plaques gerichteter Antikörper kann mit Donanemab dieses Therapieziel mit einer zeitlich begrenzten Therapiedauer von 6 bis maximal 18 Monaten erreicht werden, wobei der progressionsverlangsamende Effekt nach erfolgreicher Entfernung der Amyloid-Plaques (und Beendigung der Therapie) fortwährt. Entsprechend wurde eine Empfehlung für den Einsatz von Donanemab in die aktuelle Konsultationsfassung der AWMF-S3-Leitlinie aufgenommen: nach sorgfältiger Aufklärung über alternative Handlungs- und Behandlungsmöglichkeiten wird Donanemab für Patienten empfohlen, die eine klinisch gesicherte Diagnose einer MCI-AD oder einer leichten AD-Demenz haben, sofern bei ihnen eine amyloide Pathologie mittels validierter Verfahren nachgewiesen wurde und sie entweder APOE-ε4 heterozygot oder APOE-ε4-Nichtträger sind [3]. Gemäß aktueller Konsultationsfassung der S3-Leitlinie „ist die Kombination von Lecanemab oder Donanemab mit AChE-I bei der leichten AD-Demenz (grundsätzlich) sinnvoll, da es sich um komplementäre und nicht alternative Wirkmechanismen handelt“ [3]. Die Anwendung von Donanemab unterliegt einem kontrollierten Zugangsprogramm (Controlled Access Program; kurz: CAP), welches den Zugang zu Donanemab auf vorab ausgewählte, spezialisierte Zentren beschränkt. Die Zentren müssen insbesondere Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit haben, einen Zugang zu validierten Methoden zur Beurteilung der Amyloid-Pathologie des Gehirns aufweisen, und darüber hinaus Zugang zu intravenösen Infusionen, zu zeitnaher MRT und zu einer ApoE-ε4-Testung haben.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Therapie mit Donanemab ist in der klinischen Praxis daher auf ein sehr klar definiertes Patientenkollektiv und ein hochspezialisiertes Versorgungsetting beschränkt. 1.2 Besonderheiten der AMNOG-Nutzenbewertung bei der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit Bei der Festlegung des Bewertungsumfangs für Donanemab richtete sich der G-BA gemäß Verfahrensordnung insbesondere nach dem Zulassungsstatus und dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Für Letzteren steht aus Sicht des G-BA das S3-Leitlinien-konforme Konzept der syndromalen Dichotomisierung von MCI-AD und leichter AD-Demenz im Vordergrund: die AWMF-S3-Leitlinie empfiehlt AChE-I ausschließlich für die Behandlung von Patienten mit mindestens leichter AD-Demenz, und AChE-I sind erst ab diesem Krankheitsstadium zugelassen. Es ist die Grundlage für die festgelegten Fragestellungen des G-BA und die Unterteilung der Zielpopulation in zwei Teilpopulationen: i) Erwachsene mit MCI-AD (Teilpopulation a1; zVT: Best Supportive Care⁷) und ii) Erwachsene mit leichter AD-Demenz (Teilpopulation a2; zVT: Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin) [4]. Parallel dazu, im hochspezialisierten Versorgungsetting, ist die Therapie-Entscheidung nicht primär an die syndromalen Krankheitsstadien geknüpft, deren klinische Abgrenzung erheblichen subjektiven Unsicherheiten und der Tagesform der Patienten unterliegt. Stattdessen erfolgt die Therapieentscheidung vorrangig basierend auf dem Vorliegen einer Biomarker-basierten Alzheimer-Diagnose und einer Mindestsymptomlast. Das zugrundeliegende Konzept wird durch das Alzheimer-Kontinuum mit fließenden Stadien-Übergängen beschrieben. Daraus ergäbe sich im Kontext der	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. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen.

⁷ Änderung von beobachtenden Abwarten zu BSC im laufenden Nutzenbewertungsverfahren. Die Änderung der zVT hat keinen Einfluss auf die Eignung der AACI Studie.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung eine fragestellungsübergreifende zVT im Gegensatz. Aus diesem Grund stellte Lilly in Modul 4 ergänzend zu den Teilpopulationen auch die Gesamtpopulation dar. In der vorliegenden Stellungnahme wird der Fokus auf die Teilpopulationen gelegt, und Lilly nimmt, entsprechend den Anforderungen des IQWiG und G-BA, eine weitere Abgrenzung der Teilpopulationen a1 und a2 vor. Durch verschiedene Operationalisierungen der Teilpopulationen werden mit der eingereichten Stellungnahme unterschiedliche Facetten in der Versorgung von Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit abgebildet (siehe folgende Abschnitte). 1.3 Vorgehen im Dossier zur frühen Nutzenbewertung Die Nutzenbewertung von Donanemab wurde auf Grundlage der pivotalen AACI Studie vorgenommen. Bei Einschluss der Patienten in die AACI Studie erfolgte keine explizite Differenzierung des klinischen Stadiums gemäß ärztlicher Einschätzung nach den vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen, da dies auch keine Anforderung seitens der Zulassungsbehörden ist.	<u>Patientenpopulation 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</u> Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse lässt sich 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 Patientengruppe a bestimmt. <u>Patientenpopulation 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</u> In der Gesamtschau der Evidenzlage werden die AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b bestimmt. Im Dossier wurden Auswertungen zu zwei Teilpopulationen der Studie AACI vorgelegt. Diese wurden durch Exklusion von

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daher wählte Lilly die AChE-I-Therapiesituation vor Randomisierung als Indikator für das Krankheitsstadium, um die Fragestellungen des G-BA zu adressieren, wie z. B. auch in der Herleitung epidemiologischer Maßzahlen üblich: unter der Annahme einer Zulassungs- und Leitlinien-konformen Anwendung wurden AChE-I zu Baseline als Indikator für das Vorliegen einer leichten AD-Demenz herangezogen (Teilpopulation a2). Patienten ohne AChE-I zu Baseline wurden dem Stadium der MCI-AD zugeordnet (Teilpopulation a1). Die auf dieser Grundlage gebildete Teilpopulation a1 (MCI-AD) weist eine geringere Krankheitslast auf als die Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz) [4]. Die beobachteten Unterschiede in der Krankheitslast sind in Muster und Ausmaß im Einklang mit der Differenzierung nach klinischer Diagnose wie in der pivotalen Studie Clarity AD für Lecanemab durchgeführt [5]. Da kognitive und funktionelle Defizite in der Teilpopulation a2 durch die bereits seit mindestens 30 Tagen vorbestehende Behandlung mit AChE-Inhibitoren „maskiert“ werden können, ergeben sich erwartungsgemäß nur moderate Unterschiede in den erkrankungsbezogenen Patientencharakteristika zwischen beiden Teilpopulationen. Auch eine gewisse Unschärfe bei der Zuordnung der Patienten in die Krankheitsstadien nach Therapiesituation trägt zur Abschwächung der Unterschiede bei. Die Unschärfe ergibt sich aus dem potenziellen Off-Label-Einsatz von AChE-I bei Patienten mit MCI-AD, und aus der medikamentösen Nicht-Behandlung (z. B. wegen Unverträglichkeit ggü. AChE-I) von Patienten mit leichter AD-Demenz, obwohl diese bereits eine leichte AD-Demenz aufweisen. Insgesamt stellt die Unsicherheit die Eignung dieser Vorgehensweise im Rahmen der Fragestellung der frühen Nutzenbewertung aus Sicht von Lilly jedoch nicht infrage. Auf Basis dieses Vorgehen zeigten sich in den Teilpopulationen a1 und a2 jeweils beträchtliche, statistisch signifikante Vorteile von Donanemab, konsistent über eine Vielzahl patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkte ggü. der jeweiligen	ApoE ε4-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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zVT. Die Robustheit der Ergebnisse wird neben zahlreichen Sensitivitätsanalysen dadurch untermauert, dass trotz einer ca. 70%-igen Reduktion der Stichprobengröße infolge der Modifikation der Studienpopulation die deutlichen Effekte bestehen bleiben [4]. 1.4 Beantwortung der Kritik aus dem IQWiG-Bericht – Ergänzende Operationalisierungen der Teilpopulationen Anders als Lilly kommt das IQWiG in seinem Bericht zu dem Schluss, dass die oben beschriebenen Limitationen bei der Bildung der Teilpopulation a1 und a2 [4] einer Bewertung der im Dossier dargestellten Ergebnisse entgegensteht. Im IQWiG-Bericht wird dies mit dem „nicht vernachlässigbaren“ Anteil von Patienten begründet, der aufgrund eines Einschlusses in die Teilpopulation a1 bzw. Teilpopulation a2 die Fragestellung des G-BA nicht beantworten lässt [2]. In umfassenden ergänzenden Analysen nimmt Lilly im Rahmen der Stellungnahme weitere Abgrenzungen der Teilpopulation a1 und a2 auf Basis von klinischen Bewertungsskalen vor. Lilly verwendet zusätzlich zur AChE-I-Therapiesituation im 1. Selektionsschritt verschiedene, teils präspezifizierte, etablierte und validierte Schwellenwerte des MMST, CDR-GS und CDR-SB im 2. Selektionsschritt für die Zuordnung der Patienten in die AD-Stadien (Tabelle 1). Für den MMST gibt die S3-Leitlinie als orientierende Werte für eine leichte Demenz 20 bis 26 Punkte an. Für den CDR-GS zeigen Werte von 0,5 eine MCI an, während die Werte ≥ 1 eine mindestens leichte Demenz anzeigen [3, 6]. Gemäß der Beschreibung des CDR-SB seitens des IQWiG entsprechen die Werte von 0,5 bis 4,0 einer MCI und die Werte von 4,5 bis 9,0 einer leichten Demenz [7]. Weitere Details zur Aufteilung der Population, zur statistischen Methodik sowie die ausführlichen Ergebnisse der auf oben beschriebener Weise modifizierten Teilpopulationen finden sich in einem separaten Ergebnisdokument [8].	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. 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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
Tabelle 1: Ergänzende Operationalisierung der Teilpopulationen <table><tr><th rowspan="3">Klinische Skala</th><th>Teilpopulation a1 (MCI-AD)</th><th>Teilpopulation a2 (mild AD)</th></tr><tr><th>Keine Therapie mit AChE-I ¹</th><th>Therapie mit AChE-I ¹</th></tr><tr><th>zusätzliches Kriterium: ²</th><th>zusätzliches Kriterium: ²</th></tr><tr><td>MMST</td><td>27 ≤ MMST ≤ 30</td><td>20 ≤ MMST ≤ 26</td></tr><tr><td>CDR-GS</td><td>CDR-GS = 0,5</td><td>CDR-GS = 1 oder 2 ³</td></tr><tr><td>CDR-SB</td><td>0,5 ≤ CDR-SB Total ≤ 4,0</td><td>4,5 ≤ CDR-SB Total ≤ 9</td></tr></table> ¹ Selektionskriterium entsprechend dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung ² zusätzliches Selektionskriterium im Rahmen der Analysen der Stellungnahme. MMST: Werte zu Screening (Präspezifizierte Subgruppe). CDR-GS, CDR-SB: Werte zu Baseline. ³ Patienten mit CDR-GS = 2 zu Baseline nur in Einzelfällen.	Klinische Skala	Teilpopulation a1 (MCI-AD)	Teilpopulation a2 (mild AD)	Keine Therapie mit AChE-I ¹	Therapie mit AChE-I ¹	zusätzliches Kriterium: ²	zusätzliches Kriterium: ²	MMST	27 ≤ MMST ≤ 30	20 ≤ MMST ≤ 26	CDR-GS	CDR-GS = 0,5	CDR-GS = 1 oder 2 ³	CDR-SB	0,5 ≤ CDR-SB Total ≤ 4,0	4,5 ≤ CDR-SB Total ≤ 9	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. <i>zur Bildung von Teilpopulationen anhand des MMST</i> 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
Klinische Skala		Teilpopulation a1 (MCI-AD)	Teilpopulation a2 (mild AD)														
		Keine Therapie mit AChE-I ¹	Therapie mit AChE-I ¹														
	zusätzliches Kriterium: ²	zusätzliches Kriterium: ²															
MMST	27 ≤ MMST ≤ 30	20 ≤ MMST ≤ 26															
CDR-GS	CDR-GS = 0,5	CDR-GS = 1 oder 2 ³															
CDR-SB	0,5 ≤ CDR-SB Total ≤ 4,0	4,5 ≤ CDR-SB Total ≤ 9															
Im Folgenden werden die Ergebnisse kurz zusammengefasst: Teilpopulation a1 (MCI-AD): Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4; Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz): Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7. Ausführliche Ergebnistabellen zur Wirksamkeit finden sich für: Teilpopulation a1 (MCI-AD) in Tabelle 11 und für Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz) in Tabelle 12, jeweils im Anhang zu diesem Dokument.																	

Teilpopulation a1 (MCI-AD)

Tabelle 2: Zusammenfassung der wichtigsten Ereigniszeitanalysen für Teilpopulation a1 (MCI-AD)

Endpunkt	Teilpopulation a1 (MCI-AD)			
	AChE-I Therapie-Situation allein (kein AChE-I - Dossier) (N = 554)	zus. nach 27 ≤ MMST ≤ 30 (N = 130)	zus. nach CDR-GS = 0,5 (N = 392)	zus. nach 0,5 ≤ CDR-SB ≤ 4,0 (N = 388)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten (≥ 15%); HR [95% KI]				
iADRS	0,88 [0,53; 1,46]	5,80 [0,01; >100] ¹	0,88 [0,42; 1,85]	0,98 [0,47; 2,03]
ADAS-Cog13	0,49 [0,27; 0,88]	0,00 [0,00; >100] ²	0,49 [0,21; 1,14]	0,57 [0,25; 1,27]
CDR-SB	0,42 [0,28; 0,64]	0,46 [0,11; 1,95]	0,40 [0,23; 0,70]	0,42 [0,24; 0,73]
Zeit bis zu jeglichem klinischen Krankheitsprogress; HR [95% KI]				
CDR-GS	0,74 [0,55; 0,9997]	0,68 [0,30; 1,52]	0,79 [0,56; 1,11]	0,77 [0,55; 1,09]
Zeit bis zum klinischen Krankheitsprogress in die mittelschwere AD-Demenz³; HR [95% KI]				
CDR-GS	0,27 [0,11; 0,64]	NE	0,33 [0,09; 1,29]	0,45 [0,13; 1,49]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Fett hervorgehoben sind Endpunkte mit statistisch signifikanten (p < 0,05) Behandlungsarm-Unterschieden (jeweils Donanemab vs. Placebo). 1. Instabile Effektschätzung aufgrund geringer Ereigniszahlen. Unbedingter Exakter Test nach Barnard basierend auf Vierfeldertafel: p-Wert = 0,812 (1/77 vs. 1/53 Patienten). 2. Instabile Effektschätzung aufgrund geringer Ereigniszahlen. Unbedingter Exakter Test nach Barnard basierend auf Vierfeldertafel: p-Wert = 0,015 (0/77 vs. 4/53 Patienten). 3. Endpunkt wurde für die vorliegende Stellungnahme ergänzt. HR, 95% KI basierend auf Cox Regression.				

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

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 3: Zusammenfassung der wichtigsten binären Analysen für Teilpopulation a1 (MCI-AD)

Endpunkt	Teilpopulation a1 (MCI-AD)			
	AChE-I Therapie-Situation allein (kein AChE-I - Dossier) (N = 554)	zus. nach 27 ≤ MMST ≤ 30 (N = 130)	zus. nach CDR-GS = 0,5 (N = 392)	zus. nach 0,5 ≤ CDR-SB ≤ 4,0 (N = 388)
Vollständiger Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten zu Woche 76; RR [95% KI]				
iADRS	1,67 [1,14; 2,46]	1,23 [0,68; 2,23]	1,63 [1,07; 2,50]	1,62 [1,06; 2,48]
ADAS-Cog13	1,68 [1,15; 2,46]	1,35 [0,79; 2,29]	1,38 [0,91; 2,09]	1,41 [0,93; 2,13]
CDR-SB	1,43 [1,01; 2,02]	1,25 [0,70; 2,24]	1,13 [0,76; 1,68]	1,14 [0,76; 1,71]
Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten (≥ 15%) zu Woche 76¹; RR [95% KI]				
iADRS	0,58 [0,38; 0,87]	0,20 [0,02; 1,93]	0,62 [0,35; 1,09]	0,66 [0,38; 1,15]
ADAS-Cog13	0,38 [0,21; 0,69]	0,12 [0,01; 1,12]	0,41 [0,19; 0,90]	0,44 [0,21; 0,94]
CDR-SB	0,52 [0,37; 0,73]	0,62 [0,19; 1,99]	0,58 [0,38; 0,89]	0,59 [0,38; 0,91]
Klinische Progressionsfreiheit zu Woche 76; RR [95% KI]				
CDR-GS	1,22 [1,003; 1,48]	1,13 [0,91; 1,39]	1,18 [0,97; 1,44]	1,20 [0,98; 1,45]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Fett hervorgehoben sind Endpunkte mit statistisch signifikanten (p < 0,05) Behandlungsarm-Unterschieden (jeweils Donanemab vs. Placebo). 1. Endpunkt wurde für die vorliegende Stellungnahme ergänzt. RR, 95% KI und p-Wert basierend auf logistischer Regression. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter der Annahme von zufällig fehlenden Werten ersetzt.				

In den ergänzend operationalisierten Teilpopulationen a1 (MCI-AD) zeigten sich über nahezu alle Wirksamkeitsendpunkte konsistent numerische und teils

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
statistisch signifikante Vorteile für Donanemab ggü. Placebo, trotz erheblicher Reduktion der Stichprobengröße. In der sehr kleinen Teilpopulation a1 zus. nach MMST (N=130) zeigten sich durchgehend numerische Vorteile für Donanemab. In den beiden Teilpopulationen a1 zus. nach CDR-GS und nach CDR-SB hatte jeweils ein statistisch signifikanter höherer Anteil der Patienten im Donanemab-Arm einen vollständigen Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS zu Woche 76 im Vergleich zum Placebo-Arm. Auch das Risiko einer dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB ($\geq 15\%$) war gemäß Ereigniszeitanalysen in beiden Teilpopulationen a1 zus. nach CDR-GS und nach CDR-SB unter Donanemab im Vergleich zu Placebo jeweils statistisch signifikant um ca. 60% reduziert. Hiermit im Einklang zeigte sich in korrespondierenden Responderanalysen jeweils ein statistisch signifikant kleinerer Anteil der Patienten im Donanemab-Arm eine Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten ($\geq 15\%$) nach CDR-SB und ADAS-Cog13 zu Woche 76 im Vergleich zum Placebo-Arm. Die Ergebnisse stehen hinsichtlich der Effektrichtung und Effektstärken im Einklang mit den Ergebnissen zur Umsetzung der Teilpopulation a1 im Dossier gemäß Therapiesituation zu Baseline.	Die Patientengruppe a umfasst Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote ApoE ϵ4-Träger oder ApoE ϵ4-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.

Tabelle 4: Zusammenfassung der wichtigsten Sicherheitsendpunkte für Teilpopulation a1 (MCI-AD)

Endpunkt	Teilpopulation a1 (MCI-AD)			
	AChE-I Therapie-Situation allein (kein AChE-I - Dossier) (N = 550)	zus. nach 27 ≤ MMST ≤ 30 (N = 130)	zus. nach CDR-GS = 0,5 (N = 390)	zus. nach 0,5 ≤ CDR-SB ≤ 4,0 (N = 386)
Schwerwiegende UE	1,20 [0,80; 1,79]	0,89 [0,42; 1,89]	1,06 [0,66; 1,70]	1,03 [0,64; 1,67]
Abbruch der Behandlung aufgrund UE	3,71 [1,74; 7,92]	5,51 [0,71; 42,74]	5,30 [1,87; 15,03]	7,13 [2,18; 23,35]
UE mit Todesfolge	2,87 [0,30; 27,44]	N.E.	0,92 [0,06; 14,62]	0,93 [0,06; 14,76]
Symptomatische ARIA ¹	37,34 [2,27; >100]	11,77 [0,69; >100]	26,73 [1,61; >100]	26,98 [1,62; >100]
Schwerwiegende ARIA ²	10,53 [0,59; >100]	3,46 [0,17; 70,68]	6,45 [0,34; >100]	6,51 [0,34; >100]
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion PT	25,85 [3,54; >100]	13,15 [0,78; >100]	14,74 [1,97; >100]	14,88 [1,99; >100]

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Fett hervorgehoben sind Endpunkte mit statistisch signifikanten (p < 0,05) Behandlungsarm-Unterschieden (jeweils Donanemab vs. Placebo).
1. ARIA-E und/oder ARIA-H basierend auf TEAE-Cluster und radiographischer Klassifizierung (für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzt).
2. Schwerwiegende ARIA (ARIA-E und/oder ARIA-H) basierend auf TEAE-Cluster (für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzt).

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte in den ergänzend operationalisierten Teilpopulationen a1 ergab keine neuen Erkenntnisse im Vergleich zum Dossier zur frühen Nutzenbewertung. In den Gesamtraten zu schwerwiegenden UE und schwerwiegenden ARIA zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Donanemab zeigten sich für Abbruch der Behandlung aufgrund von UE, symptomatischen ARIA und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.

Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz)

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

Tabelle 5: Zusammenfassung der wichtigsten Ereigniszeitanalysen für Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz)

Endpunkt	Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz)			
	AChE-I Therapie-Situation allein (mit AChE-I-Dossier) (N = 568)	zus. nach 20 ≤ MMST ≤ 26 (N = 495)	zus. nach CDR-GS 1 oder 2 (N = 232)	zus. nach 4,5 ≤ CDR-SB ≤ 9 (N = 226)
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten (≥ 15%); HR [95% KI]				
iADRS	0,69 [0,45; 1,07]	0,71 [0,45; 1,11]	0,76 [0,43; 1,33]	0,77 [0,43; 1,39]
ADAS-Cog13	0,63 [0,40; 0,98]	0,65 [0,41; 1,02]	0,60 [0,34; 1,06]	0,56 [0,31; 0,9997]
CDR-SB	0,70 [0,50; 0,97]	0,67 [0,48; 0,94]	0,80 [0,51; 1,25]	0,75 [0,47; 1,19]
Zeit bis zu jeglichem klinischen Krankheitsprogress; HR [95% KI]				
CDR-GS	0,67 [0,51; 0,88]	0,59 [0,44; 0,79]	1,03 [0,64; 1,66]	0,80 [0,50; 1,29]
Zeit bis zum klinischen Krankheitsprogress in die mittelschwere AD-Demenz¹; HR [95% KI]				
CDR-GS	0,74 [0,42; 1,30]	0,75 [0,48; 1,17]	1,03 [0,64; 1,66]	0,93 [0,57; 1,52]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Fett hervorgehoben sind Endpunkte mit statistisch signifikanten (p < 0,05) Behandlungsarm-Unterschieden (jeweils Donanemab/SoC vs. Placebo/SoC). 1. Endpunkt wurde für die vorliegende Stellungnahme ergänzt. HR, 95% KI basierend auf Cox Regression.				

Tabelle 6: Zusammenfassung der wichtigsten binären Analysen für Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz)

Die Patientengruppe b umfasst Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote ApoE ε4-Träger oder ApoE ε4-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

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz)				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.
Endpunkt	AChE-I Therapie-Situation allein (mit AChE-I-Dossier) (N = 568)	zus. nach 20 ≤ MMST ≤ 26 (N = 495)	zus. nach CDR-GS 1 oder 2 (N = 232)	zus. nach 4.5 ≤ CDR-SB ≤ 9 (N = 226)	
Vollständiger Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten zu Woche 76; RR [95% KI]					
iADRS	2,00 [1,30; 3,07]	2,24 [1,33; 3,78]	1,57 [0,71; 3,48]	1,48 [0,65; 3,34]	
ADAS-Cog13	1,77 [1,20; 2,60]	1,93 [1,23; 3,03]	1,64 [0,80; 3,37]	1,66 [0,78; 3,52]	
CDR-SB	1,85 [1,26; 2,70]	2,14 [1,38; 3,32]	1,29 [0,71; 2,35]	1,57 [0,83; 2,97]	
Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten (≥ 15%) zu Woche 76 ¹ ; RR [95% KI]					
iADRS	0,63 [0,46; 0,88]	0,61 [0,44; 0,85]	0,72 [0,50; 1,02]	0,70 [0,48; 1,01]	
ADAS-Cog13	0,55 [0,36; 0,85]	0,54 [0,35; 0,82]	0,60 [0,38; 0,93]	0,58 [0,36; 0,91]	
CDR-SB	0,71 [0,55; 0,92]	0,70 [0,54; 0,91]	0,78 [0,58; 1,06]	0,76 [0,55; 1,05]	
Klinische Progressionsfreiheit zu Woche 76; RR [95% KI]					
CDR-GS	1,42 [1,16; 1,74]	1,56 [1,24; 1,96]	1,13 [0,85; 1,50]	1,20 [0,88; 1,62]	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Fett hervorgehoben sind Endpunkte mit statistisch signifikanten (p < 0,05) Behandlungsarm-Unterschieden (jeweils Donanemab/SoC vs. Placebo/SoC). 1. Endpunkt wurde für die vorliegende Stellungnahme ergänzt. RR, 95% KI und p-Wert basierend auf logistischer Regression. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter der Annahme von zufällig fehlenden Werten ersetzt.					
In den ergänzend operationalisierten Teilpopulationen a2 (leichte AD-Demenz) ergaben sich ebenfalls für fast alle Wirksamkeitsendpunkte numerische und teilweise statistisch signifikante Vorteile für Donanemab/SoC ggü. Placebo/SoC.					
In der Teilpopulation a2 zus. nach MMST zeigten unter Donanemab/SoC ca. doppelt so viele Patienten einen vollständigen Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS und CSR-SB als unter Placebo/SoC, der Behandlungsarm-Unterschied war statistisch signifikant. Auch der Anteil der Patienten mit einer					

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
≥ 15%-iger Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS und CDR-SB war unter Donanemab/SoC statistisch signifikant kleiner als unter Placebo / SoC. Das Risiko für einen klinischen Progress war unter Donanemab/SoC statistisch signifikant um über 40% reduziert. In den beiden Teilpopulationen a2 zus. nach CDR-GS und CDR-SB war der Anteil von Patienten mit einer Verschlechterung der Kognition nach ADAS-Cog13 (≥ 15%) zu Woche 76 unter Donanemab/SoC statistisch signifikant kleiner als unter Placebo / SoC. Für die anderen Endpunkte zeigten sich großteils numerische Vorteile für Donanemab. Diese Ergebnisse stehen hinsichtlich der Effektrichtung und Effektstärken im Einklang mit den Ergebnissen zur Umsetzung der Teilpopulation a2 im Dossier gemäß AChE-I Therapiesituation.	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Tabelle 7: Zusammenfassung der wichtigsten Sicherheitsendpunkte für Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz)				
	Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz)			
Endpunkt	ACHE-I Therapie-Situation allein (mit AChE-I - Dossier (N = 565))	zus. nach 20 ≤ MMST ≤ 26 (N = 492)	zus. nach CDR-GS 1 oder 2 (N = 230)	zus. nach 4.5 ≤ CDR-SB ≤ 9 (N = 224)
Schwerwiegende UE	1,38 [0,95; 2,01]	1,25 [0,84; 1,87]	1,46 [0,84; 2,52]	1,43 [0,81; 2,53]
Abbruch der Behandlung aufgrund UE	4,37 [2,15; 8,88]	3,67 [1,79; 7,50]	3,06 [1,27; 7,33]	3,48 [1,34; 8,98]
UE mit Todesfolge	2,83 [0,76; 10,57]	2,33 [0,61; 8,92]	5,50 [0,67; 44,96]	5,49 [0,67; 44,84]
Symptomatische ARIA¹	9,03 [2,11; 38,71]	7,50 [1,73; 32,45]	5,50 [0,67; 44,96]	6,40 [0,80; 51,18]
Schwerwiegende ARIA ²	9,56 [0,52; >100]	9,00 [0,49; >100]	2,75 [0,11; 66,86]	4,58 [0,22; 94,26]
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion PT	16,99 [2,27; >100]	16,00 [2,14; >100]	13,76 [0,80; >100]	15,56 [0,91; >100]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Fett hervorgehoben sind Endpunkte mit statistisch signifikanten (p < 0,05) Behandlungsarm-Unterschieden (jeweils Donanemab/SoC vs. Placebo/SoC). 1. ARIA-E und/oder ARIA-H basierend auf TEAE-Cluster und radiographischer Klassifizierung (für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzt). 2. Schwerwiegende ARIA (ARIA-E und/oder ARIA-H) basierend auf TEAE-Cluster Klassifizierung (für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzt).				
Die Analyse der Sicherheitsendpunkte in den ergänzend operationalisierten Teilpopulationen a2 ergab im Vergleich zum Dossier zur frühen Nutzenbewertung keine neuen Erkenntnisse. In den Gesamtraten der schwerwiegenden UE und schwerwiegenden ARIA zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Donanemab zeigten sich für Abbruch der Behandlung aufgrund von UE, symptomatischen ARIA (nur zus. nach MMST) und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.				

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fazit Trotz stark reduzierter Analysepopulationen bestätigen die Ergebnisse aus den ergänzend definierten Teilpopulationen a1 und a2, jeweils zusätzlich nach MMST, CDR-GS und CDR-SB, insgesamt die Ergebnisse der nur nach AChE-I-Therapiesituation gebildeten Teilpopulationen aus Modul 4 des Dossiers [4]. Die Vorteile von Donanemab sowohl hinsichtlich des vollständigen Erhalts bzw. einer Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Kognition und Alltagsaktivitäten als auch hinsichtlich der Reduktion des Risikos einer dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten lassen sich sowohl für Patienten mit MCI-AD als auch für Patienten mit leichter AD-Demenz in unterschiedlich operationalisierten Populationen demonstrieren. Die eindrücklichen Vorteile werden nicht durch die negativen Effekte infrage gestellt. Lilly sieht daher einen beträchtlichen Zusatznutzen für Donanemab in beiden Teilpopulationen a1 und 2 als gerechtfertigt an. Im nachfolgenden, spezifischen Teil der Stellungnahmen werden folgende Aspekte adressiert: • 2.1: Abgrenzung der MCI-AD von der leichten AD-Demenz • 2.2: Ein- und Ausschlusskriterien der in die AACI Studie eingeschlossenen Patienten • 2.3: Kontraindikationen einschl. Antikoagulantien • 2.4: Dosierung von Donanemab nach der Titrationsphase • 2.5: Donanemab-Anwendung bei der mittelschweren AD-Demenz • 2.6: Fehlende Auswertungen für Anwendung der zVT • 2.7: Langzeitwirksamkeit von Donanemab	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• 2.8: Epidemiologie/Anzahl der Patienten in der Zielpopulation • 2.9: Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	<u>Patientengruppe 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</u> 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 in dieser Patientenpopulation nicht belegt. <u>Patientengruppe 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</u> Es werden Daten auf Basis von zwei Studienteilpopulationen 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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I. 37	2 Spezifische Aspekte 2.1 Abgrenzung der MCI-AD von der leichten AD-Demenz <i>Position IQWiG</i> Wie im IQWiG-Bericht beschrieben, berge die Abgrenzung einer MCI-AD von einer leichten AD-Demenz Unsicherheiten, da sie nur schwer objektivierbar und sowohl von patientenindividuellen Faktoren als auch von dem beurteilenden Arzt abhängig sei und individuell erfolge. Es wird weiter hervorgehoben [2], dass die Abgrenzung von MCI-AD und leichter AD-Demenz im Versorgungsalltag anhand der Beeinträchtigung der Alltagskompetenz prinzipiell möglich sei. Darüber hinaus unterscheiden sich die Patientenpopulationen in den jeweils zur Verfügung stehenden, zulassungskonformen Therapieoptionen. Die Bildung von Teilpopulationen auf Grundlage einer zulassungskonformen und leitliniengerechten AChE-I-Therapie, wie von Lilly durchgeführt, sei gemäß IQWiG allerdings nicht sachgerecht, da Patienten mit MCI-AD teilweise Off-Label mit AChE-Inhibitoren behandelt werden können, während Patienten trotz leichter AD-Demenz keine AChE-I-Therapie erhalten haben	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Hinsichtlich der Patientengruppendifferenzierung und differenziellen zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auf die obenstehenden Ausführungen verwiesen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	könnten. Die daraus resultierende Unschärfe verdeutliche sich auch dadurch, dass Unterschiede in verschiedenen Skalenwerten zur Krankheitslast zwischen der Teilpopulation a1 und a2 wesentlich geringer seien als erwartet. <i>Position Lilly</i> Diskussion zur Eignung der AChE-I Therapiesituation als Proxy für das Krankheitsstadium Bei klassischer Betrachtungsweise des Behandlungsansatzes (d. h. Therapieentscheidung ergibt sich primär aus der syndromalen Dichotomisierung der Stadien) ist das Heranziehen der Therapiesituation zu Baseline (AChE-I zu Baseline: ja vs. nein) als Proxy für die Alzheimer-Stadieneinteilung zunächst als ein methodisch plausibles Vorgehen anzusehen. Denn gemäß Zulassung der AChE-I und relevanter Leitlinien sind nur Patienten mit mindestens leichter AD-Demenz mit AChE-I zu behandeln; Patienten mit MCI sind dagegen ausdrücklich davon ausgenommen. Es wird z. B. gemäß deutscher AWMF S3-Leitlinie explizit keine Anwendung von AChE-I bei der MCI einschließlich der MCI-AD empfohlen (starke Empfehlung). Es existiert keine Evidenz für die Wirksamkeit von AChE-I bei Patienten mit MCI oder MCI-AD; demgegenüber steht aber ein bekanntes Nebenwirkungsrisiko der AChE-I [3]. Für die Versorgungspraxis ist davon auszugehen, dass ein überwiegender Teil der Patienten entsprechend diesem	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Hinsichtlich der Heranziehbarkeit der gebildeten Teilpopulationen wird auf die obenstehenden Ausführungen verwiesen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	etablierten Vorgehen Leitlinien- und zulassungskonform behandelt wird. So zeigte eine Krankenkassenanalyse aus Deutschland, dass nur 2% der Patienten mit kodierter MCI (F06.7) AChE-I erhalten [9]. In der nach Therapiesituation gebildeten Teilpopulation a1 war die durchschnittliche Zeit seit Symptombeginn kürzer und der Zeitpunkt der Diagnosestellung etwas später als in Teilpopulation a2. Bei Betrachtung der Durchschnittswerte über alle Scores waren Patienten in Teilpopulation a1 zu Baseline weniger in der Kognition und in den Alltagsaktivitäten beeinträchtigt als die Patienten in Teilpopulation a2 [4]. Erwartungsgemäß ergeben sich nur moderate Unterschiede in den erkrankungsbezogenen Patientencharakteristika zwischen beiden Teilpopulationen [4]. Denn die kognitiven und funktionellen Defizite der Patienten in Teilpopulation a2 werden teilweise durch die symptomatische Behandlung mit AChE-I maskiert. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten eine stärkere kognitive und funktionelle Einschränkung zu Baseline aufgewiesen hätten, wäre zuvor die AChE-I-Behandlung abgesetzt worden: In einer Metaanalyse über sieben randomisierte kontrollierte Studien zeigte sich eine Verschlechterung der Kognition bei Menschen mit Demenz, bei denen AChE-I abgesetzt wurden, im Vergleich zu Patienten, bei denen die Behandlung fortgeführt wurde (z. B. 12 Monate nach Absetzen von AChE-I: -2,09 Punkte im	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	standardisierten Mini-Mental-Status-Test (SMMST), 95 % KI: [–3,43; –0,75]; Mittelwertdifferenz –3,38 Punkte im Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS), 95 % KI: [–6,67;–0,10]) [3]. Vergleich der Patientencharakteristika zwischen AACI Studie und Clarity AD Studie In der Clarity AD Studie, der pivotalen Studie zu Lecanemab, erfolgte eine klinische Differenzierung der MCI-AD vs. der leichten AD-Demenz zu Baseline. Eine Gegenüberstellung der Patientencharakteristika zwischen den beiden Populationen in der Clarity AD Studie zeigt ähnliche Unterschiede in den Baseline-Werten im Vergleich zur Gegenüberstellung der Teilpopulation a1 und a2 in der AACI Studie, die nach Baseline-Therapie mit AChE-I (ja vs. nein) gebildet wurden [4]. Die Mittelwerte in Clarity AD waren insgesamt niedriger als in der AACI Studie, was darauf hindeutet, dass das Patientenkollektiv in der AACI Studie tendenziell etwas weiter in der Erkrankung fortgeschritten ist. Davon unbenommen zeigt sich ein konsistentes Bild zur Differenzierung der Teilpopulationen nach MCI-AD und leichter AD-Demenz basierend auf den beobachteten absoluten Unterschieden: In der Clarity AD Studie hatten Patienten mit leichter AD-Demenz (nach klinischer Diagnose) einen um ca. 1 Punktwert	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Hinsichtlich der Heranziehbarkeit der gebildeten Teilpopulationen wird auf die obenstehenden Ausführungen verwiesen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
	höheren CDR-SB Score (ca. 3,7 vs. ca. 2,6) und einen um 5 Punkte höheren ADAS-Cog14-Wert (ca. 27 vs. ca. 22), jeweils im Vergleich zu Patienten mit MCI-AD (nach klinischer Diagnose). In der AACI Studie hatten Patienten mit leichter AD-Demenz (Teilpopulation a2, nach AChE-I-Therapiesituation) einen um ca. 0,6 bis 0,8 höheren Score im CDR-SB Score (ca. 4,1 vs. ca. 3,4) und einen um ca. 4 Punkte erhöhten ADAS-Cog13 Wert (ca. 30 vs. ca. 26), jeweils im Vergleich zu Patienten mit MCI-AD (nach AChE-I-Therapiesituation [4]). Tabelle 8: Patientencharakteristika: AACI Studie vs. Clarity AD Studie <table><tr><th></th><th colspan="2">MCI-AD</th><th colspan="2">Mild AD</th></tr><tr><th></th><th>Verum</th><th>Placebo</th><th>Verum/SoC</th><th>Placebo/SoC</th></tr><tr><td colspan="5">CDR-SB zu Baseline (MW [SD])</td></tr><tr><td colspan="5">Clarity AD Studie (Lecanemab)</td></tr><tr><td>Klin. Diagnose</td><td>2,6 (1,04)</td><td>2,7 (1,09)</td><td>3,6 (1,3)</td><td>3,7 (1,3)</td></tr><tr><td colspan="5">AACI Studie (Donanemab)</td></tr><tr><td>AChE-I Therapie-Situation allein [4]</td><td>3,37 (2,07)</td><td>3,36 (1,87)</td><td>4,22 (2,02)</td><td>3,97 (1,78)</td></tr></table>		MCI-AD		Mild AD			Verum	Placebo	Verum/SoC	Placebo/SoC	CDR-SB zu Baseline (MW [SD])					Clarity AD Studie (Lecanemab)					Klin. Diagnose	2,6 (1,04)	2,7 (1,09)	3,6 (1,3)	3,7 (1,3)	AACI Studie (Donanemab)					AChE-I Therapie-Situation allein [4]	3,37 (2,07)	3,36 (1,87)	4,22 (2,02)	3,97 (1,78)	
	MCI-AD		Mild AD																																		
	Verum	Placebo	Verum/SoC	Placebo/SoC																																	
CDR-SB zu Baseline (MW [SD])																																					
Clarity AD Studie (Lecanemab)																																					
Klin. Diagnose	2,6 (1,04)	2,7 (1,09)	3,6 (1,3)	3,7 (1,3)																																	
AACI Studie (Donanemab)																																					
AChE-I Therapie-Situation allein [4]	3,37 (2,07)	3,36 (1,87)	4,22 (2,02)	3,97 (1,78)																																	

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis Quelle [10]	
Das Delta der Differenz im CDR-SB Score zwischen MCI-AD und leichter Demenz nach klinischem Urteil (Clarity AD Studie) und nach AChE-I-Therapiesituation (AACI Studie) beträgt nur 0,25 Punkte. Die Therapiesituation der AChE-I-Anwendung zu Baseline kann also als Annäherung für die Einteilung der Patienten in Teilpopulation a1 und a2 betrachtet werden. Neue Aufteilung der Patienten zusätzlich nach MMST, CDR-GS und CDR-SB Um die Darlegung des IQWiG, dass die Therapiesituation allein mit einer Unschärfe in der Auftrennung der Patientenpopulation einhergeht, zu berücksichtigen, nimmt Lilly im Rahmen der Stellungnahme eine weitere Abgrenzung der Teilpopulationen a1 und a2 vor. Es werden hierzu mehrere Parameter - die Therapiesituation im ersten Selektionsschritt und etablierte Schwellenwerte nach MMST, CDR-GS und CDR-SB im zweiten Selektionsschritt für die AD-Stadieneinteilung herangezogen (siehe auch Abschnitt 1.4 im allgemeinen Teil). Es handelt sich um ergänzende Analysen, um die Ergebnisse der Teilpopulationen a1 und a2 aus dem Dossier [4] auf ihre Robustheit hin zu überprüfen. MMST Der MMST wird routinemäßig in der klinischen Praxis als Screening-Instrument eingesetzt, um das Vorliegen und den Schweregrad einer kognitiven Störung festzustellen. In der AACI Studie wurde der MMST für die Stadieneinteilung gemäß Studienprotokoll präspezifiziert. Für den MMST gibt die S3-Leitlinie als orientierende Werte für eine leichte Demenz 20 bis 26 Punkte an [3]. CDR	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Hinsichtlich der Heranziehbarkeit der gebildeten Teilpopulationen wird auf die obenstehenden Ausführungen verwiesen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der CDR wird verwendet, um den Schweregrad der kognitiven Störung als auch die Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten zu ermitteln und eine Stadieneinteilung vorzunehmen. Der CDR wird als Testverfahren in der AWMF-S3-Leitlinie empfohlen. Da dem CDR ausführliche Interviews mit Patienten und deren Angehörigen zugrunde liegen, kommt dieser Score dem klinischen Urteil zur Krankheitsschwere sehr nahe. In einer Meta-Analyse wurde die diagnostische Genauigkeit der CDR zur Erkennung von MCI und Demenz bei älteren Menschen untersucht. In 15 Studien zeigte der CDR-GS eine sehr hohe Sensitivität (93 %) und Spezifität (97 %) für MCI; für Demenz betrug die Spezifität 99% und Sensitivität 87%. Die dargelegte Evidenz unterstützt den Einsatz des CDR-GS zur Stadieneinteilung [11]. Für den CDR-GS zeigen Werte von 0,5 eine MCI an, während die Werte ≥ 1 eine mindestens leichte Demenz anzeigen [3, 6]. Für den CDR-SB entsprechen die Werte von 0,5 bis 4,0 einer MCI und die Werte von 4,5 bis 9,0 einer leichten Demenz [7]. Die ausführlichen Ergebnisse der oben beschriebenen Auswertungen zu den modifizierten Teilpopulationen a1 und a2 finden sich in einem separaten Ergebnisdokument [8]. Erkrankungsbezogene Charakteristika der neu-operationalisierten Teilpopulation a1 und a2	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
	Tabelle 9 fasst die CDR-SB Baseline-Werte in Abhängigkeit der verwendeten Selektionsfilter für das Krankheitsstadium zusammen (nach AChE-I Therapiesituation allein [4]; zusätzlich nach MMST, nach CDR-SB und nach CDR-GS). Tabelle 9: CDR-SB zu Baseline <table><tr><td></td><td colspan="2">Teilpopulation a1 (MCI-AD)</td><td colspan="2">Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz)</td></tr><tr><td>AACI Studie</td><td>Donanemab</td><td>Placebo</td><td>Donanemab /SoC</td><td>Placebo/SoC</td></tr><tr><td colspan="5">CDR-SB zu Baseline (MW [SD])</td></tr><tr><td>AChE-I Therapie-Situation allein [4]</td><td>3,37 (2,07)</td><td>3,36 (1,87)</td><td>4,22 (2,02)</td><td>3,97 (1,78)</td></tr><tr><td>zus. nach MMST</td><td>2,11 (1,39)</td><td>2,09 (1,26)</td><td>4,36 (2,01)</td><td>4,11 (1,69)</td></tr><tr><td>zus. nach CDR-SB</td><td>2,36 (1,00)</td><td>2,43 (1,02)</td><td>5,72 (1,14)</td><td>5,68 (1,26)</td></tr><tr><td>zus. nach CDR-GS</td><td>2,40 (1,05)</td><td>2,45 (1,04)</td><td>5,95 (1,52)</td><td>5,71 (1,45)</td></tr></table> Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis Für Details zur Methodik wird auf Abschnitt 4.2.5.2.3 von Modul 4A und auf das Supplement-Dokument verwiesen [4, 8] Durch zusätzliche Anwendung der MMST-, CDR-SB- und CDR-GS-Filter trennen sich die Baselinewerte für den CDR-SB Score zwischen der Teilpopulation a1 und a2 stärker auf im Vergleich zur Therapiesituation allein, und zwar um bis zu 3,5 Punkte.		Teilpopulation a1 (MCI-AD)		Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz)		AACI Studie	Donanemab	Placebo	Donanemab /SoC	Placebo/SoC	CDR-SB zu Baseline (MW [SD])					AChE-I Therapie-Situation allein [4]	3,37 (2,07)	3,36 (1,87)	4,22 (2,02)	3,97 (1,78)	zus. nach MMST	2,11 (1,39)	2,09 (1,26)	4,36 (2,01)	4,11 (1,69)	zus. nach CDR-SB	2,36 (1,00)	2,43 (1,02)	5,72 (1,14)	5,68 (1,26)	zus. nach CDR-GS	2,40 (1,05)	2,45 (1,04)	5,95 (1,52)	5,71 (1,45)	
	Teilpopulation a1 (MCI-AD)		Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz)																																		
AACI Studie	Donanemab	Placebo	Donanemab /SoC	Placebo/SoC																																	
CDR-SB zu Baseline (MW [SD])																																					
AChE-I Therapie-Situation allein [4]	3,37 (2,07)	3,36 (1,87)	4,22 (2,02)	3,97 (1,78)																																	
zus. nach MMST	2,11 (1,39)	2,09 (1,26)	4,36 (2,01)	4,11 (1,69)																																	
zus. nach CDR-SB	2,36 (1,00)	2,43 (1,02)	5,72 (1,14)	5,68 (1,26)																																	
zus. nach CDR-GS	2,40 (1,05)	2,45 (1,04)	5,95 (1,52)	5,71 (1,45)																																	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Anwendung von zwei Filtern (AChE-I Therapiesituation und MMST/CDR-Filter) zur Aufteilung der Patienten in die AD-Stadien stellt ein methodisch sehr konservatives Vorgehen dar. Es führt zwar zu einer stärkeren Separierung der MCI-AD und Mild AD-Analysepopulationen, nimmt aber den Verlust von Patienten in Kauf, die aufgrund unterschiedlicher Fall-Konstellationen (siehe Supplement [8]) von den Analysepopulationen ausgeschlossen werden, obwohl sie grundsätzlich im Spektrum des AD-Kontinuums zu finden sind, und teils auch Zulassungs- und Leitlinien-konform mit AChE-I behandelt bzw. nicht behandelt werden. Dem methodisch-konservativen Vorgehen bei der Bildung der Teilpopulationen a1 und a2 im vorliegenden Stellungnahmedokument steht der integrative Ansatz der Aufteilung nach AChE-I-Therapiesituation als Proxy für das AD-Stadium gegenüber. Letzterer zieht zwar eine etwas höhere Unsicherheit bei der Zuordnung der Patienten in die AD-Stadien nach sich, deckt dafür aber das gesamte AD-Kontinuum inklusive der fließenden Stadienübergänge ab, wie es sich auch in der klinischen Praxis wiederfindet. Eine integrierte Betrachtungsweise über beide Ansätze (nach AChE-I Therapiesituation allein [1] und zusätzlich nach MMST/CDR [8]) ist nach Auffassung von Lilly die bestmögliche Annäherung zur	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beantwortung der beiden Fragestellungen für die vorliegende Nutzenbewertung. Das Muster positiver Effekte über die unterschiedlichen Analysepopulationen gibt mit hoher Ergebnissicherheit Aufschluss über den Zusatznutzen von Donanemab.	
S. I.22/23	2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der in die AACI Studie eingeschlossenen Patienten <i>Position IQWiG</i> Im IQWiG-Bericht wird angemerkt, dass gemäß der Einschlusskriterien in der AACI-Studie das Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit nicht ausreichend spezifiziert worden sei. Die klinische Diagnose der Alzheimer-Krankheit und die Einordnung des Schweregrads seien anhand der Einschlusskriterien nicht hinreichend sicher, sodass potenziell auch Patienten außerhalb des Anwendungsgebiets eingeschlossen werden könnten. Der Ausschluss von Patienten, die noch nicht die Kriterien einer MCI-AD erfüllen, sowie von Patienten mit mittelschwerer AD-Demenz sei in der AACI Studie somit nicht sichergestellt [2]. <i>Position Lilly</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Hinsichtlich der Heranziehbarkeit der gebildeten Teilpopulationen wird auf die obenstehenden Ausführungen verwiesen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für einen Einschluss in die AACI Studie mussten die Patienten unter anderem eine allmähliche und fortschreitende Veränderung der Gedächtnisfunktion seit mindestens 6 Monaten aufweisen. Eine fortwährende kognitive Einschränkung, berichtet vom Patienten oder einer Betreuungsperson, gilt dabei als wichtiger Faktor bei der Feststellung, ob der Patient an MCI oder an Demenz leidet [12]. Patienten mit anderen Demenzerkrankungen gemäß klinischer Bewertung durch den Prüfarzt oder mit einem bildgebenden Nachweis einer anderen Demenzätiologie im MRT waren von der Teilnahme an der AACI Studie ausgeschlossen. Zudem lag für alle Patienten der Nachweis einer Amyloid- und Tau-Pathologie mittels PET-Scan vor. Zusammenfassend entsprechen die Ein- und Ausschlusskriterien der AACI-Studie einer leitliniengerechten Diagnosestellung einer frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit [3]. Der Einschluss von Patienten mit MCI-AD oder leichter AD-Demenz gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet ergibt sich zudem aus dem CDR-GS-Wert zu Baseline der in die AACI Studie eingeschlossenen Patienten. In der für die vorliegende Nutzenbewertung ausgewerteten Patientenpopulation hatten ca. 97% aller Patienten einen CDR-GS-Wert von 0,5 oder 1 (siehe Tabelle 4-25 in [4]). Diese Werte	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entsprechen in der klinischen Praxis einer MCI-AD bzw. einer leichten AD-Demenz [6].	
S. I.28	2.3 Kontraindikationen einschl. Antikoagulantien <i>Position IQWiG</i> Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung [2] an, dass Lilly bei der Bildung der im Dossier präsentierten Populationen (Gesamtpopulation, Teilpopulation a1 (MCI-AD) und Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz) Patienten mit Kontraindikationen (insbesondere Einnahme von Antikoagulantien), nicht ausgeschlossen hat. <i>Position Lilly</i> Die relevanten Kontraindikationen wurden in den Baseline Charakteristika-Tabellen im Dossier dokumentiert (siehe Tabellen 4-26, 4-34 und 4-42 in Modul 4A [4]) und ebenso im IQWiG-Bericht aufgeführt (Tabelle 8 und 9 [2]). Diese Angaben erlauben eine Quantifizierung des Anteils der Patienten mit	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kontraindikationen für alle drei im Nutzendossier betrachteten Patientenpopulationen. In allen drei Populationen ist der Anteil von Patienten mit relevanten Kontraindikationen zu Baseline oder während der Placebo-kontrollierten Doppelblindphase insgesamt knapp über 10% [4] und zwischen den Studienarmen vergleichbar. Es ist folglich von einem vernachlässigbaren Einfluss auf die Ergebnisse auszugehen. Auch in der Fachinformation werden die Wirksamkeitsergebnisse für die als indizierte (heterozygote ApoE-ε4-Träger und ApoE-ε4-Nichtträger) bezeichnete Population dargestellt [1], es handelt sich also um die maßgebliche Analysepopulation.	
S. I.25/26	2.4 Dosierung von Donanemab nach der Titrationsphase <i>Position IQWiG</i> Im IQWiG Bericht wird angemerkt, dass die Behandlung mit Donanemab nicht vollständig gemäß der Fachinformation [1] erfolgt sei. Dabei nimmt das IQWiG Bezug auf die in der AACI Studie möglichen Anpassungen der Behandlung mit Donanemab im Falle von ARIA-E und ARIA-H. Diesbezüglich konnten die Prüfarzte die Therapie gemäß Studienprotokoll nicht nur unterbrechen und abbrechen, sondern auch reduzierte Dosierungen fortführen, die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht in der Fachinformation aufgeführt sind. Aus dem Studienbericht gingen Angaben hervor, dass es Patienten gab, die auch nach der Titrationsphase weiterhin Donanemab in einer Dosierung von 700 mg erhielten. Die diesbezügliche Anzahl der Patienten mit einer nicht fachinformationskonformen Dosierung von 700 mg nach der Titrationsphase lägen jedoch nicht vor [2]. <i>Position Lilly:</i> Lilly liefert mit der vorliegenden Stellungnahme Auswertungen zum Anteil der Patienten mit einer Dosierung von 700 mg (siehe Tabelle 10).	

Tabelle 10: Dosisverteilung von Donanemab über den Studienverlauf

Tabelle DOSE.1.4: Dosisverteilung von Donanemab über den Studienverlauf in RCT AACI mit dem zu bewertenden Arzneimittel in gesamter Zielpopulation (mSAF Population)

Woche	Donanemab/SoC (N=555)		
	Dosis		
	0 mg % (n/N ¹)	700 mg % (n/N ¹)	1400 mg % (n/N ¹)
0		95% (527/555)	5% (28/555)
4		97% (517/535)	3% (17/535)
8		98% (493/503)	2% (10/503)
12		8% (38/455)	92% (417/455)
16		4% (18/452)	96% (434/452)
20		7% (32/462)	93% (430/462)
24		7% (31/430)	93% (399/430)
28	18% (75/428)	5% (23/428)	77% (330/428)
32	18% (79/429)	5% (22/429)	76% (328/429)
36	18% (77/426)	4% (18/426)	78% (331/426)
40	18% (77/426)	4% (17/426)	78% (332/426)
44	18% (80/433)	4% (19/433)	77% (334/433)
48	19% (80/430)	4% (18/430)	77% (332/430)
52	19% (76/397)	3% (10/397)	78% (311/397)
56	50% (191/383)	2% (9/383)	48% (183/383)
60	52% (199/385)	2% (9/385)	46% (177/385)
64	52% (199/386)	3% (12/386)	45% (175/386)
68	52% (200/381)	3% (11/381)	45% (170/381)
72	53% (201/382)	2% (8/382)	45% (173/382)

mSAF: modified Safety Analysis Set; N: Anzahl der Patienten; N¹ = Gesamtzahl der Infusionen in dieser Woche; n = Anzahl der Infusionen mit dieser Dosierung; RCT: randomisierte, kontrollierte Studie; SoC: Standard of Care (Antidementiva Therapie).
Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Infusionen pro Woche.

Weitere Infusionen mit anderen Dosierungen:
Woche 4, 1050 mg, Anzahl Infusionen: 1
Source: analysis data set ADEX

Diesen Auswertungen ist zu entnehmen, dass der Anteil der Patienten, die in den Wochen nach der Titrationsphase (d. h. ab Woche 12) eine Donanemab-Dosierung von 700 mg erhielten,

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	maximal 8% betrug. Hierunter befinden sich auch solche Patienten, die aufgrund von frühen, ARIA-bedingten Therapieunterbrechungen erst nach Woche 12 ihre dritte und letzte 700 mg Dosierung erhalten haben und ab dann mit der Zieldosis von 1.400 mg weiterbehandelt wurden. Aufgrund dieses geringen Anteils sind etwaige hieraus entstehende Unsicherheiten vernachlässigbar und schränken die Aussagekraft der Ergebnisse der AACI Studie nicht ein. Zudem würde der Ausschluss von Patienten von nur einem Studien-Arm basierend auf Post-Baseline Kriterien mit methodischen Limitationen einhergehen und ist aus Sicht von LLY nicht sachgerecht.	
S. I.24	2.5 Donanemab-Anwendung bei der mittelschweren AD-Demenz <i>Position IQWiG</i> Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung [2] aus, dass gemäß Fachinformation [1] bei einem Progress der Erkrankung in das mittelschwere Stadium der Alzheimer-Krankheit die Behandlung vor Ablauf der maximalen Behandlungsdauer von 18 Monaten abubrechen sei [2]. Allerdings wäre der Abbruch der Behandlung mit Donanemab beim Übergang ins mittelschwere Stadium in der Studie nicht vorgesehen und eine etwaige Weiterbehandlung würde eine nicht zulassungskonforme Anwendung darstellen.	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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Position Lilly</i> Die Fachinformation von Donanemab [1] enthält Angaben zum Vorgehen, sofern Patienten zu einer mittelschweren AD fortschreiten. Diesbezüglich wird Folgendes ausgeführt: „Es ist in Erwägung zu ziehen, die Behandlung vor Ablauf der maximalen Behandlungsdauer von 18 Monaten abubrechen, wenn Patienten zu einer mittelschweren Alzheimer-Demenz fortschreiten.“ Damit ist entgegen der Einlassung im IQWiG-Bericht bei einem Fortschreiten der Erkrankung in das mittelschwere Stadium nicht unmittelbar ein Abbruch der Therapie geboten. Vielmehr handelt sich um eine ärztliche Einzelfallentscheidung.	Ein Absetzen von Donanemab war – abgesehen von dem zulassungskonformen Absetzen, wenn die Amyloid-Plaques entfernt sind – nur bei bestimmten Nebenwirkungen vorgesehen. Somit verbleiben Unsicherheiten, ob in der Studie die Behandlung mit Donanemab gemäß Fachinformation angepasst wurde. Trotz der 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.
S. I.26	2.6 Fehlende Auswertungen für Anwendung der zVT <i>Position IQWiG</i> Im IQWiG-Bericht [2] wird hervorgehoben, dass Angaben zu Dosierungen und zu Zeitpunkten der Anpassungen der AChE-I-Therapie nicht vorlägen. Diese seien jedoch notwendig, um auch für die Wirkstoffe der zVT die Gabe gemäß Fachinformation zu prüfen. Es gäbe aber keine Hinweise darauf, dass die AChE-I in der Studie AACI nicht gemäß Fachinformation eingesetzt wurden. Des Weiteren wird ausgeführt, dass nicht-medikamentöse Therapien während der Studie erlaubt waren, aber nicht im	<i>fehlende Angaben zur Anwendung nicht-medikamentöser Maßnahmen</i> Die Anwendung nicht-medikamentöser Therapien war während der Studie grundsätzlich erlaubt, allerdings wurden diese nicht systematisch im Rahmen der Studie angeboten. Insgesamt ist davon auszugehen, dass nicht-medikamentöser Therapien 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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rahmen der Studie angeboten wurden. Es sei davon auszugehen, dass sie angewendet wurden, sofern sie medizinisch indiziert und verfügbar waren. Angaben zum Anteil und zur Art der während der Studie angewendeten nicht medikamentösen Therapien seien vom pU nicht vorgelegt worden. Hieraus resultierten Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zVT und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. <i>Position Lilly</i> Die Daten zu Dosierungen von AChE-I und zur Anwendung von nicht-medikamentösen Therapien wurden in der AACI Studie nicht (systematisch) erhoben, da diese Daten nicht zur Zielsetzung der Studie beitrugen. Es ist davon auszugehen, dass die Maßnahmen Zulassungs- und Leitlinienkonform umgesetzt wurden, wie auch im IQWiG-Bericht bemerkt [2].	<i>fehlende Angaben zur Anwendung nicht-medikamentöser Maßnahmen</i> Die Anwendung nicht-medikamentöser Therapien war während der Studie grundsätzlich erlaubt, allerdings wurden diese nicht systematisch im Rahmen der Studie angeboten. Insgesamt ist davon auszugehen, dass nicht-medikamentöser Therapien angewendet wurden, sofern diese medizinisch indiziert und verfügbar waren. Es liegen jedoch keine Angaben zum Anteil und zur Art der während der Studie angewendeten nicht-medikamentösen Therapien vor. <i>fehlende Angaben zur Anwendung der Behandlung mit AChEI</i> Angaben zu Dosierungen und zu Zeitpunkten der AChEI-Therapieanpassungen liegen 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.22	2.7 Langzeitwirksamkeit von Donanemab <i>Position IQWiG</i> In der Nutzenbewertung des IQWiG [2] wird angemerkt, dass die AACI Studie von Lilly zwar über eine im vorliegenden Anwendungsgebiet ausreichende Studiendauer von knapp 18 Monaten verfügt [2, 13], längere Beobachtungszeiträume und zusätzliche vergleichende Daten über den Therapiezeitraum von 18 Monaten hinaus wünschenswert wären. <i>Position Lilly</i> Die Placebo-kontrollierte Doppelblindphase der zulassungsrelevanten Studie AACI war auf 76 Wochen (18 Monate) begrenzt; dies entspricht auch der maximalen Expositionsdauer mit Donanemab gemäß Fachinformation [1, 5]. Es liegen zwar Ergebnisse aus der weiterhin verblindeten, aber nicht mehr placebo-kontrollierten Long-Term-Extension (LTE) Phase der Studie AACI vor, die einen Gesamtbeobachtungszeitraum von bis zu drei Jahren abdeckt [14]. Diese Ergebnisse erlauben keinen randomisierten, placebo-kontrollierten Vergleich. Aus Sicht von Lilly stellen die umfangreichen Daten aus der randomisierten Phase der Studie AACI eine hinreichend belastbare Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens dar und sollten in der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorliegenden Gesamtschau der Evidenz bei der Bewertung im Vordergrund stehen. Nachfolgend wird eine ergänzende Zusammenfassung der LTE Phase dargestellt. Im Rahmen der Verlängerungsphase der AACI Studie zeigte sich, dass ein früherer Start der Therapie mit Donanemab (gegenüber einem Beginn mit Placebo und anschließendem Wechsel auf Donanemab) die mediane Zeit bis zum Krankheitsprogress (gemäß CDR-GS) um 18 Wochen bzw. 4,5 Monate verzögern konnte. Dies bedeutet eine relevant verlängerte Verweildauer in einem früheren Stadium der Krankheit mit geringeren funktionellen und kognitiven Einschränkungen. Die während der LTE-Phase erhobenen Sicherheitsdaten ergaben keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zum bereits bekannten Sicherheitsprofil aus der Placebo-kontrollierten Doppelblindphase. Damit bestätigen die Langzeitergebnisse das insgesamt konsistente Sicherheitsprofil von Donanemab. Die Ergebnisse der LTE unterstützen zudem die Hypothese eines nachhaltigen, krankheitsmodifizierenden Effektes der Entfernung von Amyloid-Plaques. Die Differenz zwischen den Patienten aus der Donanemab-Gruppe, die bereits nach 24-52 Wochen von Donanemab auf Placebo umgestellt werden konnten und der mittels Propensity-Score Weighting gematchten Patientengruppen aus der Beobachtungsstudie ADNI (Alzheimer's Disease	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Neuroimaging Initiative) als sog. historische Kontrollgruppe, erhöhte sich auf dem CDR-SB von 0,7 nach 18 Monaten auf 1,3 nach 36 Monaten, was auf eine Zunahme der Effektgröße über die Zeit nach Erreichen der Amyloid-Negativität und Beendigung der Therapie hindeutet [14].	
S. II.17-22	2.8 Epidemiologie/Anzahl der Patienten in der Zielpopulation <i>Position IQWiG</i> Das IQWiG beschreibt in der Nutzenbewertung [2] die Herleitung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation im Dossier [15] als rechnerisch überwiegend nachvollziehbar, wenngleich methodische Limitationen und Unsicherheiten vorliegen würden. Laut IQWiG seien die Angaben zur Anzahl Patienten in der Zielpopulationen, maßgeblich aufgrund einer zu restriktiven Eingrenzung der Zielpopulation durch Anwendung von Appropriate Use Criteria (AUC) bzw. Appropriate Use Recommendations (AUR), unterschätzt. Bei zusätzlicher Berücksichtigung klinisch relevanter Kontraindikationen (z. B. begleitende Antikoagulation) sowie der Voraussetzung einer vorherigen Registrierung im Controlled Access Programme (CAP) sei von einer geringeren tatsächlich behandlungsgerechten Patientenzahl auszugehen. Entsprechend würde die potenziell behandelbare	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Dem vorliegenden Beschluss werden die auf einer Berechnung des IQWiG basierenden Patientenzahlen 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 ε4-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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Population wesentlich unter den Schätzungen, in denen diese AUC-bezogenen Kriterien nicht berücksichtigt wurden, liegen. <i>Position Lilly</i> Die AUC bzw. AUR wurden entwickelt, um Anti-Amyloid-Therapien wie Donanemab sicher und effektiv in die Versorgungspraxis zu integrieren. Diese Empfehlungen dienen der angemessenen Anwendung einer Therapie außerhalb der kontrollierten Bedingungen klinischer Studien und antizipieren potenzielle Herausforderungen in realen Versorgungskontexten. Die AUC/AUR orientieren sich dabei an den Ein- und Ausschlusskriterien der zulassungsrelevanten Studien und berücksichtigen sowohl relevante Komorbiditäten als auch konkrete Anforderungen an das Monitoring therapiespezifischer unerwünschter Ereignisse wie ARIA. Hierbei finden Auffälligkeiten aus Laborwerten, Bildgebung oder Vorerkrankungen, die mit Kontraindikationen oder erhöhten Risiken verbunden sind, angemessene Berücksichtigung. Die Quantifizierung einer Zielpopulation ohne Berücksichtigung dieser etablierten Kriterien würde die tatsächlichen Behandlungsmöglichkeiten in der deutschen Versorgungslandschaft erheblich überschätzen [16]. In diesem Sinne bestätigt das IQWiG, dass aufgrund von Kontraindikationen und der notwendigen Registrierung im CAP von	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.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer geringeren Patientenzahl auszugehen ist. Diese Einschätzung unterstützt die im Dossier vorgenommene konservative Herangehensweise. Demgemäß gehen Fachgesellschaften, wie in einer ähnlichen Größenordnung im Dossier dargelegt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.6 [15]), derzeit von 12.500 – 25.000 Patienten aus, bei denen eine derartige Therapie eingesetzt wird [17].	
S. II.26	2.9 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <i>Position IQWiG</i> Das IQWiG weist darauf hin [2], dass bei Anwendung von Donanemab PET-Untersuchungen nicht nur zum Nachweis der Beta-Amyloid-Pathologie vor Behandlungsbeginn, sondern auch im Behandlungsverlauf als zusätzliche GKV-Leistungen zu berücksichtigen seien. Dies betreffe insbesondere die in der Fachinformation vorgesehene Bestätigung der Entfernung der Amyloid-Plaques, welche als Voraussetzung für eine Beendigung der Therapie vor Ablauf der maximal 18 Monaten Behandlungsdauer herangezogen werden könne. <i>Position Lilly</i> Lilly weist darauf hin, dass für Donanemab eine Biomarker gestützte Therapiekontrolle integraler Bestandteil der sachgerechten Anwendung ist. Gemäß Fachinformation ist die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Antikörpertherapie auf maximal 18 Monate begrenzt oder nach bestätigter Entfernung der Amyloid-Plaques zu beenden. Die Bestätigung der Entfernung der Amyloid-Plaques muss dabei durch einen validierten Test erfolgen [1]. In der pivotalen Phase 3 Studie zu Donanemab wurde die Plaques-Freiheit anhand objektiver PET-Schwellenwerte (< 24.1 Centiloid) definiert. Auf dieser Grundlage konnten rund 70% der Patienten bereits nach 12 Monaten als amyloid-negativ eingestuft und die Therapie vorzeitig beendet werden (80,8 % nach 18 Monaten) [1]. Der aktuell einzige validierte Test ist ein Amyloid-PET-Scan, nur damit kann die Plaques-Last <i>in vivo</i> direkt visualisiert und quantifiziert werden [18]. PET-Tracer für Amyloid sind international zu diesem Zweck zugelassen und mittlerweile durch die Centiloid-Skala standardisiert – ein PET-Befund korreliert eng mit neuropathologischen Plaques-Mengen. Ein negativer Amyloid-PET-Befund schließt pathologische Plaques-Depots mit hoher Sicherheit aus [18]. Liquor-Biomarker (z. B. Aβ₄₂, Tau) sind demgegenüber nicht geeignet, eine ausreichende Plaques-Entfernung zuverlässig nachzuweisen. Es fehlen validierte Grenzwerte, die eine eindeutige Korrelation mit der tatsächlichen Plaques-Last erlauben [18]. Außerdem unterliegen Liquor-Analysen erheblichen präanalytischen und laborabhängigen Schwankungen [19].	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gleichermaßen ist es bis dato nicht gelungen, für einzelne Plasma-Biomarker oder Kombinationen von Plasma-Biomarkern Schwellenwerte zu definieren, die valide die Entfernung von Amyloid-Plaques bestätigen würden und somit das Amyloid-PET zum Zweck des Therapiemonitorings ersetzen könnten [20]. Daher empfiehlt die aktualisierte S1-Leitlinie zur Beta-Amyloid-PET-Bildgebung des Gehirns die Nutzung des Amyloid-PETs zum biologischen Therapiemonitoring einer Therapie mit Donanemab, um u.a. Einsparpotentiale von Ressourcen und Kosten in der Versorgung ausschöpfen zu können [21]. Auch die aktuelle S3 Leitlinie Demenzen stellt in Tab. 23 klar, dass der „validierte Test“ zum Nachweis einer Amyloid-Negativität das Amyloid-PET ist [3].	

Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Januar 2026); 2026.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 2176. Projekt: A25-134. Version: 1.0. Stand: 28.01.2026; 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9291/2026-02-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Donanemab_D-1254.pdf, aufgerufen am 23.02.2026.
3. DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.). S3-Leitlinie: Demenzen, S3-Leitlinie Demenzen, Version 6.0, XX.02.2026 (Konsultationsfassung); 2026. Verfügbar unter: https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/4026e8f7ff2d9e5ac375892ce732b639d21cce40/S3-Leitlinie%20Demenzen_Langversion_12-02-2026_Version6.0.pdf, aufgerufen am 23.02.2026.
4. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Donanemab (Kisunla®). Modul 4A; 2025.
5. Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lecanemab (LEQEMBI®). Modul 4A; 2025.
6. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43(11):2412–4. doi: 10.1212/wnl.43.11.2412-a.
7. gesundheitsinformation.de. Alzheimer-Krankheit: Was ist der CDR?; 2025. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/alzheimer-krankheit-was-ist-der-cdr.html>, aufgerufen am 23.02.2026.
8. Lilly Deutschland GmbH. Donanemab (Kisunla®). Stellungnahme - Supplement. 23. Februar 2026; 2026.
9. Lilly Deutschland GmbH. Healthcare Resource Utilisation (HCRU). Data on file; 2026.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 2139. Projekt: A25-111. Version: 1.0. Stand: 27.11.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9111/2025-12_01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lecanemab_D-1054.pdf, aufgerufen am 23.02.2026.
11. Huang H-C, Tseng Y-M, Chen Y-C, Chen P-Y, Chiu H-Y. Diagnostic accuracy of the Clinical Dementia Rating Scale for detecting mild cognitive impairment and dementia: A bivariate meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021; 36(2):239–51. doi: 10.1002/gps.5436.
12. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018; 14(4):535–62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
13. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease. 22 February 2018. CPMP/EWP/553/95 Rev.2; 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf, aufgerufen am 23.02.2026.
14. Zimmer JA, Sims JR, Evans CD, Nery ESM, Wang H, Wessels AM et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease: results from the TRAILBLAZER-ALZ 2 long-term extension. *J Prev Alzheimers Dis* 2026; 13(2):100446. doi: 10.1016/j.tjpad.2025.100446.

15. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Donanemab (Kisunla®). Modul 3A.; 2025.
16. Felbecker A, Rouaud O, Lathuiliere A, Allali G, Sollberger M, Meyer-Heim T et al. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer Disease: Intersocietal Recommendations for Their Appropriate Use in Switzerland. *Neurodegener Dis* 2025;1–12. doi: 10.1159/000545799.
17. Annette Rößler. Nur wenige Alzheimer-Patienten für Lecanemab geeignet; 2024. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/nur-wenige-alzheimer-patienten-fuer-lecanemab-geeignet-151388/>, aufgerufen am 23.02.2026.
18. Salvadó G, Molinuevo JL, Brugulat-Serrat A, Falcon C, Grau-Rivera O, Suárez-Calvet M et al. Centiloid cut-off values for optimal agreement between PET and CSF core AD biomarkers. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11(1):27. doi: 10.1186/s13195-019-0478-z.
19. Khan TK, Alkon DL. Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid and Neuroimaging Biomarkers: Diagnostic Accuracy and Relationship to Drug Efficacy. *J Alzheimers Dis* 2015; 46(4):817–36. doi: 10.3233/JAD-150238.
20. Mintun M. Advances in our Understanding of Amyloid Plaque-Clearing Therapies. International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Lisbon, Portugal, and Online. March 5-9, 2024: Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA.; 2024.
21. Barthel H, Meyer PT, Drzezga A, Bartenstein Pea. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). Beta-Amyloid-PET-Bildgebung des Gehirns 2.1: Stand: 11/2025 [Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.]; 2026. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/031-052l_S1_Beta-Amyloid-PET-Bildgebung-Gehirn_2026-02.pdf, aufgerufen am 23.02.2026.

Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AChE-I	Acetylcholinesterase-Inhibitor
AD	Alzheimer-Krankheit
ADAS-Cog13	Alzheimer's Disease Assessment Scale – 13-item Cognitive subscale
ADAS-Cog14	Alzheimer's Disease Assessment Scale – 14-item Cognitive subscale
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
ApoE-ε4	Apolipoprotein E-ε4
ARIA	Amyloidbedingte Bildgebungsanomalien (Amyloid-Related Imaging Abnormalities)
ARIA-E	Amyloidbedingte Bildgebungsanomalien - Ödem/Effusion (ARIA-edema/effusions)
ARIA-H	Amyloidbedingte Bildgebungsanomalien - Hämorrhagie (ARIA-hemorrhage/hemosiderin deposition)
AUC	Appropriate Use Criteria
AUR	Appropriate Use Recommendations
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BADLS	Bristol Activities of Daily Living Scale
CAP	Kontrolliertes Zugangsprogramm (Controlled Access Programm)
CDR	Clinical Dementia Rating
CDR-GS	Clinical Dementia Rating - Global Score
CDR-SB	Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
iADRS	Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LTE	Langzeit-Verlängerungsphase
MCI	Leichte kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment)
MCI-AD	Leichte kognitive Störung infolge der Alzheimer-Krankheit (Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease)
mg	Milligramm
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMMST	Standardisierter Mini-Mental-Status-Test
SoC	Therapiestandard (Standard of Care)
zus.	zusätzlich
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 11: Ergebnisse Teilpopulation a1 (MCI-AD)

Zielgröße Endpunkt Variable	Teilpopulation a1 (MCI-AD)			
	Nach AChE-I Therapiesituation allein (keine AChE-I – Dossier)	zus. nach 27 ≤ MMST ≤ 30	zus. nach CDR-GS = 0,5	zus. nach 0,5 ≤ CDR-SB Total ≤ 4,0
	(N = 554)	(N = 130)	(N = 392)	(N = 388)
	Donanemab vs. Placebo in % Effektschätzer ¹ [95% KI] p-Wert			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS (≥ 15%) – Ereigniszeitanalyse				
iADRS	9,9 vs. 13,7 HR: 0,88 [0,53; 1,46] 0,621	1,3 vs. 1,9 HR: 5,80 ² [0,01; >100] 0,623	6,3 vs. 9,1 HR: 0,88 [0,42; 1,85] 0,729	6,9 vs. 9,1 HR: 0,98 [0,47; 2,03] 0,946
ADAS-Cog13	5,6 vs. 14,1 HR: 0,49 [0,27; 0,88] 0,017	0,0 vs. 7,5 HR: 0,00 ³ [0,00; >100] 0,997	3,9 vs. 10,2 HR: 0,49 [0,21; 1,14] 0,098	4,5 vs. 10,2 HR: 0,57 [0,25; 1,27] 0,169
ACDS-iADL	17,3 vs. 23,0 HR: 0,78 [0,53; 1,14] 0,193	5,2 vs. 5,7 HR: 0,78 [0,17; 3,52] 0,745	12,2 vs. 18,7 HR: 0,68 [0,40; 1,15] 0,153	12,9 vs. 19,4 HR: 0,71 [0,42; 1,18] 0,189
Vollständiger Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS zu Woche 76 – Binäre Analyse				
iADRS	24,1 vs. 15,3 RR: 1,67 [1,14; 2,46] 0,009	33,4 vs. 28,1 RR: 1,23 [0,68; 2,23] 0,494	26,5 vs. 17,3 RR: 1,63 [1,07; 2,50] 0,024	26,4 vs. 17,4 RR: 1,62 [1,06; 2,48] 0,027
ADAS-Cog13	26,9 vs. 17,7 RR: 1,68 [1,15; 2,46] 0,008	40,1 vs. 30,9 RR: 1,35 [0,79; 2,29] 0,272	27,5 vs. 21,4 RR: 1,38 [0,91; 2,09] 0,126	27,9 vs. 21,5 RR: 1,41 [0,93; 2,13] 0,104
ACDS-iADL	34,8 vs. 27,5 RR: 1,29 [0,98; 1,69] 0,070	44,0 vs. 41,3 RR: 1,07 [0,69; 1,67] 0,754	36,7 vs. 30,4 RR: 1,21 [0,90; 1,64] 0,211	36,2 vs. 30,6 RR: 1,19 [0,88; 1,61] 0,266
Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS (≥ 15%) zu Woche 76 – Binäre Analyse				
iADRS	19,0 vs. 29,5 RR: 0,58 [0,38; 0,87] 0,009	3,6 vs. 12,8 RR: 0,20 [0,02; 1,93] 0,163	13,3 vs. 20,3 RR: 0,62 [0,35; 1,09] 0,095	13,7 vs. 19,9 RR: 0,66 [0,38; 1,15] 0,143
ADAS-Cog13	12,2 vs. 26,7 RR: 0,38 [0,21; 0,69] 0,001	2,6 vs. 14,3 RR: 0,12 [0,01; 1,12] 0,063	9,1 vs. 19,4 RR: 0,41 [0,19; 0,90] 0,026	9,3 vs. 19,1 RR: 0,44 [0,21; 0,94] 0,033
ACDS-iADL	26,7 vs. 36,8 RR: 0,70 [0,52; 0,94] 0,017	9,6 vs. 15,8 RR: 0,58 [0,20; 1,73] 0,332	21,5 vs. 27,6 RR: 0,77 [0,52; 1,15] 0,204	22,1 vs. 27,7 RR: 0,79 [0,53; 1,18] 0,247

Zielgröße Endpunkt Variable	Teilpopulation a1 (MCI-AD)			
	Nach AChE-I Therapiesituation allein (keine AChE-I – Dossier)	zus. nach 27 ≤ MMST ≤ 30	zus. nach CDR-GS = 0,5	zus. nach 0,5 ≤ CDR-SB Total ≤ 4,0
	(N = 554)	(N = 130)	(N = 392)	(N = 388)
Donanemab vs. Placebo in % Effektschätzer ¹ [95% KI] p-Wert				
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB (≥ 15%) – Ereigniszeitanalyse				
CDR-SB (Total)	12,3 vs. 26,7 HR: 0,42 [0,28; 0,64] <,001	5,2 vs. 7,5 HR: 0,46 [0,11; 1,95] 0,293	8,8 vs. 20,9 HR: 0,40 [0,23; 0,70] 0,001	9,4 vs. 21,5 HR: 0,42 [0,24; 0,73] 0,002
Domäne Kognition	15,8 vs. 27,4 HR: 0,58 [0,40; 0,84] 0,004	11,7 vs. 13,2 HR: 0,77 [0,28; 2,17] 0,626	14,1 vs. 25,1 HR: 0,57 [0,36; 0,91] 0,020	13,9 vs. 25,8 HR: 0,55 [0,34; 0,88] 0,013
Domäne Alltags- aktivitäten	18,3 vs. 28,1 HR: 0,63 [0,44; 0,90] 0,012	9,1 vs. 15,1 HR: 0,48 [0,17; 1,40] 0,179	14,1 vs. 23,0 HR: 0,63 [0,39; 1,01] 0,056	15,3 vs. 23,7 HR: 0,66 [0,42; 1,06] 0,083
Vollständiger Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB zu Woche 76 – Binäre Analyse				
CDR-SB (Total)	27,4 vs. 20,0 RR: 1,43 [1,01; 2,02] 0,045	34,3 vs. 27,9 RR: 1,25 [0,70; 2,24] 0,449	24,2 vs. 21,9 RR: 1,13 [0,76; 1,68] 0,556	24,0 vs. 21,5 RR: 1,14 [0,76; 1,71] 0,524
Domäne Kognition	36,8 vs. 26,3 RR: 1,45 [1,09; 1,92] 0,011	42,3 vs. 34,5 RR: 1,24 [0,73; 2,11] 0,417	33,5 vs. 28,4 RR: 1,20 [0,86; 1,67] 0,283	34,0 vs. 28,4 RR: 1,21 [0,87; 1,69] 0,253
Domäne Alltags- aktivitäten	35,0 vs. 28,9 RR: 1,23 [0,94; 1,63] 0,136	46,2 vs. 36,4 RR: 1,29 [0,82; 2,04] 0,275	33,5 vs. 30,7 RR: 1,11 [0,81; 1,53] 0,520	32,9 vs. 30,3 RR: 1,10 [0,80; 1,52] 0,560
Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten (≥ 15%) nach CDR-SB zu Woche 76 – Binäre Analyse				
CDR-SB (Total)	21,1 vs. 37,0 RR:0,52 [0,37; 0,73] <,001	10,6 vs. 15,8 RR:0,62 [0,19; 1,99] 0,424	17,6 vs. 29,0 RR:0,58 [0,38; 0,89] 0,013	18,1 vs. 29,4 RR:0,59 [0,38; 0,91] 0,017
Domäne Kognition	24,1 vs. 38,0 RR:0,61 [0,44; 0,84] 0,003	16,2 vs. 21,5 RR:0,72 [0,31; 1,69] 0,454	21,9 vs. 32,6 RR:0,65 [0,45; 0,96] 0,029	21,4 vs. 33,2 RR:0,63 [0,43; 0,92] 0,018
Domäne Alltagsaktivitäten	25,9 vs. 40,5 RR:0,60 [0,44; 0,81] <,001	12,6 vs. 22,5 RR:0,48 [0,18; 1,26] 0,137	21,6 vs. 33,4 RR:0,62 [0,42; 0,92] 0,017	22,6 vs. 33,7 RR:0,65 [0,44; 0,95] 0,027
Zeit bis zu jeglichem klinischen Krankheitsprogress nach CDR-GS – Ereigniszeitanalyse				
CDR-GS	26,8 vs. 35,9 HR: 0,74 [0,55; 0,9997] 0,0498	16,9 vs. 22,6 HR: 0,68 [0,30; 1,52] 0,349	30,2 vs. 39,0 HR: 0,79 [0,56; 1,11] 0,169	29,7 vs. 39,2 HR: 0,77 [0,55; 1,09] 0,146

Zielgröße Endpunkt Variable	Teilpopulation a1 (MCI-AD)			
	Nach AChE-I Therapiesituation allein (keine AChE-I – Dossier) (N = 554)	zus. nach 27 ≤ MMST ≤ 30 (N = 130)	zus. nach CDR-GS = 0,5 (N = 392)	zus. nach 0,5 ≤ CDR-SB Total ≤ 4,0 (N = 388)
	Donanemab vs. Placebo in % Effektschätzer ¹ [95% KI] p-Wert			
Zeit bis zum klinischen Krankheitsprogress in die mittelschwere AD-Demenz nach CDR-GS – Ereigniszeitanalyse				
CDR-GS	3,9 vs. 11,7 HR: 0,27 [0,11; 0,64] 0,003	0,0 vs. 0,0 HR: NE	1,5 vs. 4,3 HR: 0,33 [0,09; 1,29] 0,111	2,0 vs. 4,8 HR: 0,45 [0,13; 1,49] 0,190
Klinische Progressionsfreiheit nach CDR-GS zu Woche 76 – Binäre Analyse				
CDR-GS	67,0 vs. 55,7 RR: 1,22 [1,003; 1,48] 0,046	80,1 vs. 71,3 RR: 1,13 [0,91; 1,39] 0,280	64,6 vs. 55,3 RR: 1,18 [0,97; 1,44] 0,095	65,4 vs. 55,4 RR: 1,20 [0,98; 1,45] 0,073
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. 1. HR für Ereigniszeitanalysen, RR für binäre Analysen. 2. Instabile Effektschätzung aufgrund geringer Ereigniszahlen. Unbedingter Exakter Test nach Barnard basierend auf Vierfeldertafel: p-Wert = 0,812 (1/77 vs. 1/53 Patienten). 3. Instabile Effektschätzung aufgrund geringer Ereigniszahlen. Unbedingter Exakter Test nach Barnard basierend auf Vierfeldertafel: p-Wert = 0,015 (0/77 vs. 4/53 Patienten). RR, 95% KI und p-Wert basierend auf logistischer Regression. Fehlende Werte mittels multipler Imputation unter der Annahme von zufällig fehlenden Werten ersetzt. HR, 95% KI basierend auf Cox Regression. Für Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 von Modul 4.				

Tabelle 12: Ergebnisse Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz)

Zielgröße Endpunkt Variable	Teilpopulation a2 (Leichte AD-Demenz)			
	Nach AChE-I Therapie- Situation allein (mit AChE-I – Dossier) (N = 568)	zusätzlich 20 ≤ MMST ≤ 26 (N = 495)	zusätzlich CDR-GS = 1 oder 2 (N =232)	zusätzlich 4,5 ≤ CDR-SB ≤ 9 (N = 226)
	Donanemab/SoC vs. Placebo/SoC in % Effektschätzer ¹ [95% KI] p-Wert			
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS (≥ 15%) – Ereigniszeitanalyse				
iADRS	11,6 vs. 19,9 HR: 0,69 [0,45; 1,07] 0,100	12,4 vs. 21,1 HR: 0,71 [0,45; 1,11] 0,132	17,2 vs. 27,3 HR: 0,76 [0,43; 1,33] 0,338	16,8 vs. 24,3 HR: 0,77 [0,43; 1,39] 0,389
ADAS-Cog13	10,8 vs. 20,3 HR: 0,63 [0,40; 0,98] 0,041	11,6 vs. 21,5 HR: 0,65 [0,41; 1,02] 0,062	16,4 vs. 30,0 HR: 0,60 [0,34; 1,06] 0,079	16,0 vs. 28,0 HR: 0,56 [0,31; 0,9997] 0,0499
ACDS-iADL	20,6 vs. 31,6 HR: 0,74 [0,53; 1,03] 0,077	22,1 vs. 33,3 HR: 0,74 [0,52; 1,05] 0,090	27,0 vs. 40,0 HR: 0,88 [0,55; 1,39] 0,578	27,7 vs. 36,4 HR: 0,88 [0,55; 1,41] 0,587

Zielgröße Endpunkt Variable	Teilpopulation a2 (Leichte AD-Demenz)			
	Nach AChE-I Therapie- Situation allein (mit AChE-I – Dossier) (N = 568)	zusätzlich 20 ≤ MMST ≤ 26 (N = 495)	zusätzlich CDR-GS = 1 oder 2 (N = 232)	zusätzlich 4,5 ≤ CDR-SB ≤ 9 (N = 226)
	Donanemab/SoC vs. Placebo/SoC in % Effektschätzer ¹ [95% KI] p-Wert			
Vollständiger Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS zu Woche 76 – Binäre Analyse				
iADRS	20,8 vs. 10,8 RR: 2,00 [1,30; 3,07] 0,002	18,6 vs. 8,7 RR: 2,24 [1,33; 3,78] 0,002	14,2 vs. 9,2 RR: 1,57 [0,71; 3,48] 0,270	13,9 vs. 9,4 RR: 1,48 [0,65; 3,34] 0,347
ADAS-Cog13	24,3 vs. 14,1 RR: 1,77 [1,20; 2,60] 0,004	22,5 vs. 12,1 RR: 1,93 [1,23; 3,03] 0,005	18,9 vs. 11,8 RR: 1,64 [0,80; 3,37] 0,181	18,3 vs. 11,2 RR: 1,66 [0,78; 3,52] 0,184
ACDS-iADL	28,7 vs. 19,9 RR: 1,46 [1,07; 1,99] 0,018	27,7 vs. 17,4 RR: 1,61 [1,13; 2,29] 0,009	21,6 vs. 15,5 RR: 1,41 [0,79; 2,54] 0,248	23,2 vs. 15,0 RR: 1,61 [0,88; 2,93] 0,120
Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS (≥ 15%) zu Woche 76 – Binäre Analyse				
iADRS	23,3 vs. 35,4 RR: 0,63 [0,46; 0,88] 0,006	24,2 vs. 38,3 RR: 0,61 [0,44; 0,85] 0,003	35,2 vs. 48,1 RR: 0,72 [0,50; 1,02] 0,062	33,4 vs. 46,6 RR: 0,70 [0,48; 1,01] 0,057
ADAS-Cog13	19,0 vs. 32,1 RR:0,55 [0,36; 0,85] 0,006	20,1 vs. 35,0 RR:0,54 [0,35; 0,82] 0,004	29,2 vs. 46,1 RR:0,60 [0,38; 0,93] 0,022	27,7 vs. 45,5 RR:0,58 [0,36; 0,91] 0,019
ACDS-iADL	31,6 vs. 45,7 RR:0,68 [0,53; 0,88] 0,003	33,2 vs. 48,8 RR:0,68 [0,52; 0,88] 0,004	41,6 vs. 58,0 RR:0,71 [0,52; 0,97] 0,032	41,0 vs. 55,9 RR:0,72 [0,52; 1,00] 0,051
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB (≥ 15%) – Ereigniszeitanalyse				
CDR-SB (Total)	21,3 vs. 33,3 HR: 0,70 [0,50; 0,97] 0,030	22,5 vs. 36,2 HR: 0,67 [0,48; 0,94] 0,020	29,5 vs. 40,9 HR: 0,80 [0,51; 1,25] 0,320	27,7 vs. 39,3 HR: 0,75 [0,47; 1,19] 0,218
Domäne Kognition	21,3 vs. 32,0 HR: 0,73 [0,52; 1,01] 0,056	22,1 vs. 34,1 HR: 0,69 [0,49; 0,98] 0,037	32,0 vs. 32,7 HR: 1,19 [0,75; 1,89] 0,458	29,4 vs. 31,8 HR: 1,04 [0,64; 1,68] 0,877
Domäne Alltags- aktivitäten	25,3 vs. 38,1 HR: 0,75 [0,56; 1,02] 0,068	25,3 vs. 41,5 HR: 0,69 [0,50; 0,94] 0,021	28,7 vs. 46,4 HR: 0,69 [0,44; 1,06] 0,091	27,7 vs. 46,7 HR: 0,62 [0,40; 0,96] 0,033

Vollständiger Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB zu Woche 76 – Binäre Analyse				
CDR-SB (Total)	25,1 vs. 13,9 RR: 1,85 [1,26; 2,70] 0,002	24,1 vs. 11,5 RR: 2,14 [1,38; 3,32] <,001	20,7 vs. 16,0 RR: 1,29 [0,71; 2,35] 0,411	21,2 vs. 13,6 RR: 1,57 [0,83; 2,97] 0,163
Domäne Kognition	32,9 vs. 24,4 RR: 1,36 [1,01; 1,82] 0,042	32,8 vs. 23,9 RR: 1,38 [1,01; 1,89] 0,046	28,0 vs. 27,8 RR: 1,00 [0,63; 1,59] 0,998	29,2 vs. 26,7 RR: 1,10 [0,69; 1,75] 0,700
Domäne Alltagsaktivitäten	34,2 vs. 23,5 RR: 1,47 [1,10; 1,96] 0,009	33,3 vs. 20,3 RR: 1,66 [1,20; 2,30] 0,002	30,4 vs. 20,9 RR: 1,48 [0,88; 2,48] 0,139	29,4 vs. 18,7 RR: 1,60 [0,92; 2,75] 0,094
Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten (≥ 15%) nach CDR-SB zu Woche 76 – Binäre Analyse				
CDR-SB (Total)	33,1 vs. 45,8 RR: 0,71 [0,55; 0,92] 0,009	35,0 vs. 49,0 RR: 0,70 [0,54; 0,91] 0,008	43,9 vs. 55,7 RR: 0,78 [0,58; 1,06] 0,115	42,5 vs. 55,5 RR: 0,76 [0,55; 1,05] 0,092
Domäne Kognition	31,9 vs. 43,0 RR: 0,73 [0,56; 0,97] 0,028	33,5 vs. 45,7 RR: 0,73 [0,55; 0,96] 0,026	43,1 vs. 47,5 RR: 0,90 [0,64; 1,27] 0,559	40,5 vs. 47,6 RR: 0,85 [0,59; 1,22] 0,370
Domäne Alltagsaktivitäten	37,4 vs. 50,1 RR: 0,74 [0,58; 0,94] 0,014	38,2 vs. 53,5 RR: 0,71 [0,55; 0,91] 0,007	43,3 vs. 60,5 RR: 0,71 [0,52; 0,96] 0,028	42,5 vs. 61,3 RR: 0,69 [0,50; 0,95] 0,021
Zeit bis zu jeglichem klinischen Krankheitsprogress nach CDR-GS – Ereigniszeitanalyse				
CDR-GS	29,6 vs. 46,4 HR: 0,67 [0,51; 0,88] 0,004	29,7 vs. 50,4 HR: 0,59 [0,44; 0,79] <,001	27,9 vs. 31,8 HR: 1,03 [0,64; 1,66] 0,910	30,3 vs. 36,4 HR: 0,80 [0,50; 1,29] 0,363
Zeit bis zum klinischen Krankheitsprogress in die mittelschwere AD-Demenz nach CDR-GS – Ereigniszeitanalyse				
CDR-GS	13,9 vs. 16,6 HR: 0,74 [0,42; 1,30] 0,297	13,3 vs. 19,1 HR: 0,75 [0,48; 1,17] 0,202	27,9 vs. 31,8 HR: 1,03 [0,64; 1,66] 0,910	26,9 vs. 30,8 HR: 0,93 [0,57; 1,52] 0,764
Klinische Progressionsfreiheit nach CDR-GS zu Woche 76 – Binäre Analyse				
CDR-GS	62,4 vs. 45,1 RR: 1,42 [1,16; 1,74] <,001	61,9 vs. 41,1 RR: 1,56 [1,24; 1,96] <,001	63,0 vs. 56,4 RR: 1,13 [0,85; 1,50] 0,402	61,6 vs. 52,2 RR: 1,20 [0,88; 1,62] 0,243
SoC: Standard-of-Care umfasst Donepezil, Galantamin und Rivastigmin. Weitere Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. 1. HR für Ereigniszeitanalysen, RR für binäre Analysen RR, 95% KI und p-Wert basierend auf logistischer Regression. Fehlende Werte mittels multipler Imputation unter der Annahme von zufällig fehlenden Werten ersetzt. HR, 95% KI basierend auf Cox Regression. Für Details zu statistischen Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3 von Modul 4.				

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	12.02.2026
Stellungnahme zu	Donanemab (Kisunla®) Therapeutisches Gebiet: Alzheimer-Krankheit (Krankheiten des Nervensystems) Vorgangsnummer: 2025-11-01-D-1254
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend MSD genannt) entwickelt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation Alzheimer-Krankheit, und nimmt im Verfahren zu Donanemab nachfolgend Stellung. Am 02. Februar 2026 veröffentlichte der G-BA auf seiner Webseite im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die Dossierbewertung zu Donanemab des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1]. Donanemab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patientinnen und 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-Träger oder Apolipoprotein-E-ϵ4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde. Es handelt sich hierbei um einen krankheitsmodifizierende anti-Amyloid-Antikörper [2]. Die von pharmazeutischen Unternehmen im Dossier vorgelegten Daten haben jedoch in der frühen Nutzenbewertung von Donanemab keine Berücksichtigung gefunden, da unter anderem basierend auf Unsicherheiten hinsichtlich der Population keine bewertbaren Daten vorlägen [3]. Aus Sicht von MSD sollte in dieser Therapiesituation mit hohem medizinischem Bedarf an krankheitsmodifizierenden Medikamenten, die im Dossier vorgelegte, bestverfügbare Evidenz herangezogen	Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden, um den Zusatznutzen des medizinischen Fortschritts adäquat abzubilden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit). 2026. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1278/#nutzenbewertung>. [Zugriff am: 12.02.2026]
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar. 2026
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung - Projekt: A25-134 IQWiG-Berichte – Nr. 2176. 2026; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9291/2026-02-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Donanemab_D-1254.pdf.

5.3 Stellungnahme der Biogen GmbH

Datum	18.02.2026
Stellungnahme zu	Donanemab / Kisunla
Stellungnahme von	Biogen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung und Zusammenfassung: Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 02.02.2026 die Nutzenbewertung (IQWiG-Berichte – Nr. 2176) für Donanemab (Kisunla®) für folgende Indikation veröffentlicht: Behandlung erwachsener Patientinnen und 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-Träger oder Apolipoprotein-E-ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde. Die neuropathologischen Hauptmerkmale der AD sind extrazelluläre senile (neuritische) Plaques aus aggregierten Beta-Amyloid-Peptiden (Aβ) und intraneuronale Neurofibrillenbündel (NFTs) aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein. Biomarker-Studien [1], klinisch-pathologische Studien [2] und Kohortenstudien [3] deuten darauf hin, dass sich die neuropathologischen Merkmale der AD bereits 10 bis 20 Jahre vor dem Auftreten der klinischen Symptome zu entwickeln beginnen. Die Ablagerung von neuritischen Plaques im Neocortex sowie mesiotemporale NFTs gehören bei AD-Patienten zu den frühesten pathologischen Befunden, an die sich Jahre später neokortikale NFTs anschließen [4].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der erste zugelassene Wirkstoff Lecanemab ist ein monoklonaler Antikörper, der an Amyloid beta bindet und dadurch die Menge an schädlichen Amyloidplaques im Gehirn verringern soll. Es handelt sich hierbei um die erste nachweislich wirksame und krankheitsmodifizierende Therapie, die das Fortschreiten der frühen Alzheimer Krankheit verlangsamen kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um einen weiteren monoklonalen Antikörper mit dem Wirkstoff Donanemab zur 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[5]. Biogen nimmt im Rahmen des Stellungnahme-Prozess zu folgenden Aspekten Stellung: • Berücksichtigung der Gesamtpopulation ○ Die Alzheimer-Erkrankung ist ein Krankheitskontinuum: eine Trennung nach Stadien innerhalb der frühen Alzheimer-Krankheit ist artifiziell ○ Die individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von beobachtendem Abwarten und symptomatischer Therapie ist als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Gesamtpopulation der frühen Alzheimer-Krankheit maßgeblich	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Abweichungen von Dosierung in der Studie und der Fachinformation sollten nicht per se zur Herabstufung der Aussagesicherheit führen • Herausforderung mit Studiendauer bei chronischen, langfristigen Erkrankungen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6 ff. und weitere	Berücksichtigung der Gesamtpopulation <i>„In Modul 4 A bearbeitet der pU allerdings zusätzlich zu den 2 Fragestellungen des G-BA eine 3. Fragestellung, in der die Populationen der beiden Fragestellungen des G-BA in einer Gesamtpopulation zusammengefasst sind, die der pU als „gesamte Zielpopulation“ bezeichnet und als „erwachsene Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit“ beschreibt. Die vom pU für diese 3. Fragestellung gebildete Population wird nachfolgend als Modul 4 A Gesamtpopulation bezeichnet. Als Grund für dieses Vorgehen benennt der pU eine aus seiner Sicht bestehende Unschärfe bei der Abgrenzung der Stadien der Alzheimer-Krankheit. Der pU benennt für diese 3. Fragestellung eine „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsprogression auf dem Kontinuum der Alzheimer-Krankheit und unter Auswahl von beobachtendem Abwarten und der Anwendung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI)“ als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dieses Vorgehen bleibt ohne Konsequenz hinsichtlich der Vollständigkeit des Studienpools. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.“</i>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: <i>Die Alzheimer-Erkrankung ist ein Krankheitskontinuum: eine Trennung nach Stadien innerhalb der frühen Alzheimer-Krankheit ist artifiziell</i> Bei der Alzheimer-Krankheit handelt es sich um eine progrediente neurodegenerative Krankheit, die durch eine schleichende und stetige kognitive und funktionelle Verschlechterung sowie durch zunehmende Verhaltensstörungen gekennzeichnet ist. Dies führt dazu, dass die Betroffenen nicht mehr fähig sind, alltägliche Tätigkeiten selbstständig zu verrichten und schlussendlich zur Bettlägerigkeit und Pflegebedürftigkeit. Die Erkrankung stellt eine gravierende Belastung für Patientinnen und Patienten, Angehörige und Betreuerinnen und Betreuer dar, und ihre wirtschaftlichen Auswirkungen auf die Gesellschaft sind erheblich. Die Alzheimer-Krankheit wird wissenschaftlich als Krankheitskontinuum beschrieben, bei dem es keine klaren Abgrenzungen zwischen einzelnen Krankheitsstadien gibt [6]. Der Verlauf der Erkrankung hängt insbesondere von	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen je nach Stadium der Alzheimer-Krankheit. Auch gemäß Zulassung stehen unterschiedliche Therapieoptionen für unterschiedliche Krankheitsstadien zur Verfügung: Symptomatische Antidementiva sind nicht zur Behandlung der leichten kognitiven Störung zugelassen, wohingegen eine Zulassung für AChEI zur Behandlung der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz besteht. Im 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	patientenindividuellen Faktoren wie Erkrankungsbeginn, Bildungsniveau und Aktivitätslevel ab. Die 2018 publizierte Leitlinie der EMA für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit besagt, dass sich die klinischen Merkmale von Patientinnen und Patienten mit MCI mit denen von Patientinnen und Patienten am leichteren Ende des Alzheimer-Demenz-Spektrums überschneiden können und dass die operational definierten Krankheitsstadien nicht klar abgegrenzt sind [7]. Insbesondere Patientinnen und Patienten mit MCI und Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz können eine vergleichbare kognitive Beeinträchtigung und vergleichbare Biomarker-Werte zeigen, während sie sich hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Kompensation der kognitiven Defizite sowie ihres Funktionsstatus bei Baseline unterscheiden. Die Störungen betreffen typischerweise das Gedächtnis oder mindestens einen anderen kognitiven Funktionsbereich wie Sprache, exekutive oder visuell-räumliche Funktionen. Die Zuordnung der Krankheitsstadien in MCI oder leichte Alzheimer-Demenz erfolgt dementsprechend zu einem großen Teil auf Grundlage einer subjektiven Einschätzung des jeweiligen behandelnden Arztes.	Therapieempfehlungen für das Stadium der leichten kognitiven Störung und der leichten Demenz existieren. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. <u>Patientenpopulation a: Erwachsene mit 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</u> Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse lässt sich 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 Patientengruppe a bestimmt. <u>Patientenpopulation b: Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-</u>

Stellungnehmer: Biogen GmbH

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

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• In einer Studie an 215 Memorykliniken und Gedächtnissprechstunden in Deutschland wurden die Auswirkungen untersucht, die eine Biomarker-gestützte Diagnostik der Pathologie der Alzheimer-Krankheit bei MCI auf Therapieentscheidungen hat [8]. Die Zentren waren über ganz Deutschland verteilt und umfassten ländliche Gegenden und Ballungsgebiete, universitäre und nichtuniversitäre Zentren, psychiatrische, neurologische und geriatrische Einrichtungen sowie stationäre und ambulante Kliniken. Diese Studie zeigt, dass nahezu die Hälfte der MCI-Patientinnen und Patienten mit auffälligen Biomarkern an deutschen Demenzzentren mit Antidementiva zur symptomatischen Therapie behandelt werden. • Im Rahmen einer Online-Befragung aus dem Jahr 2025 bestätigen 45 Experten aus deutschen Gedächtnisambulanzen, dass die Off-Label-Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern (AChEI) bei Patienten mit	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit eine gängige Praxis im Versorgungsalltag ist [9]. • Kasper <i>et al.</i> halten ebenfalls fest, dass bedingt durch den fließenden Übergang von MCI zu leichter Alzheimer-Demenz bereits häufig bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen eine Off-Label-Behandlung mit AChEI nach Ermessen des behandelnden Arztes eingeleitet wird [10]. Nach Einschätzung von Biogen überschneidet sich die medikamentöse Behandlung der Alzheimer-bedingten MCI mit der Behandlung der leichten Alzheimer bedingten Demenz in der deutschen klinischen Praxis, weshalb eine „individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von beobachtendem Abwarten und symptomatischer Therapie“ die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie für die Gesamtpopulation der frühen Alzheimer-Krankheit darstellt.	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch das IQWiG stellt fest [11]: <i>„Es gibt Anhaltspunkte, dass insbesondere bei einer mittels Biomarker gesicherten Alzheimer-Diagnose AChEI teils bereits bei MCI verschrieben werden. Wahrscheinlich ist, dass hierbei sowohl die schwierige, sehr individuelle Abgrenzung zur leichten Alzheimer-Demenz als auch der Wunsch der Patienten bzw. des Patienten (bzw. der Angehörigen) nach frühzeitiger Behandlung eine Rolle spielen. Bei leichter Alzheimer-Demenz gibt es nachvollziehbare Gründe für eine Nichtbehandlung wie fehlende Wirksamkeit, Nebenwirkungen, bestehende Kontraindikationen oder auch Patientenwunsch; wobei die Größe dieser Gruppe im deutschen Versorgungskontext unklar ist.“</i> (S. I.15) Vorgeschlagene Änderung: Damit ist eine artifizielle Teilung der Patientenpopulation in MCI und leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit auch unter Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sinnvoll.	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur Ableitung des Zusatznutzens ist die Gesamtpopulation der frühen Alzheimer-Krankheit mit der anzusetzenden zweckmäßigen Vergleichstherapie „individualisierte Therapie unter Berücksichtigung von beobachtendem Abwarten und symptomatischer Therapie“ zu berücksichtigen.	
z.B. S. I.10	Abweichungen von Dosierung in der Studie und der Fachinformation sollten nicht per se zur Herabstufung der Aussagesicherheit führen <i>„Abweichungen von der Gabe von Donanemab gemäß Fachinformation: Die Initialdosis nach dem Protokollamendment a war mit 700 mg weiterhin deutlich höher als die Initialdosis von 350 mg gemäß Fachinformation.“</i> Anmerkung: Gemäß Fachinformation Abschnitt 4.2 lautet die empfohlene Dosierung von Donanemab 350 mg als erste Dosis, 700 mg als zweite Dosis, 1.050 mg als dritte Dosis, gefolgt von 1.400 mg (Q4W) [5]. Damit weichen die Angaben in der Fachinformation von der Dosierung in der Studie AACI ab – die verabreichte Gesamtdosis sowie die Länge der Titrationsphase ist jedoch zwischen Studie und Fachinformation identisch (insgesamt 2.100 mg über drei Visiten).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hinzu kommt, dass die Abweichungen ausschließlich die Titrationsphase einer bis zu 18 Monate ausgelegten Therapie betreffen. Im Rahmen des Zulassungsprozesses und unter Berücksichtigung weiterer Studiendaten zum Dosierungsschema (z. B. TRAILBLAZER-ALZ-Studie) wurde das von der Studie abweichende Dosierungsschema in die Fachinformation aufgenommen und an entsprechenden Stellen im EPAR diskutiert und dokumentiert [12]. Vorgeschlagene Änderung: Abweichungen in der Dosierung zwischen relevanten Studien und vorliegender Fachinformation, die sich aus dem Zulassungsprozess und weiteren Studiendaten ergeben, sollten nicht <i>per se</i> zur Herabstufung der Aussagesicherheit des Zusatznutzens führen, da sie bereits im Rahmen der Evaluationen der Zulassungsbehörde (hier EMA) bewertet worden sind. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Abweichungen lediglich die Titrationsphase einer langfristigen Therapie einer chronischen Erkrankung, nicht jedoch die Behandlungsphase betreffen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
z.B. S. I.22	Herausforderung mit Studiendauer bei chronischen, langfristigen Erkrankungen <i>„Im Stadium der frühen Alzheimer-Krankheit wird eine Studiendauer von mindestens 18 Monaten angegeben, wobei gegebenenfalls auch längere Studien notwendig sind. (...) Da die frühe Alzheimer-Krankheit eine Erkrankung ist, deren Krankheitsverlauf sich über Jahre erstreckt, sind insbesondere bei MCI längere Studien notwendig um weitere relevante Endpunkte, wie beispielsweise den Verlust der Selbstständigkeit im Alltag, adäquat untersuchen zu können.“</i> Anmerkung: Bei der Alzheimer-Krankheit handelt es sich um eine langsam fortschreitende neurodegenerative Krankheit, die durch eine schleichende und stetige kognitive und funktionelle Verschlechterung gekennzeichnet ist. Die Symptome entwickeln sich kontinuierlich über einen langen Zeitraum bis sie zu kritischen Gesundheitszuständen führen. Ein signifikanter klinisch relevanter Unterschied zwischen zwei Behandlungsoptionen lässt sich daher durch dieses langsame Fortschreiten der Erkrankung erst zu einem späteren Zeitpunkt zeigen. Möglicherweise sind bereits signifikante oder numerische Unterschiede sichtbar, werden aber gemäß der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Methodik als nicht klinisch relevant eingestuft. Solche langfristigen Studien können zum Zeitpunkt der Zulassung aufgrund der langen Studiendauer eines Arzneimittels <i>de facto</i> nicht vorliegen. Bei einer fortschreitenden, irreversiblen Erkrankung wie Alzheimer ist es ethisch zunehmend schwer vertretbar, Patienten über Zeiträume von mehreren Jahren in einem Placebo-Arm zu belassen, wenn erste Wirksamkeitshinweise vorliegen. Dies führt zu hohen Abbruchraten (Drop-outs), die die Datenqualität massiv verschlechtern würden. Zudem haben ältere Patientenkollektive eine hohe natürliche Komorbidität und Mortalität. Sehr lange Studien erhöhen das Risiko für verzerrte Ergebnisse durch konkurrierende Risiken (Competing Risks), die nichts mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu tun haben. In diesem Zusammenhang ist auch die Innovationsgeschwindigkeit zu beachten. Bei einer Studie über mehrere Jahre als Bedingung für die Zulassung und Bewertung, verlöre eine ganze Patientengeneration den Zugang zu einer potenziell krankheitsmodifizierenden Therapie (Disease-Modifying-Therapy, DMT). Die 18-monatige Studiendauer ist ein international anerkannter Kompromiss (siehe FDA/EMA-Zulassungen), um Innovation zu ermöglichen.	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zudem unterschätzt die aktuelle Bewertungsmethodik des IQWiG die klinische Bedeutung einer Progressionsverzögerung bei neurodegenerativen Erkrankungen. Bei der Alzheimer-Krankheit führt jede Verzögerung des Funktionsverlusts zu einem unmittelbaren Erhalt von Autonomie und Lebensqualität. Da sich der therapeutische Nutzen bei chronisch-progressiven Leiden über die Zeit akkumuliert, stellt der beobachtete Effekt nach 18 Monaten lediglich den Start der Progressionsverzögerung dar. Starre Responder-Analysen bilden diesen dynamischen Vorteil unzureichend ab. Daher ist die Einbeziehung von prädiktiven Modellierungen zwingend erforderlich, um den tatsächlichen Zusatznutzen für die Patienten abzubilden. In frühen Stadien (MCI) sind die Skalen (z. B. ADAS-cog) oft unempfindlich gegenüber kleinen, aber lebensverändernden Unterschieden. Eine Senkung der Schwelle für klinische Relevanz würde der Tatsache Rechnung tragen, dass die Verzögerung der Progression bei Alzheimer häufig wertvoller ist als eine bloße Symptomverbesserung. Vorgeschlagene Änderung: Zur Bewertung von Therapien, die zur Behandlung von chronischen Erkrankungen zugelassen werden – wie hier die Alzheimer-Krankheit – sind Studiendauern von 18 Monaten als ausreichend zu betrachten. Supportiv müssen Modellierungen über die Zeit, die den langfristigen Effekt der Substanz prognostizieren können,	

Stellungnehmer: Biogen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	berücksichtigt und in die Bewertung zum Zusatznutzen aufgenommen werden. Außerdem sind die Schwellen zur Bewertung der klinischen Relevanz in solchen Fällen zu überdenken.	

Literaturverzeichnis

1. Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C. & Trojanowski, J. Q. 2013. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 12, 207–16.
2. Delacourte, A., Sergeant, N., Champain, D., Wattez, A., Maurage, C. A., Lebert, F., Pasquier, F. & David, J. P. 2002. Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 59, 398–407.
3. Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., Jacqmin-Gadda, H. & Dartigues, J. F. 2008. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*, 64, 492–8.
4. Nelson, P. T., Abner, E. L., Schmitt, F. A., Kryscio, R. J., Jicha, G. A., Santacruz, K., Smith, C. D., Patel, E. & Markesbery, W. R. 2009. Brains with medial temporal lobe neurofibrillary tangles but no neuritic amyloid plaques are a diagnostic dilemma but may have pathogenetic aspects distinct from Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 68, 774–84.
5. Eli Lilly Nederland B.V. 2025. Fachinformation: Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2026.
6. Jack, C. R., Jr., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E. & Carrillo, M. C. 2024. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*, 20, 5143–69.
7. European Medicines Agency (EMA) 2018. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease.
8. Bartels, C., Kögel, A., Schweda, M., Wiltfang, J., Pentzek, M., Schick Tanz, S. & Schneider, A. 2020. Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline in Routine Clinical Care in Germany. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*.
9. Benson, G. S., Bartels, C., Stamatis, F., Belz, M., Esselmann, H., Frölich, L. & Hausner, L. 2025. The Use and Understanding of Mild Cognitive Impairment in Routine Specialist Care: A Survey Among German Memory Clinics. *Geriatrics (Basel)*, 10.
10. Kasper, S., Bancher, C., Eckert, A., Förstl, H., Frölich, L., Hort, J., Korczyn, A. D., Kressig, R. W., Levin, O. & Palomo, M. S. M. 2020. Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *World J Biol Psychiatry*, 21, 579–94.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2026. Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Projekt: A25-134.
12. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment report - Kisunla - International non-proprietary name: donanemab - Procedure No. EMEA/H/C/006024/0000.

5.4 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	19.02.2026
Stellungnahme zu	Donanemab/Kisunla®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Februar 2026 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Donanemab (Kisunla®) in der Indikation „Alzheimer-Krankheit“ mit dem folgenden 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-ε4 (ApoE-ε4)-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4)“ (1) veröffentlicht. Die UCB S.A. als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung (VerfO) führt aktuell klinische Untersuchungsstudien mit dem Wirkstoff Bepanemab in der Indikation „Alzheimer-Krankheit“ durch (2, 3).	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzen- bewertung, ab II.20	Anmerkung: Herleitung der Zielpopulation – Zu Schritt A4 und B4: Patientinnen und Patienten, die die AUC / AUR erfüllen Das IQWiG merkt folgende Aussage in der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Donanemab an: <i>„Es ist darauf hinzuweisen, dass die Zielpopulation grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten umfasst, für die gemäß Zulassung eine Behandlung mit Donanemab infrage kommt [1]. Der pU nimmt jedoch auf Basis der Studie von Pittock et al. [6] mittels der Ein- und Ausschlusskriterien wie z. B. dem Body-Mass-Index (BMI), dem Alter, sowie diversen Komorbiditäten (u. a. frühere Krebsleiden) aus den Zulassungsstudien von Lecanemab und Aducanumab eine zu starke Einschränkung der Zielpopulation vor, die weitergehender ist als jene, die sich aus dem Anwendungsgebiet ergibt. Dies führt zu einer Unterschätzung.</i> <i>Darüber hinaus ist anzumerken, dass sich die Anteilswerte (5,1 % bis 8,0 %) aus den zugrunde liegenden klinischen Studien zu Lecanemab und Aducanumab auf das gesamte Patientenkollektiv (frühe Alzheimer-Krankheit) beziehen.</i>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzen- bewertung, ab II.21	<i>Der pU wendet die Anteilswerte, die sich aus den AUC / AUR ergeben jedoch jeweils auf Patientinnen und Patienten mit MCI (Schritt A3) und Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz (Schritt B3) jeweils infolge der Alzheimer-Krankheit ohne homozygote ApoE-ε4-Träger an. Es ist unklar, ob sich die Anteilswerte zwischen diesen beiden Patientengruppen unterscheiden. Dies führt zu Unsicherheit bei den vom pU getrennt nach Fragestellung ausgegebenen Zielpopulationen (Schritt A5 bzw. Schritt B5).</i> <i>Unter Nichtberücksichtigung der Eingrenzung auf die AUC bzw. AUR (Schritt A4 bzw. Schritt B4) im vorliegenden Verfahren ergibt sich eine Anzahl von 131.098 bis 439.663 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Hierbei ist trotz der adressierten Unsicherheiten und methodischen Limitationen insbesondere aufgrund der im Vergleich zum Verfahren von Lecanemab [11] geeigneteren Schätzung der Demenz-Prävalenz von der bis dato besten Annäherung an die GKV-Zielpopulation auszugehen.“</i> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Grundsätzlich hält die UCB Pharma GmbH die Herleitung der Zielpopulation von Donanemab für nachvollziehbar und die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation für plausibel.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Dem vorliegenden Beschluss werden die auf einer Berechnung des IQWiG basierenden Patientenzahlen auf Grundlage der vom

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die UCB Pharma GmbH stimmt dem IQWiG zu, dass über eine Übertragbarkeit und richtige Anwendung der Appropriate Use Criteria (AUC) / Appropriate Use Recommendations (AUR) Anteilswerte diskutiert werden könnte. Nichtsdestotrotz wird die Anwendung der AUC / AUR Kriterien grundsätzlich als notwendig erachtet. AUC / AUR Kriterien sollen den richtigen Einsatz neuartiger monoklonaler Antikörper bei der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit unterstützen und das Kollektiv der tatsächlich infrage kommenden Patientinnen und Patienten genauer definieren. Ziel ist es, neuartige Therapien effektiv und sicher in die klinische Praxis zu integrieren. Somit sind diese Kriterien ganz im Sinne der Patientinnen und Patienten und sollen einen bestmöglichen Nutzen bei einem gleichzeitig geringstmöglichen Risiko in der täglichen Versorgung gewährleisten. Es handelt sich also um patientenrelevante Empfehlungen. Gleichzeitig schränken die AUC / AUR Kriterien die Anzahl der in Frage kommenden Patientinnen und Patienten über das offizielle zugelassene Anwendungsgebiet hinaus weiter ein. Entsprechend ist auch nicht anzunehmen, dass alle vom IQWiG angegebenen Patientinnen und Patienten (131.098 bis 439.663	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 ε4-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

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen und Patienten in der GKV) bei Nichtberücksichtigung der AUC / AUR Kriterien für eine Behandlung mit Donanemab in Frage kommen. In der realen und täglichen Behandlung werden Ärztinnen und Ärzte sich an den AUC / AUR Kriterien orientieren, was den Zugang zu dieser Therapie für viele Patientinnen und Patienten entsprechend einschränkt und somit die reale Größe der Zielpopulation von Donanemab erheblich reduziert. Somit kann die UCB Pharma GmbH den der Lilly Deutschland GmbH durchgeführten Schritt der Anwendung der Anteile nach AUC / AUR Kriterien nachvollziehen, insbesondere da die Zielpopulation diejenige Anzahl an Patientinnen und Patienten aufzeigen soll, welche in der Realität wirklich mit Donanemab behandelt werden.	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.
Nutzen- bewertung, ab II.27	Anmerkung: Herstellerrabatt Das IQWiG merkt folgende Aussage in der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Donanemab an: „Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind auf Grundlage der vom pU angesetzten Dosierungsspannen überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt veranschlagt.“	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die der Lilly Deutschland GmbH angegebenen Arzneimittelkosten von Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind plausibel. Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist die Anmerkung zur Herstellerrabattberechnung von Donepezil, Galantamin und Rivastigmin nicht adäquat. Das IQWiG schlägt eine pauschalisierte Berücksichtigung des Herstellerrabatts für festbetragsgebundene Arzneimittel vor. In der Versorgungsrealität zeigt sich jedoch, dass für verfügbare festbetragsgebundene Präparate der Wirkstoffe Donepezil, Galantamin und Rivastigmin in der Regel eine Ablösung des Herstellerrabatts gemäß § 130a Absatz 3b Satz 2 SGB V stattgefunden hat. Daher entspricht die vom IQWiG vorgeschlagene pauschalisierte Berücksichtigung des Herstellerrabatts nicht der Versorgungsrealität. Die nochmalige Berücksichtigung eines bereits abgelösten Herstellerrabatts würde die anfallenden Jahrestherapiekosten für die gesetzliche Krankenversicherung verfälschen. Aus diesem Grund sind aus Sicht der UCB Pharma GmbH ausschließlich die tatsächlich in der LAUERTAXE® ausgewiesenen Herstellerabschläge für Donepezil, Galantamin und Rivastigmin zu berücksichtigen (4).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Elli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 01/2026) 2026 [Abgerufen am: 17.02.2026] Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025438/kisunla-r-350-mg-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung?query=kisunla>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025. 2025 [Abgerufen am: 17.02.2026] Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.
3. UCB S.A. UCB - Pipeline. 2025 [Abgerufen am: 17.02.2026] Verfügbar unter: <https://www.ucb.com/innovation/pipeline>.
4. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe® online 4.0 (Stand: 15.02.2026) 2026 [Abgerufen am: 17.02.2026] Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/LTO40/LTO40-DEMO/1.aspx>.

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	20.02.2025
Stellungnahme zu	Donanemab/Kisunla® (frühe Alzheimer-Krankheit)
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02.02.2026 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des IQWiG im Zuge des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Donanemab (nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO) im Anwendungsgebiet der frühen Alzheimer-Krankheit. Hierzu möchten wir die nachfolgenden Anmerkungen im Sinne einer Stellungnahme einbringen.	Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Einschätzung zur Patientenrelevanz zentraler Endpunkte Das IQWiG attestiert den vom pU ausgewerteten Populationen keine Eignung für eine Nutzenbewertung (S. I.27). Es finden sich in dieser Dossierbewertung keine Ausführungen zur Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte. Da einige Endpunkte (z.B. iADRS, ACDS-iADL) erstmals im Rahmen eines Nutzenbewertungsverfahrens vorgelegt wurden, wäre eine Einschätzung des IQWiG hilfreich.	
I 3.2.2.3 Unsicherheiten hinsichtlich Intervention und Begleittherapie: Dokumentation von Begleittherapien Im Kontext der Begleittherapie mit AChEI äußert sich das IQWiG in seiner Nutzenbewertung sehr klar zu den Anforderungen an eine aussagekräftige Dokumentation, um eine sachgerechte Nutzenbewertung durchführen zu können (S. I.23). Hinsichtlich der nicht-medikamentösen Therapien greift das IQWiG die Empfehlung aus der aktuellen S3-Leitlinie auf, dass auch diese eine	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ergänzende Anwendung und Dokumentation erfordern. Hierbei kritisiert das IQWiG, dass der pU keine Angaben zum Anteil und zur Art der während der Studie angewendeten nicht-medikamentösen Therapien vorgelegt hat (S. I.27). Es bleibt unklar, ob das IQWiG für diese nicht-medikamentösen Therapien die identischen Anforderungen an die Dokumentation stellt, wie für die zuvor ausgeführten medikamentösen Therapiemaßnahmen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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

5.6 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	20.02.2026
Stellungnahme zu	Donanemab (Kisunla®) Verfahrensnummer: 2025-11-01-D-1254
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen primär Onkologika und neurologische Arzneimittel in verschiedenen Indikationen. Dazu zählt der monoklonale Antikörper Lecanemab (Leqembi®), der am 15. April 2025 in der Europäischen Union für die Behandlung von Patienten⁸ mit früher Alzheimer-Krankheit zugelassen wurde und seit dem 01. September 2025 in Deutschland verfügbar ist. Leqembi® ist die erste in Deutschland erhältliche Therapie der frühen Alzheimer-Krankheit, die auf zugrundeliegende Krankheitsprozesse abzielt. Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet wie folgt: „Leqembi® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind“ (Eisai GmbH 2025a). Donanemab (Kisunla®) ist ebenfalls ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit. Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet wie folgt:	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

⁸ Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Stellungnahme auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„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“ (Lilly Deutschland GmbH 2026). Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Donanemab im Anwendungsgebiet „frühe Alzheimer-Krankheit“ betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind. Eisai nimmt nachfolgend Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Donanemab, um auf den Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Berichtsnummer Nr. 2176 vom 28.01.2026 einzugehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.10 Z.28- Z.39	Aufteilung der Population <u>Anmerkung:</u> <i>„Die hieraus resultierende Modul 4 A Gesamtpopulation filtert der pU dann in eine „Teilpopulation a1“, indem er die Subpopulation der Patientinnen und Patienten ohne AChEI-Therapie zu Screening bildet, nachfolgend als Modul 4 A Teilpopulation ohne AChEI bezeichnet. Die Modul 4 A Teilpopulation ohne AChEI legt der pU für die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung vor (Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit). Zusätzlich filtert der pU die Modul 4 A Gesamtpopulation in eine „Teilpopulation a2“, indem er die Subpopulation der Patientinnen und Patienten mit AChEI-Therapie (Behandlung mit Donepezil, Rivastigmin oder Galantamin) zu Screening bildet, nachfolgend als Modul 4 A Teilpopulation mit AChEI bezeichnet. Die Modul 4 A Teilpopulation mit AChEI legt der pU für die Fragestellung 2 der Nutzenbewertung vor (Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit).“</i> <u>Stellungnahme:</u>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zunächst einmal ist festzuhalten, dass eine Unterteilung der Gesamtpopulation in Patienten mit leichter kognitiver Störung (MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit nicht zielführend ist und patientenindividuelle Therapieziele ignoriert, wie Eisai ausführlich im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Lecanemab dargelegt hat (Eisai GmbH 2025b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b, Eisai GmbH 2025c). Die Alzheimer-Krankheit wird heute auf dem Boden allgemein anerkannter medizinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse als Kontinuum verstanden, das von einer präklinischen, asymptomatischen Phase bis hin zur schweren Demenz reicht. Das Kontinuum der Alzheimer-Krankheit kann zwar in unterschiedliche klinische Stadien unterteilt werden, deren Übergänge sind jedoch fließend und patientenindividuell (Bleß et al 2021). Der frühen Alzheimer-Krankheit werden Patienten mit MCI und Patienten mit leichter Demenz zugeordnet. Dies sind die ersten Stadien, in denen die zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozesse zu spür- und messbaren Beeinträchtigungen für die betroffenen Patienten führen (DGN und DGPPN 2025). Das Verständnis der frühen Alzheimer-Krankheit als Kontinuum und der fehlenden Zweckmäßigkeit einer Unterteilung in MCI und leichte Demenz wird auch von klinischen Experten und medizinisch-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen je nach Stadium der Alzheimer-Krankheit. Auch gemäß Zulassung stehen unterschiedliche Therapieoptionen für unterschiedliche Krankheitsstadien zur Verfügung: Symptomatische Antidementiva sind nicht zur Behandlung der leichten kognitiven Störung zugelassen, wohingegen eine Zulassung für AChEI zur Behandlung der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz besteht. Im 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.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wissenschaftlichen Fachgesellschaften geteilt. So heißt es z.B. in der Stellungnahme des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen (DNG) zur Nutzenbewertung von Lecanemab (DNG 2025): „<i>Das Kontinuumskonzept der Alzheimer-Krankheit ist zudem explizit in der S3-Leitlinie Demenzen verankert. Empfehlung 16 stellt klar, dass bei Nachweis einer Alzheimer-typischen Pathologie die Diagnose der Alzheimer-Krankheit bereits ab dem Stadium des MCI zu stellen ist. Die in der Leitlinie vorgenommene Unterscheidung zwischen MCI und Demenz dient ausschließlich der syndromalen Beschreibung des klinischen Schweregrades und ist ätiologisch nicht trennscharf.</i>“ Diese Sichtweise wurde auch unmissverständlich von weiteren Vertretern der medizinischen-wissenschaftlichen Fachgesellschaften im Rahmen der Nutzenbewertung von Lecanemab bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b, DGPPN 2026). Sollte der G-BA eine Unterteilung in MCI und leichte Demenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Lecanemab und Donanemab dennoch als notwendig betrachten, ist eine Stadieneinteilung anhand der Gabe von AChEI, wie vom Hersteller im Nutzendossier von Donanemab vorgenommen, nicht zweckmäßig, da dies weder den Vorgaben der deutschen S3 Leitlinien „Demenzen“ noch der Versorgungsrealität entspricht.	Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. <u>Patientenpopulation 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</u> Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse lässt sich 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 Patientengruppe a bestimmt. <u>Patientenpopulation 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</u>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der Hersteller im Dossier die randomisiert-kontrollierte Phase 3 Studie AACI (Trailblazer-ALZ 2) heran. Wie der Hersteller in Modul 4 des Dossiers darlegt, erfolgte bei Studieneinschluss keine Differenzierung zwischen Patienten mit MCI aufgrund einer Alzheimer-Krankheit und leichter Demenz aufgrund einer Alzheimer-Krankheit gemäß klinischer Diagnose durch den Prüfarzt. Dies ist gemäß dem Anwendungsgebiet der frühen Alzheimer-Krankheit und dem Verständnis dessen als ein Kontinuum nachvollziehbar. In der AACI-Studie wurde der Mini-Mental-Status-Test (MMST) bei den Patienten vor Studienstart durchgeführt. Dieser vielfach verwendete und international etablierte Test kann zur Einstufung der Schwere einer Demenz herangezogen werden. Jedoch betont die S3-Leitlinie „Demenzen“ ausdrücklich, dass eine MMST-Einteilung nur als Orientierung zu verstehen ist und die Einteilung nicht ausschließlich definiert, auch weil die Form der Demenz (z.B. aphasisch vs. amnestisch) einen Einfluss auf die Ergebnisse hat (DGN und DGPPN 2025). Dieser Vorgabe der S3 Leitlinien folgt der Hersteller im Dossier. Um der Problematik, dass in der AACI-Studie keine vom G-BA über die ZVT-Bestimmung geforderte Einordnung der Patienten in MCI und leichter Demenz – im Gegensatz zur Phase 3 Studie für Lecanemab – vorgenommen wurde, zu begegnen, zieht der Hersteller die Gabe von AChEI für die Stadienbestimmung heran. Dies begründet der Hersteller damit, dass die AChEI Donepezil, Rivastigmin und	In der Gesamtschau der Evidenzlage werden die AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b bestimmt.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Galantamin nicht für MCI, sondern nur für die leichte Demenz zugelassen sind. Aus Sicht von Eisai ist diese Herangehensweise nicht angebracht, da sie weder aus medizinischer Sicht nachvollziehbar ist und den S3 Leitlinien widerspricht, noch die Versorgungsrealität in Deutschland abbildet. Wie von Eisai umfassend im Lecanemab Dossier und in der Stellungnahme zur Lecanemab Nutzenbewertung aufgezeigt, werden in Deutschland Patienten mit MCI aufgrund einer zugrundeliegenden Alzheimer-Krankheit häufig off-label mit AChEI behandelt werden und bei Weitem nicht alle Patienten mit leichter Demenz erhalten regelhaft AChEI. Auswertungen zeigen, dass MCI-Patienten in der klinischen Praxis in Deutschland häufig symptomatisch behandelt werden (Bartels et al 2020, Kasper et al 2020, Benson et al 2025). Dies dürfte zum einen durch die fehlenden zugelassenen Therapiemöglichkeiten bei MCI bei gleichzeitig vorliegenden Belastungen für Patienten und Angehörige begründet sein (Kasper et al 2020). Zum anderen liegt der Off-Label-Einsatz der symptomatischen Therapien auch darin begründet, dass eine trennscharfe Unterteilung von Patienten mit MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit aufgrund des fließenden Übergangs zwischen einer MCI und einer Demenz schwierig ist (DGN und DGPPN 2025). Eine kürzlich durchgeführte Auswertung von über drei Jahren erhobenen Daten des Deutschen Demenzregisters – einer deutschlandweiten	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Registerstudie des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen mit zum Auswertungszeitpunkt 601 eingeschlossenen Patienten – untermauert diese Einschätzung zur deutschen Versorgungsrealität. Von 163 Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit erhielten fast die Hälfte (49 %) symptomatische Antidementiva, wobei die meisten dieser Patienten (88 %) AChEI erhielten (Eisai GmbH 2025b). Ebenso entspricht es nicht der deutschen Versorgungsrealität, dass alle Patienten mit einer leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit AChEI behandelt werden. Gemäß einer Studie von Bohlken et al. wurden im Jahr 2015 in Facharztpraxen ca. 60 % und in Hausarztpraxen lediglich 29 % aller Patienten mit Alzheimer-Demenz mit AChEI behandelt (Bohlken et al 2018). Dies unterstreicht die Position von Eisai, dass bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, insbesondere in Hausarztpraxen, bei Weitem nicht von einem regelhaften Einsatz der AChEI gesprochen werden kann. Diese Einschätzung wird auch seit Jahren kontinuierlich durch die Angaben zu AChEI im Arzneiverordnungsreport (AVR) bestätigt (Ludwig et al 2021, Ludwig et al 2023, Ludwig et al 2024, Ludwig et al 2025). Ferner untermauern die Daten des Deutschen Demenzregisters diese Einschätzung. So haben von den 121 in das Demenzregister eingeschlossenen Patienten mit leichter Demenz aufgrund der	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alzheimer-Krankheit 38 % keine symptomatische Therapie zu Baseline in Anspruch genommen (Eisai GmbH 2025b). Es ist nicht davon auszugehen, dass die AACI-Studie diese deutsche Versorgungsrealität nicht abbildet. Nimmt man also die Behandlung mit AChEI als Grundlage für die Einteilung der Gesamtpopulation der Studie in die Teilpopulationen MCI und leichte Demenz, muss davon ausgegangen werden, dass ein erheblicher Anteil an Patienten dadurch der „falschen“ Teilpopulation zugeordnet werden. Dementsprechend kann dieses Vorgehen als nicht geeignet angesehen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai schlägt analog zum erbetenen Vorgehen bei Lecanemab vor, die Gesamtpopulation der Studie AACI für die Nutzenbewertung von Donanemab heranzuziehen. Sollte der G-BA es als zweckmäßig erachten, Patienten mit MCI und leichter Demenz für die Nutzenbewertung getrennt zu betrachten, so erachtet Eisai die Stadieneinteilung anhand der Gabe von AChEI als nicht sachgemäß.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.22, Z 18-26	Daten der Verlängerungsphase der Studie AACI <u>Anmerkung:</u> <i>„18 Monate werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als Mindestdauer akzeptiert. Dennoch wären in dieser progredienten Erkrankung, die insbesondere im frühen Verlauf eher langsam fortschreitet, längere Beobachtungsdauern wünschenswert. Der pU verzichtet darauf die Daten der Verlängerungsphase der Studie AACI in Modul 4 A darzustellen. Das ist nachvollziehbar, da eine Weiterbehandlung mit Donanemab über 18 Monate hinaus nicht der Zulassung entspricht. Dennoch wären vergleichende Daten über den Therapiezeitraum von Donanemab von maximal 18 Monaten hinaus unter Berücksichtigung adäquater Folgetherapien wünschenswert.“</i> <u>Stellungnahme:</u> Die Aussage, dass der Verzicht der Darstellung der Daten der Verlängerungsphase der Studie AACI in Modul 4A nachvollziehbar sei, „da eine Weiterbehandlung mit Donanemab über 18 Monate hinaus nicht der Zulassung entspricht“ ist nicht nachvollziehbar. Die Alzheimer-Krankheit ist eine schwerwiegende neurodegenerative Erkrankung, die auch nach Entfernung der Amyloid-Plaques bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit bisher unaufhaltsam	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fortschreitet, u.a. weil hochgradig neurotoxische Protofibrillen, die eine Vorstufe neuer Plaques darstellen, auch für sich allein weiterhin neuronale Schädigungen verursachen. Es ist richtig, dass in der Fachinformation von Kisunla festgelegt ist, dass die maximale Behandlungsdauer mit Kisunla 18 Monate beträgt und dass diese Behandlungsdauer nicht überschritten werden sollte, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird. Nach Absetzen von Donanemab setzt sich die Amyloid-Akkumulation weiter fort (Lilly Deutschland GmbH 2026), es bilden sich erneut Amyloid-Beta-Plaques und die nachgeschalteten neurodegenerativen Prozesse schreiten weiter voran. Die Frage, ob und wie nachhaltig die zeitlich befristete Behandlung mit Donanemab den Verlauf einer über viele Jahre weiter progredienten Erkrankung beeinflusst, ist jedoch relevant und sollte mit Langzeitdaten adressiert werden. In dem Zusammenhang ist zu beachten, dass in placebokontrollierten, klinischen Studien 88,1 % der mit Donanemab behandelten Patienten Anti-Wirkstoff-Antikörper (ADA – anti-drug antibodies) entwickelten, von denen alle Patienten neutralisierende Antikörper hatten. Es ist offen, inwieweit bei Vorliegen von ADA eine erneute Behandlung mit Donanemab nach einer behandlungsfreien Zeit zielführend sein könnte (Lilly Deutschland GmbH 2026).	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mit Blick auf die vorgelegten Daten bleibt ebenso offen, ob die in der Doppelblindphase der Studie beobachteten Unterschiede bei der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Donanemab und Placebo, beispielsweise für den Wirksamkeitsendpunkt CDR-SB, für eine gewisse Zeit fortbestehen oder ob sich die Unterschiede nach Absetzen der Donanemab-Behandlung zurückentwickeln. Ein Vorlegen von Daten, die eine Wirksamkeit von Donanemab über den Behandlungszeitraum von 18 Monaten hinaus im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens durch den Hersteller, so wie von Eisai für Lecanemab vorgenommen, wäre wünschenswert. Für Lecanemab liegen umfangreiche Langzeitdaten vor. Bereits in der Phase 2-Studie 201 für Lecanemab konnte gezeigt werden, dass die Patienten nach Absetzen der Therapie mit Lecanemab weiterhin von den klinischen Vorteilen der zuvor erfolgten Behandlung profitierten und bessere kognitive und funktionelle Werte beibehielten als jene, die Placebo erhalten hatten (Mc Dade et al 2022). Darüber hinaus belegen Daten der offenen Verlängerungsphase der Phase 3 Studie Clarity AD eindrucksvoll, wie mit Lecanemab auch über 18 Monate hinaus kontinuierlich behandelte Patienten weiterhin und zunehmend von der Therapie profitieren. In der offenen Verlängerungsphase der Studie Clarity AD zeigte sich ein zunehmender Wirksamkeitsvorteil bei	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fortgesetzter Lecanemab-Therapie über 48 Monate im Vergleich zu unbehandelten gematchten Kontrollgruppen (ADNI und BioFINDER-Kohorte; ausführlichere Erläuterungen s. Stellungnahme Lecanemab). Im Ergebnis wird das Risiko für das Fortschreiten in das nächste Krankheitsstadium für heterozygote ApoE ε4-Träger und ApoE ε4-Nichtträger, kategorisiert anhand des CDR-SB, signifikant reduziert (32 % Risikoreduktion gegenüber der ADNI-Kohorte) und gegenüber der ADNI-Kohorte eine Verzögerung der Progression um 9,8 Monate in einem Zeitraum von 4 Jahren erreicht. Beim Vergleich mit der BioFINDER-Kohorte waren es mit 14,2 Monaten sogar mehr als ein Jahr (Eisai GmbH 2025b). Voraussetzung für diesen zunehmenden Effekt von Lecanemab über die Zeit ist seine einzigartige duale Wirkung gegen lösliche und unlösliche Formen von beta-Amyloid, wodurch es an mehreren Stellen der Aβ-Aggregation eingreift. Damit bewirkt Lecanemab zum einen eine rasche Auflösung der für die Alzheimer-Krankheit charakteristischen Plaques. Zum anderen ist Lecanemab die einzig verfügbare kausale Therapie, die als kontinuierliche Behandlung auch die hochgradig neurotoxischen Protofibrillen entfernt, die eine Vorstufe neuer Plaques darstellen und auch für sich allein neuronale Schädigungen verursachen. Die kontinuierliche Wirksamkeit von Lecanemab ergibt sich nicht nur aus der einzigartigen dualen Wirkung, sondern auch seiner geringen Immunogenität. So entwickelten nur 3,4 % der mit Lecanemab	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	behandelten Patienten der Phase 3 Studie Clarity AD Anti-Drug-Antikörper (ADA) und nur 1,9 % neutralisierende Antikörper. ADA haben dementsprechend praktisch keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Lecanemab (Eisai GmbH 2025b). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine. Eisai bittet den G-BA die Ausführung von Eisai zur Kenntnis zu nehmen.	
S.II.21, Z. 25-27	Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation <u>Anmerkung:</u> <i>"Unter Nichtberücksichtigung der Eingrenzung auf die AUC bzw. AUR (Schritt A4 bzw. Schritt B4) im vorliegenden Verfahren ergibt sich eine Anzahl von 131 098 bis 439 663 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation."</i> <u>Stellungnahme:</u> Aus Sicht von Eisai liegt bei der vom IQWiG postulierten Anzahl von 131 098 bis 439 663 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine deutliche Überschätzung vor.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei den neuartigen krankheitsmodifizierenden Therapien zur Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit, die aufgrund der Anforderungen aus der Zulassung an Diagnostik und Therapie nicht bei jedem Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit angewendet werden können und die aufgrund nicht flächendeckend etablierter Diagnostik- und Behandlungspfade nicht bei jedem Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit Anwendung finden werden, ist es nicht sachgerecht rein anhand der geschätzten Behandlungsprävalenz Rückschlüsse auf die GKV-Zielpopulation zu ziehen. Gemäß Kapitel 3.2.4 der Modulvorlage ist die Anzahl der Patienten in der GKV unter Einbezug der Prävalenz und Inzidenz anzugeben, für die das Arzneimittel gemäß Zulassung in Frage kommt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025a). Die reine Betrachtung der Prävalenz würde daher wesentliche einschränkende Faktoren, die sich aus der Zulassung ergeben, ignorieren. Plausible Ansätze zur Quantifizierung dieser Faktoren, wie die Appropriate Use Recommendations (AUR) oder bestehende Kapazitätsengpässe sollten daher bei der Ermittlung der GKV-Zielpopulation berücksichtigt werden. Ferner liegt mit den Daten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (ZI) eine weitere Abschätzung der Behandlungsprävalenz anhand von vertragsärztlichen Abrechnungsdaten und Arzneiverordnungsdaten aus 2023 vor.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Dem vorliegenden Beschluss werden die auf einer Berechnung des IQWiG basierenden Patientenzahlen 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 ε4-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.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Damit sind diese Daten aktueller als die vom Hersteller durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse. Die Berechnung des ZI wurde vor Markteinführung von Leqembi® veröffentlicht und befasst sich daher vorwiegend mit diesem Arzneimittel. Die Daten sind jedoch auch geeignet, um eine generelle Aussage zur Behandlungsprävalenz der frühen Alzheimer-Krankheit zu treffen. Das ZI identifiziert mit seiner Analyse eine Behandlungsprävalenz von 73.000 Patientinnen und Patienten, spricht jedoch davon, dass diese Zahl als optimistische Schätzung das theoretische obere Limit der Behandlungsberechtigten bildet (Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI) 2025). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch der Hersteller in diesem Dossier, der in Tabelle 3-26 die ermittelten Prävalenzen seiner Routinedatenanalyse mit denen aus einer weiteren Analyse von Abrechnungsdaten von Bohlken et al. sowie einer älteren Veröffentlichung des ZI aus dem Jahr 2020 vergleicht und eine Überschätzung der Behandlungsprävalenz anhand der GKV-Routinedaten feststellt (Lilly Deutschland GmbH 2025a). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	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.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine. Eisai bittet den G-BA die von Eisai oben gemachten Ausführungen zur Berechnung der GKV-Zielpopulation in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.	
S.II.25, Z.2-7	Kosten für 6 Monate Behandlung <u>Anmerkung:</u> <i>"Gemäß der Fachinformation sollte die Behandlung von Donanemab so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6 oder 12 Monate). Da somit die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist, kann sich im 1. Behandlungsjahr bei einer frühzeitigeren nachgewiesenen Entfernung der Amyloid-Plaques auch eine niedrigere Behandlungsdauer als die vom pU als minimale angesetzte Behandlungsdauer von 6 Monaten ergeben."</i>	
S.II.27, Z.6-10	<i>"Der pU ermittelt für Donanemab für das 1. Behandlungsjahr Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 16 832,34 € bis 43 015,98 € und für das 2. Behandlungsjahr Jahrestherapiekosten in Höhe von 0 € bis 22 443,12 €. Die untere Grenze im 1. Behandlungsjahr bezieht sich auf eine 6-monatige</i>	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.II.27, Z.13-16	<i>Behandlungsdauer, die obere Grenze auf eine 12-monatige Behandlungsdauer."</i> <i>"Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU angegebene Behandlungsdauer plausibel. Sofern die Entfernung der Amyloid-Plaques vor der 6. Gabe nachgewiesen wird, fallen geringere Arzneimittelkosten an."</i> <u>Stellungnahme:</u> Aus Sicht von Eisai ist es nicht sachgerecht, zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten die untere Grenze von 6 Monaten heranzuziehen. Der Hersteller bezieht sich in seinem Dossier zur Ermittlung der unteren Grenze der Jahrestherapiekosten auf eine minimale Behandlungsdauer von 6 Monaten und begründet dies damit, dass in der indizierten Population der AACI Studie 32,5% der Patienten zu Monat 6 eine Amyloid-Negativität erreicht hatten. (Lilly Deutschland GmbH 2025a). Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Donanemab 350mg für die erste Dosis, 700mg für die zweite Dosis	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und 1050mg für die dritte Dosis, gefolgt von 1400mg alle 4 Wochen (Lilly Deutschland GmbH 2026). Der Hersteller führt in Tabelle 4-21 im Dossier an, dass die Dosierung der Studie AACI jeweils 700mg für die ersten drei Anwendungen, gefolgt von 1400mg betrug. Er führt weiter aus, dass die Dosierung gemäß den Angaben der Fachinformation von der Dosierung in der AACI Studie abweicht und begründet die Eignung der Studie AACI für die Nutzenbewertung mit der Geringfügigkeit der Abweichung des Dosierungsschemas, einer vergleichbaren PK/PD und einer quantitativ vergleichbaren Entfernung der Amyloid-Plaques bei einer gleichzeitig signifikanten Verringerung der Häufigkeit von ARIA-E. (Lilly Deutschland GmbH 2025b). Im Dossier liegen jedoch keine Daten vor, wie hoch der Anteil an Patienten ist, die mit dem Dosierungsschema gemäß Fachinformation zu Monat 6 eine Amyloid-Negativität erreicht haben. Diese Daten wären jedoch notwendig, um eine Aussage treffen zu können, inwiefern das Beenden der Therapie nach 6 oder 12 Monaten mit Fachinformations-konformer Dosierung überhaupt angezeigt ist. Nebenbei sei angemerkt, dass für die Dosierung gemäß den Angaben der Fachinformation keine Wirksamkeitsergebnisse vorliegen, die im Zusammenhang mit der angeführten signifikanten Verringerung der Häufigkeit von ARIA-E ganz offensichtlich interessieren würden.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weiterhin führt der Hersteller in Modul 3.5 des Dossiers zu Donanemab auf, dass gemäß Fachinformation die Entfernung der Amyloid-Plaques durch einen validierten Test bestätigt werden sollte. Er benennt diese Leistung als zwingend erforderliche ärztliche Leistung und beschreibt im Folgenden, dass der Nachweis über das Vorhandensein von Amyloid-Plaques mittels Aβ-PET erfolgt, deren Vergütung ausschließlich im Rahmen der Erprobungs-Richtlinie möglich ist und eine reguläre Vergütung in der Versorgung derzeit nicht vorgesehen ist (Lilly Deutschland GmbH 2025a). Es bleibt somit zweifelhaft, inwiefern die Behandlung im deutschen Versorgungskontext tatsächlich nach 6 oder 12 Monaten beendet werden kann, wenn zum einen unklar ist, wie viele Patienten nach dem in der Fachinformation vorgesehenen Dosierungsschema tatsächlich eine Amyloid-Negativität vor 18 Monaten erreichen und zum anderen die zwingend erforderliche Leistung zum Nachweis der Amyloid-Negativität nicht erbracht werden kann, da deren reguläre Vergütung in der Versorgung derzeit nicht vorgesehen ist. Somit liegt der Schluss nahe, dass Patienten in der Versorgung eher über die maximale Behandlungsdauer von 18 Monaten therapiert werden, da laut Fachinformation diese Behandlungsdauer nicht überschritten werden sollte, auch wenn die Entfernung der Plaques nicht bestätigt wird (Lilly Deutschland GmbH 2026).	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eisai bittet den G-BA die oben gemachten Ausführungen zur Kenntnis zu nehmen und bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von Donanemab die maximale Behandlungsdauer von 18 Monaten zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

1. Bartels et al (2020). "Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline in Routine Clinical Care in Germany. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 78 (3), S. 1137–1148."
2. Benson et al (2025). "The Use and Understanding of Mild Cognitive Impairment in Routine Specialist Care: A Survey Among German Memory Clinics. *Geriatrics (Basel, Switzerland)* 10 (1), S. n.a."
3. Bleß et al (2021). *Weißbuch Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit*. Springer Medizin, München. München, Springer Medizin.
4. Bohlken et al (2018). "Diagnose- und Verordnungsverhalten von Haus- und Fachärzten bei Patienten mit Demenz 2005 und 2015 in Deutschland. *Psychiatr Prax* 45 (03), S. 154–159." *Psychiatr Prax* 45 (03): 154–159.
5. DGN und DGPPN (2025). S3-Leitlinie Demenzen: Langversion – Stand: 17.07.2025, Version: 5.2. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013I_S3_Demenzen_2025-07.pdf, abgerufen am: 16.02.2026. Langversion – Stand: 17.07.2025, Version: 5.2.
6. DGPPN (2026). Stellungnahme - Lecanemab: DGPPN fordert Erstattungsfähigkeit der Antikörper-Therapie bei früher Alzheimer-Demenz. Verfügbar unter: <https://www.dgppn.de/aktuelles/stellungnahmen-und-positionen/lecanemab-dgppn-fordert-erstattungsfaehigkeit.html>, abgerufen am: 16.02.2026.
7. DNG (2025). Stellungnahme - Lecanemab - 2025-09-01-D-1054. Verfügbar unter: <https://deutschesnetzwerkgedachtnisambulanzen.clubdesk.com/clubdesk/fileservlet?type=file&id=1000072&s=djEtc8q8ylX1Wx2GDxzKuic9WUE1ckyAL4iT-qKY8g53Vh4=>, abgerufen am: 16.02.2026.
8. Eisai GmbH (2025a). Fachinformation LEQEMBI® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand September 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 13.02.2026.
9. Eisai GmbH (2025b). Stellungnahme - Lecanemab - 2025-09-01-D-1054. Data on file.
10. Eisai GmbH (2025c). Lecanemab (LEQEMBI®) Modul 3 A – Behandlung klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9108/2025_08_26_Modul3A_Lecanemab.pdf, abgerufen am: 16.02.2026.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025a). Anlage II.5: Modul 3 – Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4824/2025-11-18_AnI2_5_Modul3.pdf, abgerufen am: 13.02.2026.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025b). Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung – Lecanemab – 2025-09-01-D-1054. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1257/2025-01-12_Wortprotokoll_Lecanemab_D-1054.pdf, abgerufen am: 16.02.2026.
13. Kasper et al (2020). "Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 21 (8), S. 579–594."

14. Lilly Deutschland GmbH (2025a). Donanemab (Kisunla®) Modul 3 A – Frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9288/2025_10_20_Modul3A_Donanemab.pdf, abgerufen am: 13.02.2026.
15. Lilly Deutschland GmbH (2025b). Donanemab (Kisunla®) Modul 4 A – Frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9289/2025_10_20_Modul4A_Donanemab.pdf, abgerufen am: 16.02.2026.
16. Lilly Deutschland GmbH (2026). Fachinformation Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Januar 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 13.02.2026.
17. Ludwig et al (2021). Arzneiverordnungs-Report 2021. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
18. Ludwig et al (2023). Arzneiverordnungs-Report 2022. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
19. Ludwig et al (2024). Arzneiverordnungs-Report 2023. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
20. Ludwig et al (2025). Arzneiverordnungs-Report 2024. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
21. Mc Dade et al (2022). "Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. Alzheimer's research & therapy 14 (1), S. 191."
22. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI) (2025). Grafik des Monats – August 2025. Verfügbar unter: <https://www.zi.de/das-zi/medien/grafik-des-monats/detailansicht/august-2025>, abgerufen am: 13.02.2026.

5.7 Stellungnahme der Life Molecular Imaging GmbH

Datum	20. Februar 2026
Stellungnahme zu	Donanemab/Kisunla
Stellungnahme von	Life Molecular Imaging GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02.02.2026 wurde für Donanemab (Kisunla) die Nutzenbewertung durch das IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 2176) veröffentlicht. Die Zulassung erstreckt sich auf folgende Anwendungsgebiete: 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 (siehe Abschnitt 4.4) [1]. Die Firma Life Molecular Imaging GmbH ist der Zulassungsinhaber des Amyloid-Tracers Neuraceq (Florbetaben (18F)). Neuraceq ist ein radioaktives Arzneimittel für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Darstellung der Dichte neuritischer β-Amyloid-Plaques im Gehirn erwachsener Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung, die auf Alzheimer-Krankheit (AK) oder andere Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen untersucht werden [2]. In der Zulassungstudie AACI (TRAILBLAZER-ALZ-2) für Donanemab musste ein positiver Biomarkernachweis für eine Amyloid-Pathologie im Gehirn nachgewiesen werden. Hierfür musste ein Centiloid-Wert von mehr als 37 im Amyloid-PET-Scan gemessen werden. Neuraceq mit dem Wirkstoff Florbetaben wurde als einer von 2 möglichen Amyloid-PET	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Radiotracer für die PET-Untersuchung verwendet [3]. Die Dauer der Donanemab Behandlung betrug maximal 18 Monate oder wurde bis zur Entfernung der Amyloid-Plaques fortgesetzt, definiert als der Nachweis eines Plaque-Levels von weniger als 25 Centiloids bei zwei aufeinanderfolgenden Amyloid-PET-Scans oder der Nachweis eines Plaque-Levels von weniger als 11 Centiloids bei einer einzelnen Amyloid-PET Untersuchung [3]. Somit ist Life Molecular Imaging GmbH von der Bewertung von Donanemab betroffen und beteiligt sich am Stellungnahmeverfahren.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I 44 und S. II.26	Anmerkung: Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung und Abschnitt II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen In diesem Abschnitt werden die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entsprechend der Fachinformation dargestellt. Es wird erläutert, dass der Nachweis von Beta-Amyloid, übereinstimmend mit der Alzheimer-Krankheit mit einem validierten Test (z. B. PET-Scan, Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) oder einem anderen angemessenen Test) erbracht werden muss. Für den Einschluss in die AACI Studie musste ein Centiloid-Wert von mehr als 37 im Amyloid-PET-Scan gemessen werden. Eine Liquordiagnostik war für den Nachweis der Amyloid-Pathologie keine Voraussetzung. [3]. Aktuell stehen in Deutschland für diesen Nachweis die Untersuchung per Amyloid-PET Scan und die Untersuchung der CSF zur Verfügung. Es gibt hierbei allerdings wichtige Unterschiede, die berücksichtigt werden sollten. Beide Verfahren untersuchen unterschiedliche Aspekte der Pathologie. Bei der Amyloid-PET-Untersuchung erfolgt eine direkte Visualisierung der Amyloid-Ablagerungen im Hirngewebe; dadurch	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kann eine Quantifizierung der Aβ-Pathologie durchgeführt werden sowie ein direkter und regionaler Nachweiserfolgen. Durch die Liquordiagnostik kann die Amyloid-Pathologie im Gehirn lediglich indirekt nachgewiesen werden [4]. Darüber hinaus unterscheiden sich die beiden Methoden deutlich in ihrer praktischen Durchführung. Bis zu 20 % der Patient:innen kommen aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine Lumbalpunktion infrage, oder die Liquordiagnostik liefert ein inkonklusives Ergebnis, das letztlich eine PET-Untersuchung erforderlich macht [5]. Zu den klinischen Kontraindikationen zählen unter anderem Wirbelsäulenanomalien. Studien konnten zeigen, dass bei 8,3% ([6] bzw 1.5% [7] der untersuchten Personen aufgrund von Wirbelsäulenanomalien keine Lumbalpunktion durchgeführt werden konnten. Auch der Patientenwille beeinflusst die Durchführbarkeit maßgeblich. In unterschiedlichen Studien wurde gezeigt, dass ca. 25% der Teilnehmer eine Lumbalpunktion grundsätzlich ablehnen [8-10] und von den Personen, die bereits eine Lumbalpunktion bekommen haben, 45% eine weitere Lumbalpunktion ablehnen [7]. In einer Studienkohorte von Alzheimer-Patient:innen traten zudem bei 14–16 % der Teilnehmenden inkonklusive oder grenzwertige Befunde nach einer Liquorpunktion auf [5].	

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Abrechnung der Amyloid-PET Untersuchung kann zur Zeit jedoch nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie erfolgen, wobei nicht nur die EBM-Ziffer 61070 (Pauschale für die Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) anfällt, sondern auch EBM-Ziffern 61072 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer diagnostischen CT (Amyloid-PET/CT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET), 61073 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer MRT (Amyloid-PET/MRT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) und/oder 61074 (Visite im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) Anwendung finden können. Vorgeschlagene Änderung: Die Amyloid-PET Untersuchung sollte - zusätzlich zum Nachweis der Amyloid β-Pathologie mittels Liquorpunktion - in die Regelversorgung berücksichtigt werden, um allen Patienten, die für die Behandlung mit Donanemab in Frage kommen, Zugang zu beiden möglichen diagnostischen Verfahren zum Nachweis einer Amyloid β-Pathologie zu ermöglichen.	

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I 44, S. II.25, S. II.26, S. II.27 S. II 28	Anmerkung: Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung; Abschnitt II 2.1 Behandlungsdauer; Abschnitt II 2.5 Jahrestherapiekosten und Abschnitt II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV - Zusammenfassung In diesem Abschnitt wird beschrieben, dass die Behandlung so lange fortgesetzt werden sollte, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu Monat 6 oder 12). Die Entfernung der Amyloid-Plaques sollte durch einen validierten Test bestätigt werden. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird. In der Studie AACI wurde die Bestimmung der Amyloid-Plaque Entfernung mit der Amyloid-PET Untersuchung durchgeführt. Voraussetzung für die frühzeitige Beendigung der Donanemab Behandlung war, dass als Nachweis der Plaque-Level einen Wert von weniger als 25 Centiloids für zwei aufeinanderfolgende Amyloid-PET-Scans hatte oder als Nachweis ein Plaque-Level von weniger als 11 Centiloids für einen einzelnen PET-Scan gegeben war [1]. Es ist wichtig zu erwähnen, dass für die Messung der Amyloidlast im Verlauf der Therapie eine Liquordiagnostik nicht geeignet ist. Im Gegensatz zu Amyloid-PET Messungen, die direkt die Amyloidlast im Gehirn widerspiegelt, können Liquormarker, wie zB Aβ42/40, ptau181 oder ptau217, eine	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	behandlungsbedingte Abnahme der Amyloidlast im Gehirn nicht zuverlässig abbilden [11, 12]. Die Behandlungsdauer von entweder 6, 12 oder 18 Monaten mit Donanemab wird auf Grund der Amyloidlast in den entsprechenden Monaten mit Hilfe der Amyloid-PET Untersuchung bestimmt. Die Behandlungsdauer spielt auch eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten von Donanemab, wie im Abschnitt 2.5 dargestellt. Die untere Grenze der Jahrestherapiekosten setzt eine Messung der Amyloidlast durch eine Amyloid-PET Untersuchung voraus. Aktuell gibt es jedoch keine EBM-Ziffer für den Amyloid-PET-Scan. Eine EBM-Ziffer ist jedoch zwingend erforderlich, um die Behandlung nach Fachinformation durchzuführen und die untere Grenze der Jahrestherapiekosten zu realisieren. Vorgeschlagene Änderung: Die Amyloid-PET Untersuchung sollte in der Regelversorgung berücksichtigt werden, um die Behandlung mit Donanemab entsprechend der Fachinformation durchzuführen. Darüber hinaus trägt der Nachweis der Reduktion der Amyloidlast nach 6 bzw. 12 Monaten durch die kürzere Behandlungsdauer zu einer Reduktion der Gesamtkosten der Therapie bei.	

Stellungnehmer: Life Molecular Imaging GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Lilly, E., *KISUNLA - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS* 2026.
2. Life Molecular Imaging. *Neuraceq : EPAR - Product Information (Deutsch)*. 2025 16.12.2025]; Available from: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/neuraceq-epar-product-information_de.pdf.
3. Sims, J.R., et al., *Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023. **330**(6): p. 512-527.
4. Drzezga, A. and H. Barthel, *Imaging and Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease: Complementation Rather Than Competition*. Journal of Nuclear Medicine, 2025. **66**(Supplement 2): p. S32-S44.
5. Brendel, M., et al., *A β status assessment in a hypothetical scenario prior to treatment with disease-modifying therapies: Evidence from 10-year real-world experience at university memory clinics*. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 2024. **16**(4): p. e70031.
6. Ceccaldi, M., et al., *Added value of (18)F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study*. Alzheimers Dement, 2018. **14**(3): p. 293-305.
7. Blazel, M.M., et al., *Factors Associated with Lumbar Puncture Participation in Alzheimer's Disease Research*. J Alzheimers Dis, 2020. **77**(4): p. 1559-1567.
8. Moulder, K.L., et al., *Factors Influencing Successful Lumbar Puncture in Alzheimer Research*. Alzheimer Disease & Associated Disorders, 2017. **31**(4): p. 287-294.
9. Stafford, E., et al., *Securing direct stakeholder feedback to inform clinical research in serious mental illness: Results of a patient and family perspectives survey*. Psychiatry Research, 2023. **330**: p. 115574.
10. Tsvetkova, D.Z., et al., *Fear and Uncertainty Do Not Influence Reported Willingness to Undergo Lumbar Punctures in a U.S. Multi-Cultural Cohort*. Frontiers in Aging Neuroscience, 2017. **Volume 9 - 2017**.
11. La Joie, R., et al., *Treatment-related amyloid clearance (TRAC): a framework to characterize patients in the era of anti-amyloid therapies*. Alzheimers Dement, 2025. **21**(11): p. e70997.
12. Leuzy, A., et al., *Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease*. Alzheimer's & Dementia, 2025. **21**(3): p. e14528.

5.8 Stellungnahme der GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Datum	<< 20. Februar.2026 >>
Stellungnahme zu	<< Donanemab/Kisunla >>
Stellungnahme von	<< GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG bedankt sich für die Möglichkeit zur Stellungnahme im Rahmen des vorliegenden Beratungsverfahrens. Als weltweit tätiger Hersteller und Vertreiber von diagnostischen Bildgebungslösungen, insbesondere eines Amyloid-PET-Tracers, sowie bildgebenden Systemen u.a. im Bereich der PET- und MRT-Technologie unterstützt GE HealthCare eine evidenzbasierte, qualitätsgesicherte und patientenorientierte Weiterentwicklung der Versorgung im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen. Gegenstand dieser Stellungnahme sind ausschließlich diagnostische Verfahren zum Nachweis einer Amyloid-Pathologie als Voraussetzung der indikationsgerechten Therapieanwendung sowie zur Beurteilung der Entfernung der Amyloid-Plaques als Bestandteil des zugelassenen Therapiekonzepts. Die Stellungnahme enthält keine Bewertung der Wirksamkeit und des Zusatznutzens mit Donanemab. Die Amyloid-PET ist ein wissenschaftlich anerkanntes und validiertes Verfahren zum direkten in-vivo-Nachweis aggregierter Amyloid-Plaques und bildet die pathologische Zielstruktur ab, auf die die Anti-Amyloid-Therapie Donanemab ausgerichtet ist. In den zulassungsrelevanten Studien diente die Amyloid-PET als Grundlage für den Nachweis der Amyloid-Pathologie, der Patientenselektion sowie der quantitativen Bestimmung der Plaque-Reduktion als therapeutischem Zielzustand. Damit ist sie integraler Bestandteil der Evidenzbasis des zugelassenen Therapiekonzepts. Der Nachweis einer Amyloid-Pathologie ist gemäß	Die einleitenden und weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fachinformation (4.1) Voraussetzung für den Therapiebeginn. Derzeit klinisch umsetzbar sind hierfür insbesondere die Amyloid-PET und die Liquoruntersuchung. Beide Verfahren sind als komplementär zu verstehen. Die Liquordiagnostik ist aufgrund medizinischer Kontraindikationen, technischer Limitationen, nicht eindeutiger Befunde oder individueller Ablehnung in einem bestimmten Bereich nicht einsetzbar. Da die gesamte zulassungsrelevante Evidenz auf einer PET-basierten Bestätigung der Amyloid-Pathologie beruht, ist die Amyloid-PET dasjenige Verfahren, für das die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie methodisch abgesichert ist. Die Verfügbarkeit ausschließlich der Liquordiagnostik würde nicht nur eine Abweichung von der evidenzbasierten Patientenselektion darstellen, sondern auch zu einer Versorgungslücke führen. Über die Eingangsdiagnostik hinaus kommt der Amyloid-PET eine zentrale Rolle bei der zulassungskonformen Steuerung der Therapiedauer zu. In der klinischen Evidenz wurde der therapeutische Zielzustand – die Reduktion der Amyloid-Plaquelast – quantitativ mittels PET bestimmt. Nur die Amyloid-PET erlaubt eine standardisierte quantitative Erfassung der Plaquelast sowie deren Veränderung im Therapieverlauf und ermöglicht damit eine objektive Grundlage für die Beendigung der Behandlung. Eine Nichtaufnahme der Amyloid-PET in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung würde den Zugang zur Therapie faktisch beschränken. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Liquordiagnostik nicht geeignet oder nicht durchführbar ist, wären vom zugelassenen Therapiekonzept ausgeschlossen. Darüber hinaus könnte die in den Zulassungsstudien geprüfte quantitative Bestätigung der Plaque-Reduktion ohne PET nicht in	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gleicher Weise umgesetzt werden. Damit würde eine wesentliche Grundlage für die evidenzbasierte Begrenzung der Behandlungsdauer fehlen. Die Amyloid-PET ist damit struktureller Bestandteil der zulassungsbegründenden Evidenz und Voraussetzung für eine wirtschaftliche Anwendung der Therapie im Sinne des Wirtschaftlichkeitsgebots. Vor diesem Hintergrund ist die Amyloid-PET für die Eingangsdiagnostik sowie für die quantitative Bestätigung der Plaque-Reduktion in die GKV-Erstattung aufzunehmen. Nur bei regelhafter Erstattungsfähigkeit ist eine gleichberechtigte, zulassungskonforme und wirtschaftliche Anwendung von Donanemab in der Versorgung gewährleistet. Die weitere Darstellung der Evidenzbasis und ihrer methodischen Einordnung erfolgt in den nachfolgenden Abschnitten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.23; I 3.2.2.2	IQWiG-Originaltext I.23: „Gemäß der Vorgaben für die Zulassung von Donanemab wird in Zukunft auch regelhaft die Amyloid-Pathologie mit einem geeigneten Verfahren bestimmt werden müssen, wobei unklar ist, inwieweit neben der in der Zulassungsstudie [1] eingesetzten Erfassung mittels PET-Scan und der nach Fachinformation ebenfalls beispielhaft genannten Erfassung mittels Lumbalpunktionen in Zukunft auch Bluttests geeignet sein können.“ Anmerkung: Die regelhafte Bestimmung der Amyloid-Pathologie im Rahmen der Anwendung von Donanemab setzt diagnostische Verfahren voraus, die im Versorgungsalltag verfügbar, verlässlich und diagnostisch einsetzbar sind. Neben der Liquordiagnostik kommt der Amyloid-PET eine zentrale Bedeutung zu. Die Amyloid-PET war das ausschließlich eingesetzte diagnostische Verfahren in den zulassungsrelevanten Studien zu Donanemab [1] und bildete die Grundlage für den Nachweis der Amyloid-Pathologie als Voraussetzung für den Studieneinschluss. Die gesamte der Nutzenbewertung zugrunde liegende Evidenz basiert somit auf einer PET-basierten Patientenselektion.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Amyloid-PET ermöglicht einen direkten, standardisierten und reproduzierbaren Nachweis aggregierter Amyloid-Plaques im Gehirn und erfasst damit die therapeutisch relevante Zielstruktur der Anti-Amyloid-Therapie [2]. Alle derzeit kommerziell verfügbaren PET-Tracer (Flutemetamol, Florbetapir, Florbetaben) für die Amyloid-PET-Bildgebung wurden im Rahmen ihrer Zulassung durch Validierungsstudien geprüft, die eine Korrelation zwischen in-vivo-PET Befunden und post-mortem neuropathologischen Referenzstandards nachweisen [3–5]. Ihre diagnostische Bedeutung ist zudem in der S3-Leitlinie Demenzen verankert [6]. Head-to-Head-Untersuchungen zeigen eine hohe Übereinstimmung von Amyloid-PET und Liquorbiomarkern mit der neuropathologischen Referenzdiagnose [2,7], wobei die Amyloid-PET bei diskrepanten Befunden häufiger mit dem Autopsiebefund übereinstimmt. International gilt die Amyloid-PET als Goldstandard des in-vivo-Nachweises aggregierter Amyloid-Plaques [2,8]. Trotz grundsätzlicher Eignung beider Verfahren bestehen relevante Unterschiede in den pathophysiologischen Zielstrukturen, der diagnostischen Aussagekraft und der praktischen Anwendung. Während die Amyloid-PET die Plaquelast direkt und quantitativ abbildet, erfassen Liquor-Analysen lösliche Biomarker, die indirekt sind und deren Konzentrationen nicht linear mit der Plaquelast korrelieren [2,8]. So sind diskrepante Befunde [9,10] zwischen Liquor-diagnostik und Amyloid-PET in etwa 10-20 % der Fälle	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beschrieben, insbesondere in frühen Krankheitsstadien. Darüber hinaus zeigen Real-World-Untersuchungen inkonklusive Liquorbefunde bei etwa 14–16 % der Patientinnen und Patienten [11]. Technische Schwierigkeiten [12–14] oder Kontraindikationen [2,15–18] der Lumbalpunktion werden je nach Kollektiv bei rund 1,5–8 % bzw. bis zu etwa 20 % berichtet. Zusätzlich ist die Durchführung der Lumbalpunktion durch den Patientinnen- und Patientenwillen [12,19–21] begrenzt. Somit sind Amyloid-PET und Liquordiagnostik nicht als alternative, sondern als komplementäre Verfahren zu verstehen [8]. Die Verfügbarkeit und Berücksichtigung beider Verfahren in der Eingangsdiagnostik ist eine zentrale Voraussetzung für die evidenzbasierte, leitliniengerechte und praktikable Umsetzung der diagnostischen Anforderungen bei der Anwendung von Donanemab im Versorgungsalltag. Vorgeschlagene Ergänzung: Amyloid-PET und Liquordiagnostik ermöglichen beide grundsätzlich den Nachweis der Amyloid-Pathologie, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der erfassten pathophysiologischen Zielstrukturen und der praktischen Anwendbarkeit. Während die Amyloid-PET aggregierte Amyloid-Plaques direkt und quantitativ im Gehirn nachweist, erfassen Liquor-Analysen lösliche Biomarker, deren Konzentrationen nicht linear mit der regionalen Plaquelast	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	korrelieren [2,8]. Im Versorgungsalltag sind zudem Limitationen der Liquordiagnostik beschrieben, etwa durch technische Schwierigkeiten [12–14], Kontraindikationen [2,15–18], inkonklusive [11] und diskrepante Befunde [9,10] oder den Patientenwillen [12,19–21]. Vor diesem Hintergrund sind Amyloid-PET und Liquor-Diagnostik als komplementäre Verfahren zu verstehen, deren Verfügbarkeit für eine leitliniengerechte und praktikable Umsetzung der diagnostischen Anforderungen bei der Anwendung von Donanemab relevant ist.	
S. I.44; I Anh. B	IQWiG Originaltext: <i>„Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6 oder 12 Monate). Die Entfernung der Amyloid-Plaques sollte durch einen validierten Test bestätigt werden. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird.“</i> Anmerkung: Die in diesem Abschnitt formulierte Anforderung, die Entfernung der Amyloid-Plaques durch einen validierten Test zu bestätigen, bezieht sich auf den therapeutischen Zielzustand, der der zeitlichen Begrenzung der Behandlung zugrunde liegt. In der zulassungsrelevanten Evidenzbasis AACI wurde der Nachweis der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Amyloid-Plaque-Entfernung ausschließlich mittels Amyloid-PET erbracht [1]. Die Amyloid-PET ermöglichte hierbei die direkte, regionale und quantitative Erfassung aggregierter Amyloid-Plaques und bildete damit die pathophysiologische Zielstruktur ab, auf die das Therapiekonzept von Donanemab ausgerichtet ist. Die Operationalisierung der Amyloid-Plaque-Entfernung erfolgte anhand standardisierter Centiloid-Schwellenwerte. Die Centiloid-Skala dient als standardisiertes Maß zur quantitativen Bestimmung der Amyloidlast und ermöglicht eine tracerübergreifende Vergleichbarkeit [2,22]. Die im Studienprotokoll verwendeten Centiloid-Grenzwerte (<11 Centiloid eines einzelnen PET-Scans bzw. <25 Centiloid von zwei aufeinanderfolgenden Amyloid-PET-Scans) sind in der Fachinformation (5.1) regulatorisch verankert und bilden die Grundlage für die Beendigung der Behandlung nach bestätigter Plaque-Entfernung. Die zentrale Rolle der Amyloid-PET wird auch in der aktuellen Fachliteratur hervorgehoben. Das TRAC-Framework [23] empfiehlt die Definition therapiebedingter Amyloid-Clearance auf Basis von Amyloid-PET und betont, dass Liquor- und Plasmabiomarker hierfür nicht mit Amyloid-PET austauschbar sind. Leuzy et al. [2] und Drzezga et al. [8] stellen die Amyloid-PET als gegen den neuropathologischen Goldstandard validierte Referenzmethode zur direkten und quantitativen Erfassung aggregierter Amyloid-Plaques dar.	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zwar zeigen Liquorbiomarker unter Anti-Amyloid-Therapie pharmakodynamische Veränderungen, jedoch erreichen sie keine validierte Amyloid-Negativität und erlauben keine operationalisierbare Schwelle zur Bestätigung einer Plaque-Entfernung. Zudem kann sich unter Therapie die Beziehung zwischen PET- und Liquorbiomarker verändern, sodass eine Gleichsetzung beider Verfahren wissenschaftlich nicht gerechtfertigt ist [23]. Ergänzend bewerten die aktualisierten Appropriate Use Criteria [24] die Amyloid-PET mit mäßiger Sicherheit (level 8) als geeignet zur Therapiekontrolle bei zugelassenen Amyloid-targeting Therapien. Es handelt sich somit um eine fachgesellschaftlich anerkannte und empfohlene Methode zur Therapieüberwachung. Damit ist die Anforderung eines „validierten Tests“ im Sinne von Abschnitt I.44 durch die Amyloid-PET konkret erfüllt. Sie nimmt sowohl in der zulassungsrelevanten Evidenz als auch in der aktuellen Fachliteratur eine zentrale, referenzbildende Rolle ein und stellt derzeit das einzige Verfahren dar, das den erreichten biologischen Zielzustand der Plaque-Entfernung standardisiert, quantitativ und regulatorisch abgesichert nachweisen kann. Ein alternatives diagnostisches Verfahren, das aggregierte Amyloid-Plaques unter Verwendung definierter regulatorisch verankerter Schwellenwerte valide quantifizieren und bestätigte Plaque-	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Elimination eindeutig feststellen könnte, steht gegenwärtig nicht zur Verfügung. Vorgeschlagene Änderung: Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6 oder 12 Monate). Die Entfernung der Amyloid-Plaques sollte durch einen validierten Test bestätigt werden. In der Fachinformation (5.1) ist der Nachweis der Plaque-Entfernung ausschließlich mittels Amyloid-PET unter Verwendung standardisierter validierter Centiloid-Schwellenwerte beschrieben. Die Centiloid-Methode ist von der EMA als validiertes quantitatives Maß der Amyloid-Last über die zugelassenen F-18-Tracer hinweg qualifiziert [22]; zudem stellt das TRAC-Framework klar, dass Fluid-Biomarker zur Bestätigung einer therapiebedingten Amyloid-Clearance nicht mit der Amyloid-PET austauschbar sind [23]. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaque-Entfernung nicht bestätigt wird.	
S. II.26; II 2.4	IQWiG Originaltext: „Die Entfernung der Amyloid-Plaques sollte durch einen validierten Test bestätigt werden.“ Anmerkung:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der zugrunde liegenden Evidenz wurde die in diesem Abschnitt II.26 beschriebene Entfernung der Amyloid-Plaques nicht abstrakt, sondern quantitativ und operationalisierbar umgesetzt. Die Bestimmung der Amyloid-Last erfolgte in den zulassungsrelevanten Studien auf Basis der Centiloid-Skala für eine reproduzierbare Quantifizierung der Amyloid-Plaquelast. Die in der Fachinformation beschriebene Beendigung der Behandlung nach bestätigter Plaque-Entfernung ist an diese Amyloid-PET-basierte Quantifizierung des biologischen Zielzustands geknüpft. Für die Umsetzung der in Abschnitt II.26 beschriebenen Therapielogik im Versorgungsalltag ist daher ein Verfahren erforderlich, das eine eindeutige und quantitative Bestätigung der Amyloid-Plaque-Entfernung ermöglicht. Die Amyloid-PET stellt derzeit das einzige Verfahren dar, mit dem die Amyloid-Last in standardisierter Form quantitativ erfasst werden kann. Andere diagnostische Verfahren, insbesondere Liquorbiomarker, erfassen lösliche Amyloid-Fragmente und erlauben keine quantitative Abbildung der aggregierten Plaquelast im Sinne der hier beschriebenen Therapiebegrenzung. Damit kommt der Amyloid-PET in der Evidenzbasis eine tragende methodische Rolle zu, ohne die die geforderte Bestätigung der Amyloid-Plaque-Entfernung nicht in der beschriebenen Weise umsetzbar wäre.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Verfügbarkeit der Amyloid-PET ist somit eine wesentliche Voraussetzung für die praktische Umsetzung der in Abschnitt II.26 dargestellten Plaque-Entfernung. Vorgeschlagene Ergänzung: In der AACI-Studie wurde die Entfernung der Amyloid-Plaques ausschließlich mittels Amyloid-PET unter Anwendung der Centiloid-Skala quantifiziert [1]. Ein anderes Verfahren zur quantitativen Bestätigung der Plaque-Reduktion ist in der zugrunde liegenden Evidenz nicht beschrieben. Die in der Fachinformation vorgesehene Beendigung der Behandlung knüpft an diesen PET-basierten Nachweis an. Für die praktische Umsetzung der Therapiedauer in der Versorgung ist daher die Verfügbarkeit der Amyloid-PET maßgebend. Entsprechend ist zu berücksichtigen, dass die Anwendung des zugelassenen Therapiekonzepts die regelhafte Einsetzbarkeit dieses Verfahrens voraussetzt.	
S. II.26; II 2.4 u. S. II.27; II. 2.5	IQWiG Originaltext II 2.4: „Der pU gibt an, dass die Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen derzeit nicht bezifferbar sind, da sämtliche der genannten erforderlichen Leistungen zum aktuellen Zeitpunkt nicht oder nicht ausreichend im EBM [16] abgebildet seien.“	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	IQWiG Originaltext II 2.5: „Der pU gibt an, dass die Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen derzeit nicht bezifferbar sind. Er weist darauf hin, dass sämtliche erforderliche Leistungen zum aktuellen Zeitpunkt nicht oder nicht ausreichend im EBM [16] abgebildet seien und macht Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM (siehe Abschnitt II 2.4). Dies ist nur teilweise nachvollziehbar.“ Anmerkung: Zu dem Hinweis des pU, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen seien derzeit nicht bezifferbar, ist anzumerken, dass die Amyloid-PET im Rahmen von Erprobungsverfahren gemäß § 137e SGB V bereits im EBM (Ziffern: 61070; 61072; 61074; 61.5.1; 60.1.2.2) abgebildet ist. Für diese diagnostische Leistung ist damit grundsätzlich eine kalkulatorische Bezifferung möglich. Die pauschale Aussage einer fehlenden Bezifferbarkeit trifft insofern auch nicht auf die Amyloid-PET zu. Vorgeschlagene Ergänzung: Für die Amyloid-PET ist eine Kostenquantifizierung grundsätzlich möglich, da diese Leistung im Rahmen von Erprobungsverfahren gemäß § 137e SGB V im EBM abgebildet ist.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.27; II 2.5 u. II.28; Tabelle	IQWiG Originaltext Seite II.27-II.28: „Sofern die Entfernung der Amyloid-Plaques vor der 6. Gabe nachgewiesen wird, fallen geringere Arzneimittelkosten an.“ Anmerkung: Die Aussage des IQWiG, dass bei Nachweis der Entfernung der Amyloid-Plaques vor der 6. Gabe geringere Arzneimittelkosten anfallen, beruht auf einer modellhaften Betrachtung des frühestmöglichen Absetzzeitpunktes im Rahmen der Kostenbetrachtung. Die Behandlungsdauer ist gemäß Zulassung auf maximal 18 Monate begrenzt und an das Erreichen des therapeutischen Zielzustands der Plaque-Entfernung gebunden. Eine Beendigung der Therapie ist daher grundsätzlich entsprechend der Fachinformation (4.2) zu verschiedenen Zeitpunkten im Therapieverlauf möglich, sofern die Plaque-Entfernung nachgewiesen wird. Entsprechend sind geringere Arzneimittelkosten nicht ausschließlich an einen einzelnen Zeitpunkt gebunden, sondern ergeben sich generell bei vorzeitigem Erreichen des therapeutischen Zielzustands. Vorgeschlagene Änderung: Der hier genannte Zeitpunkt vor der 6. Gabe stellt einen möglichen Absetzzeitpunkt im Rahmen der Kostenmodellierung dar. Da die Behandlungsdauer gemäß Fachinformation auf maximal 18 Monate	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	begrenzt ist und bei nachgewiesener Plaque-Entfernung durch die Amyloid-PET beendet werden kann, können sich bei vorzeitiger Beendigung vor Erreichen der maximalen Behandlungsdauer geringere Arzneimittelkosten ergeben. Die Amyloid-PET ermöglicht somit nicht nur die zulassungskonforme Therapiebeendigung, sondern trägt potenziell auch zur Vermeidung unnötiger Arzneimittelkosten bei. Eine fehlende Erstattungsfähigkeit würde diesen ökonomischen Steuerungsmechanismus einschränken.	
S. I.18; Tabelle 6	IQWiG Originaltext: Population: „...Erfüllung der Kriterien für den Florbetapir F18 PET-Scan (Amyloid-Pathologie) bzw. Flortaucipir F18 PET-Scan (Tau-Pathologie)...“ Anmerkung: In Tabelle 6 der Nutzenbewertung wird unter der Rubrik <i>Population</i> ausschließlich der Florbetapir F18 PET-Scan als Amyloid-Tracer zur Bestätigung der Amyloid-Pathologie aufgeführt. Diese Darstellung ist unvollständig und bildet die Methodik der zugrunde liegenden RCT-Studie AACI [1] nicht korrekt ab. Gemäß Studienprotokoll und Studienbericht wurden in der AACI-Studie zwei zugelassene Amyloid-PET-Tracer eingesetzt: Florbetaben F18 <i>und</i> Florbetapir F18.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Tracerwahl war für Einschluss, Randomisierung und Endpunkt- auswertung nicht relevant. Es wurden keine tracerspezifischen Stratifizierungen vorgenommen, und die primären sowie sekundären Endpunkte wurden einheitlich und unabhängig von der Tracerwahl ausgewertet. Die Centiloid-Methode wurde etabliert und umfassend validiert, um eine tracerunabhängige, reproduzierbare und international anerkannte Quantifizierung der Amyloidlast über verschiedene Amyloid-Tracer hinweg zu ermöglichen. Diese können bedingt austauschbar verwendet werden: für longitudinale Anwendungen fordert die EMA die Nutzung desselben Tracers und derselben Analysepipeline [2,22]. Dies ist ein zentraler Aspekt, um die Versorgung für Patientinnen und Patienten in Deutschland sicherzustellen. Vorgeschlagene Änderung: Erfüllung der Kriterien für den Florbetaben F18 oder Florbetapir F18 PET-Scan (Amyloid-Pathologie) bzw. Flortaucipir F18 PET-Scan (Tau-Pathologie); Fussnote: Die Wahl des Amyloid-Tracers hatte keine Relevanz für Einschluss, Randomisierung oder Endpunktauswertung. Zugelassene Amyloid-Tracer (Flutemetamol, Florbetaben und Florbetapir) sind gegen neuropathologische Referenzstandards validiert und hinsichtlich der visuellen Bestimmung des Amyloid-	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Status als hochgradig austauschbar beschrieben; die Centiloid-Methode ermöglicht eine tracerübergreifend harmonisierte Quantifizierung der Amyloid-Last [2,22].	

Literaturverzeichnis

1. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, Wessels AM, Shcherbinin S, Wang H, Monkul Nery ES, Collins EC, Solomon P, Salloway S, Apostolova LG et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. JAMA. 2023 Aug 8;330(6):512-527. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
2. Leuzy A, Bollack A, Pellegrino D, Teunissen CE, La Joie R, Rabinovici GD, et al. Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia. 2025;21:e14528. <https://doi.org/10.1002/alz.14528>
3. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. Jama. 2011/01/20 ed. 2011;305:275–83. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.2008>
4. Curtis C, Gamez JE, Singh U, Sadowsky CH, Villena T, Sabbagh MN, et al. Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. JAMA Neurology. 2015;72:287–94. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4144>
5. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. Alzheimers Dement. 2015;11:964–74. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.004>
6. DGN e.V., DGPPN e.V. S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.2, 17.07.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>, Zugriff am 05.02.2025. 2026.
7. Reimand J, Boon BDC, Collij LE, Teunissen CE, Rozemuller AJM, van Berckel BNM, et al. Amyloid- β PET and CSF in an autopsy-confirmed cohort. Annals of clinical and translational neurology. 2020/10/21 ed. 2020;7:2150–60. <https://doi.org/10.1002/acn3.51195>
8. Drzezga A, Barthel H. Imaging and Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease: Complementation Rather Than Competition. Journal of Nuclear Medicine. 2025;66:S32–44. <https://doi.org/10.2967/jnumed.125.270152>
9. Reimand J, de Wilde A, Teunissen CE, Zwan M, Windhorst AD, Boellaard R, et al. PET and CSF amyloid- β status are differently predicted by patient features: information from discordant cases. Alzheimer's research & therapy. 2019/12/08 ed. 2019;11:100. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0561-5>
10. Reimand J, Collij L, Scheltens P, Bouwman F, Ossenkoppele R. Association of amyloid- β CSF/PET discordance and tau load 5 years later. Neurology. 2020/09/12 ed. 2020;95:e2648–57. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000010739>
11. Brendel M, Parvizi T, Gnörich J, Topfstedt CE, Buerger K, Janowitz D, et al. A β status assessment in a hypothetical scenario prior to treatment with disease-modifying therapies: Evidence from 10-year real-world experience at university memory clinics. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. 2024;16:e70031. <https://doi.org/10.1002/dad2.70031>
12. Blazel MM, Lazar KK, Van Hulle CA, Ma Y, Cole A, Spalitta A, et al. Factors Associated with Lumbar Puncture Participation in Alzheimer's Disease Research. Journal of

Alzheimer's disease : JAD. 2020/09/15 ed. 2020;77:1559–67.
<https://doi.org/10.3233/jad-200394>

13. Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O, et al. Added value of (18)F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimers Dement*. 2018;14:293–305. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.009>
14. Singleton J, Hefner M. Spinal Cord Compression. [Updated 2023 Feb 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557604/> [Internet]. 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557604/>
15. Duits FH. Biomarkers for Alzheimer s disease: Current practice and new perspectives. [PhD-Thesis Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam]. [Internet]. 2015. <https://research.vu.nl/ws/files/42142297/hoofdstuk%203.pdf>
16. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, Blennow K, Brouns R, Comabella M, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2017/06/13 ed. 2017;8:111–26. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.04.007>
17. Tumani H, Petereit HF, Gerritzen A, Gross CC, Huss A, Isenmann S, et al. S1 guidelines “lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis” (abridged and translated version). *Neurological research and practice*. 2020/12/17 ed. 2020;2:8. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-0051-z>
18. Tumani H., Petereit H.-F., et al. Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.12.2025) [Internet]. 2019. www.dgn.org/leitlinien
19. Moulder KL, Besser LM, Beekly D, Blennow K, Kukull W, Morris JC. Factors Influencing Successful Lumbar Puncture in Alzheimer Research. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2017;31:287–94. <https://doi.org/10.1097/wad.0000000000000209>
20. Stafford E, Jakob S, Gur RE, Corcoran CM, Bearden CE. Securing direct stakeholder feedback to inform clinical research in serious mental illness: Results of a patient and family perspectives survey. *Psychiatry Research*. 2023;330:115574. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115574>
21. Tsvetkova DZ, Bergquist SH, Parker MW, Jarrett TL, Howell JC, Watts KD, et al. Fear and Uncertainty Do Not Influence Reported Willingness to Undergo Lumbar Punctures in a U.S. Multi-Cultural Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience* [Internet]. 2017;Volume 9-2017. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00022>
22. European Medicines Agency (EMA). Qualification opinion for Centiloid measure of Amyloid PET to quantify brain amyloid deposition. 25 June 2024. Amsterdam: EMA; 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu>
23. La Joie R, Cummings JL, Dage JL, Galasko D, Ikonomic MD, Karikari TK et al. Treatment-related amyloid clearance (TRAC): a framework to characterize patients in the era of anti-amyloid therapies. *Alzheimers Dement*. 2025;21(11):e70997. doi: 10.1002/alz.70997.PMID: 41298245

24. Rabinovici GD, Knopman DS, Arbizu J, Benzinger TLS, Donohoe KJ, Hansson O, Herscovitch P, Kuo PH, Lingler JH, Minoshima S, Murray ME, Price JC, Salloway SP, Weber CJ, Carrillo MC, Johnson KA. Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET: A report from the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2025;21(1):e14338. doi: 10.1002/alz.14338. Epub 2025 Jan 8.

5.9 Stellungnahme des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen e.V. (DNG)

Datum	<< 20. Februar 2026 >>
Stellungnahme zu	<< Donanemab (Kisunla) >>
Stellungnahme von	<< Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V. >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Inwieweit ist die Subgruppenbildung innerhalb des Krankheitskontinuums der Alzheimer Krankheit zulassungs- und leitlinien-konform? Das IQWiG begründet die Aufteilung der frühen Alzheimer-Krankheit in zwei Subpopulationen (1) MCI mit ZVT „beobachtendes Abwarten“ und (2) leichte Demenz mit ZVT „Donepezil/Galantamin/Rivastigmin“ damit, dass der G-BA zwei Fragestellungen mit jeweils unterschiedlicher ZVT vorgegeben hat. Diese Vorgehensweise wird im Folgenden anhand klinisch-wissenschaftlicher Perspektive bewertet unter Berücksichtigung (i) der EU-Zulassung/Indikation, (ii) der S3-Leitlinie Demenzen als konsentiertem Standard, (iii) dem wissenschaftlichen Krankheitsmodell (Kontinuum) sowie (iv) der Versorgungsrealität. Die Alzheimer Krankheit ist eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung mit einem langjährigen asymptomatischen Verlauf, während dessen sich bereits über mehrere	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen je nach Stadium der Alzheimer-Krankheit. Auch gemäß Zulassung stehen unterschiedliche Therapieoptionen für unterschiedliche Krankheitsstadien zur Verfügung: Symptomatische Antidementiva sind nicht zur Behandlung der leichten kognitiven Störung zugelassen, wohingegen eine Zulassung für AChEI zur Behandlung der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz besteht. Im 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. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. <u>Patientenpopulation a: Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die</u>

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Jahre krankheitstypische Hirnpathologien herausbilden. An die präklinische Phase schließt sich eine frühe klinische Manifestationsphase an, die die Stadien der leichten kognitiven Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI) sowie der leichten Demenz umfasst, bevor es im weiteren Verlauf zu mittelgradigen und schweren Demenzstadien kommt. Dieses Krankheitsverständnis ist sowohl wissenschaftlich etabliert als auch regulatorisch verbindlich. Es liegt der Zulassung von Donanemab (und auch von Lecanemab) zugrunde, die beide für Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostiziertem MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit bei bestätigter Amyloid-Pathologie zugelassen ist. Der Zulassungstext fasst diese Population ausdrücklich als frühe Alzheimer-Krankheit zusammen und definiert damit für beide Substanzen den therapeutisch relevanten Anwendungsbereich. Gleichzeitig akzeptiert die Zulassung eindeutig und zu Recht, dass der Studienpopulation eine adäquate diagnostische Zuordnung zugrunde liegt.	<u>heterozygote Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde</u> Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse lässt sich 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 Patientengruppe a bestimmt. <u>Patientenpopulation 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</u> In der Gesamtschau der Evidenzlage werden die AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b bestimmt.

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Kontinuums-konzept der Alzheimer-Krankheit ist zudem explizit in der S3-Leitlinie Demenzen der DGN und DGPPN verankert. Empfehlung 16 stellt klar, dass bei Nachweis einer Alzheimer-typischen Pathologie die Diagnose der Alzheimer-Krankheit bereits ab dem Stadium des MCI zu stellen ist. Diese Empfehlung steht keinesfalls in Widerspruch zu der in der Leitlinie vorgenommenen Unterscheidung zwischen MCI und Demenz. Die Leitlinie legitimiert eine Differenzierung lediglich auf syndromaler Ebene; sie fordert jedoch ausdrücklich eine ätiologisch begründete Kontinuums-diagnose mit Nachweis der Alzheimer-Pathologie. Dem widerspricht auch nicht die historisch begründete separate Verschlüsselung der "leichten kognitiven Störung" (ICD-10 Code F06.7) und der "Demenz bei Alzheimer Krankheit" (ICD-10 Code F00.x), weil diese Krankheitskonzepte aus den 1980er Jahren zugrunde legt, als die Möglichkeit der ätiologischen Diagnostik mittels Biomarkern noch nicht evidenz-basiert war. Damit ist die vom IQWiG praktizierte Dichotomisierung in „MCI“ vs. „leichte Demenz“ nur syndromal-deskriptiv, nicht aber als Grundlage	

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für getrennte Nutzenbewertungen in einer ätiologisch gesicherten Population sachgerecht. Diese Aufteilung erzeugt den Eindruck von zwei therapeutisch getrennt zu behandelnden Entitäten, obwohl die Zielpopulation der Zulassung (frühe Alzheimer-Krankheit mit Biomarkerbestätigung) gerade das Kontinuum umfasst. Ist eine Abgrenzung der Stadien “MCI” und “leichte Demenz” innerhalb der Studienpopulation möglich und sinnvoll, um den Vergleich zu unterschiedlichen ZVT’s zu ermöglichen? Die Differenzierung zwischen MCI und leichter Demenz beruht definitionsgemäß primär auf dem Grad der Beeinträchtigung der Alltagsfunktion und nicht auf der zugrunde liegenden Pathophysiologie, die bei biomarker-bestätigter Alzheimer-Krankheit in beiden Stadien identisch ist. In diesem Kontext stellt die Clinical Dementia Rating Scale (CDR), basierend auf einem strukturierten klinischen Interview unter Einbeziehung einer informierten Bezugsperson, ein international	

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
etabliertes und validiertes Instrument dar. Die CDR erfasst systematisch sowohl kognitive als auch funktionelle Beeinträchtigungen und erlaubt über den globalen CDR-Score sowie den CDR-Sum-of-Boxes-Score eine standardisierte Einordnung entlang des klinischen Kontinuums der frühen Alzheimer-Krankheit, ohne dabei den zugrunde liegenden Krankheitskontinuum künstlich zu fragmentieren. Demgegenüber ist die indikationsbezogene Verordnung von Acetylcholinesterase-Hemmern kein geeignetes Kriterium zur Abgrenzung der Stadien. Die Versorgungspraxis ist nicht ausschließlich durch den Krankheitsgrad determiniert, sondern wird maßgeblich durch individuelle Faktoren wie Kontraindikationen, Verträglichkeit, Komorbiditäten, Patientenpräferenz sowie ärztliche Therapieentscheidungen beeinflusst. Zudem werden Acetylcholinesterase-Hemmer in der Versorgungspraxis nicht konsistent bei allen Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz eingesetzt und in Einzelfällen auch bei Patientinnen und Patienten im MCI-Stadium verordnet. In Summe eignet sich keines der beiden Verfahren als robuste, „harte“ Trennlinie	

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zwischen MCI und leichter Demenz – vor allem nicht in einer biomarker-bestätigten <i>frühen Alzheimer-Krankheit</i>. Sinnvoll diese Aufteilung eher für Sensitivitätsanalysen, wobei CDR als primäres Staging-Instrument, und die AChE-I-Verordnung als sekundären Kontextmarker zu verstehen ist, nicht als Abgrenzungskriterium. Wenn überhaupt eine strukturierte Abgrenzung erforderlich ist, ist die CDR-basierte Einordnung (global + SB) dem Rückgriff auf Therapieentscheidungen eindeutig überlegen, weil sie <i>direkt</i> den Syndromkern mit seinen funktionalen Konsequenzen (Alltagsfunktion) misst. Im Kontext von Studien bietet sich an, CDR mit standardisierten IADL-Instrumenten (z. B. ADCS-MCI-ADL, FAQ) triangulieren, statt CDR allein als „Gatekeeper“ zu verwenden. Die Zuordnung der ZVT aus einer Fehlverwendung von Stadien als diagnostische Entitäten basiert auf historischen Leitlinienempfehlungen, die überwiegend aus Populationen ohne biomarker-basierte Sicherung der Alzheimer-Pathologie abgeleitet	

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wurden. Diese Empfehlungen sind daher nur eingeschränkt auf die hier relevante Patienten-Population mit gesicherter Alzheimer-Pathologie übertragbar. Insbesondere sind Acetylcholinesterase-Hemmer als symptomatische Therapien zu verstehen, während Donanemab auf den zugrunde liegenden pathophysiologischen Krankheitsprozess abzielt. Die konzeptionelle Gleichsetzung symptomatischer Therapieoptionen mit krankheitsmodifizierenden Therapieansätzen im Sinne alternativer ZVT ist daher nur eingeschränkt sachgerecht. Zudem bildet die Aufteilung der Population entlang der angenommenen ZVT nicht die tatsächliche Versorgungssituation in Deutschland ab, in der Acetylcholinesterase-Hemmer nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, u. a. aufgrund von Kon-traindikationen, Unverträglichkeit, Patientenpräferenzen oder individueller Therapieentscheidungen. Eine Nutzenbewertung, die auf einer solchen künstlich selektierten Population basiert, ist daher in ihrer externen Validität eingeschränkt.	

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassung: Für die Nutzenbewertung im Rahmen des § 35a SGB V sollte die zugelassene Population der frühen Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie primär als einheitliche Zielpopulation bewertet werden, da die syndromale Differenzierung in MCI und leichte Demenz keine ätiologisch oder therapeutisch trennscharfen Populationen darstellt und eine künstliche Fragmentierung der Nutzenbewertung zur Folge haben kann. Die Abgrenzung zwischen MCI und leichter Demenz sollte, sofern eine syndromale Differenzierung erforderlich ist, ausschließlich auf Grundlage validierter klinischer Instrumente erfolgen, insbesondere unter Verwendung strukturierter klinischer Interviews wie der Clinical Dementia Rating Scale (CDR) sowie standardisierter Erhebungen der Alltagsfunktion. Die indikationsbezogene Verordnung von Acetylcholinesterase-Hemmern (AChE-I) sollte nicht als Kriterium zur Definition oder Abgrenzung von Subpopulationen herangezogen werden, sondern	

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ausschließlich als Begleittherapie bzw. Baseline-Charakteristikum berücksichtigt werden. Die Verwendung der AChE-I-Verordnung als implizites oder explizites Abgrenzungskriterium führt zu einer systematischen Fehlklassifikation der Patientenpopulation.	

Stellungnehmer: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V.

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

Literaturverzeichnis

5.10 Stellungnahme von Prof. Dr. Timo Grimmer

Datum	<< 23.02.2026 >>
Stellungnahme zu	<< Donanemab >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. Timo Grimmer, TUM Universitätsklinikum >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Timo Grimmer, für TUM Universitätsklinikum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat mittlerweile festgestellt, dass „Lecanemab der erste monoklonale Antikörper zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit [ist]. Insofern unterscheidet sich Lecanemab von den bisher verfügbaren Antidementiva dahingehend, dass die Therapie auf zugrundeliegende Krankheitsprozesse abzielt. [...] Vor dem Hintergrund der erstmaligen Zulassung von Donanemab – ebenfalls ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit, der in seinen therapeutischen Eigenschaften Lecanemab ähnelt [...]“ [1] Richtigerweise erkennt der G-BA an, dass sich der Wirkmechanismus „auf zugrundeliegende Krankheitsprozesse“ vom symptomatischen Wirkmechanismus der Anti-Dementiva Donepezil, Galantamin, Rivastigmin oder Memantine unterscheidet. Im Gegensatz zu den symptomatischen Anti-Dementiva wächst der Nutzen von Donanemab über die Zeit vgl. bsw. [2] Figure 2a.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen je nach Stadium der Alzheimer-Krankheit. Auch gemäß Zulassung stehen unterschiedliche Therapieoptionen für unterschiedliche Krankheitsstadien zur Verfügung: Symptomatische Antidementiva sind nicht zur Behandlung der leichten kognitiven Störung zugelassen, wohingegen eine Zulassung für AChEI zur Behandlung der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz besteht. Im 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. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. <u>Patientenpopulation a: Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit, die</u>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Timo Grimmer, für TUM Universitätsklinikum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Folglich ist der Zusatznutzen von Donanemab als add-on auf eine standard-of-care-(SOC)-Behandlung gegenüber einem abwartenden Vorgehen als add-on zu einer SOC Behandlung zu evaluieren. SOC in der Zielindikation frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit (genauer frühe Alzheimer-Demenz) [3] beinhaltet entsprechend S3-Leitlinie Demenzen die pharmakologische Behandlung mit Cholinesterase-Hemmern (abhängig vom klinischen Schweregrad, Kontraindikationen, Patientenpräferenzen) und nicht-pharmakologischen Therapien wie kognitiver Stimulation [4]. Der tatsächliche SOC folgt nur teilweise der S3-Leitlinie Demenzen, bsw. erhalten weniger als 70% aller Patienten mit Indikation eine Behandlung mit einem Cholinesterase-Hemmer. [5]. Die Phase-III-Studie zu Donanemab ist hinsichtlich des SOC bei früher Alzheimer-Demenz in Deutschland vergleichbar: es wurde keine Behandlung nach SOC verboten, es bestand allerdings das Einschlusskriterium, dass Pat. mit Anti-Dementivum dieses bereits seit einigen Monaten stabil einnehmen mussten, um einen Einfluss des symptomatischen Wirkmechanismus der Antidementia auf die Endpunkte zu verhindern [6]. Statistisch erlaubt dieses	<u>heterozygote Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde</u> Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse lässt sich 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 Patientengruppe a bestimmt. <u>Patientenpopulation 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</u> In der Gesamtschau der Evidenzlage werden die AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b bestimmt.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Timo Grimmer, für TUM Universitätsklinikum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studiendesign Gruppen-Unterscheide auf die Endpunkte allein der Wirkung von Donanemab zuzuordnen. Nutzenbewertung Die klinische Phase III-Studie zeigte auf quasi allen Endpunkten signifikant bessere Ergebnisse für Donanemab+SOC als für Placebo, das aus Sicht dieses Experten bereits Nutzen nahelegt. Eine Auswertung, die besonders überzeugend deutlichen Nutzen demonstriert: Time to Worsening of Global CDR Score Eine sehr robuste Beurteilung von Nutzen: Eine Veränderung von CDR global 0,5 auf 1 entspricht des Übergangs von Selbstständigkeit im klinischen Alltag hin zu Hilfsbedürftigkeit, der Übergang von CDR global 1 auf 2 entspricht der Verschlechterung, das häusliche Umfeld nicht mehr ohne fremde Hilfe verlassen zu können. Diese prä-spezifizierte Analyse ergab eine hazard ratio (HR) von 0,63 für Donaemab [6] Figure 3F.	<i>Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung auf Basis des CDR-GS/-SB</i> Der CDR-SB weist 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. Für Patientengruppe a liegen für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten vor, da die vom pharmazeutischen Unternehmer

Stellungnehmer: Prof. Dr. Timo Grimmer, für TUM Universitätsklinikum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dem deutlichen Nutzen, s.o., stehen die ernsthaften Nebenwirkungen, insb Hirnschwellungen (ARIA-E) gegenüber. Um dieses Risiko zu kontrollieren, unterliegt Donanemab in einem controlled access-Programm CAP), hat der G-BA die Verordner auf Fachärzte für Psychiatrie und Psychotherapie sowie für Neurologie beschränkt, wurde Donanemab von der EMA für Patienten mit dem höchsten Risiko, mit ApoE Homozygotie kontraindiziert, und sind regelmäßige MRT-Kontrollen zur Frühidentifikation diese Nebenwirkung notwendig.	vorgelegten Studienteilpopulationen die Patientengruppe a nicht hinreichend sicher abbilden. Für Patientengruppe b zeigen sich im Endpunkt Symptomatik mittels CDR-SB keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Timo Grimmer, für TUM Universitätsklinikum

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: In der Fachinformation heißt es: „Es ist in Erwägung zu ziehen, die Behandlung vor Ablauf der maximalen Behandlungsdauer von 18 Monaten abubrechen, wenn Patienten zu einer mittelschweren Alzheimer-Demenz fortschreiten.“ Demgegenüber liest sich im IQWiG-Bericht zu Donanemab [7] I.9: Gemäß Fachinformation ist Donanemab zugelassen für die Therapie des MCI und der leichten Demenz jeweils aufgrund der Alzheimer-Krankheit. Bei einem Progress der Erkrankung ins mittelschwere Stadium ist die Behandlung vor Ablauf der maximalen Behandlungsdauer von 18 Monaten abubrechen. [...] Sofern im mittelschweren Stadium eine Weiterbehandlung mit Donanemab erfolgte, würde dies eine nicht zulassungskonforme Anwendung darstellen. Interessanterweise findet sich ein Abbruchkriterium bei einem anderen Arzneimittel zur Behandlung der frühen Alzheimer-Demenz Lecanemab. In dem IQWiG Bericht wird darauf Bezug genommen vgl. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9111/2025-12_01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lecanemab_D-1054.pdf I.14.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Timo Grimmer, für TUM Universitätsklinikum

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weiter heißt es in [7] I.9: „Sowohl für Donanemab als auch für die AChEI ist eine regelmäßige Evaluation der kognitiven Funktion und klinischen Symptome angezeigt. Diese Überprüfung soll unter anderem herangezogen werden, um bei fehlender klinischer Wirksamkeit, zu beurteilen, ob die Behandlung abgebrochen werden soll.“ In der Fachinformation zu Donanemab findet sich kein Hinweis, der als Quelle für die Aussage dienen könnte [3]. Allerdings findet sich erneut in dem IQWiG Bericht zu Lecanemab vgl. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9111/2025-12_01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lecanemab_D-1054.pdf I.14. eine solche Einschätzung Aus den beiden o.g. Beispielen leitet sich die Frage ab, ob es im Rahmen des IQWiG-Berichts zu Donanemab evtl. zu Vermischungen mit der Bewertung dieses anderen Arzneimittels gekommen sein könnte. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Timo Grimmer, für TUM Universitätsklinikum

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

Literaturverzeichnis

1. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) Nummer 10a (Lecanemab, Donanemab) vom 09.12.2025;
https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12163/2025-12-09_AM-RL-III_SNV_Nr-10a-Donanemab_TrG.pdf
2. Zimmer JA, Sims JR, Evans CD, Nery ESM, Wang H, Wessels AM, Tronchin G, Sato S, Raket LL, Andersen SW, Sapin C, Paget MA, Gueorguieva I, Ardayfio P, Khanna R, Brooks DA, Matthews BR, Mintun MA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease: results from the TRAILBLAZER-ALZ 2 long-term extension. J Prev Alzheimers Dis. 2026 Feb;13(2):100446. doi: 10.1016/j.tjpad.2025.100446.
3. FACHINFORMATION; Kisunla[®] 350 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2026;
<https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025438/kisunla-r-350-mg-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>
4. DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.) S3-Leitlinie Demenzen, Living Guideline, Version 5.2, 28.02.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>
5. Bohlken J, Kostev K, Michalowsky B. Alzheimer-Demenz und Antidementiva-Verordnungen 2010–2021 in 357 Hausarzt- und 71 Facharztpraxen [Alzheimer's Dementia and Anti-Dementia Medication Prescriptions 2010-2021 in 357 GP Practices and 71 Specialist Practices]. Psychiatr Prax. 2025 Jan;52(1):44-47.
6. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, Wessels AM, Shcherbinin S, Wang H, Monkul Nery ES, Collins EC, Solomon P, Salloway S, Apostolova LG, Hansson O, Ritchie C, Brooks DA, Mintun M, Skovronsky DM; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Aug 8;330(6):512-527. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
7. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit). Nutzenbewertung IQWiG. www.g-ba.de/downloads/92-975-9291/2026-02-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Donanemab_D-1254.pdf

5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Datum	12.02.2026
Stellungnahme zu	Donanemab
Stellungnahme von	Prof. Jörg Schulz für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Jörg Schulz für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen. Internationale Studien richten sich nach klinisch-wissenschaftlich definierten Fragestellung und Patientenpopulationen. Das IQWiG verfolgt eine eigene Analyselogik, die häufig nicht Expertenwissen zur Erkrankung, gelebte Therapiestandards oder den Wirkmodus von Medikamenten berücksichtigt. Das grundlegende Problem der IQWiG Analysen zum Nutzen der Amyloid-Antikörper ist die fehlende Akzeptanz eines neuen Wirkmechanismus und damit der Unterscheidung zwischen symptomatischen Medikamenten (Acetylcholinesterase-Hemmer, wirken innerhalb weniger Wochen, aber nur so lange sie verabreicht werden, kein verbleibender Nutzen nach dem Absetzen[1]), und den Erkrankungsverlauf modifizierende Therapien (Amyloid-Antikörper, Vorteil zeigt sich erst mit längerer Zeit und nimmt auch nach Ende der Therapie weiter zu (open label extension Daten bis zu 36 Monaten liegen vor), obwohl – wie im Fall von Donanemab – die Medikation nach 12 oder 18 Monaten Therapie für die meisten Patienten beendet wurde[2] . Im Gegensatz zu einer symptomatischen Therapie bestehen die Effekte also fort bzw. werden über die Zeit größer.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Das IQWiG bemängelt, dass der pharmazeutische Hersteller eine Dichotomisierung in eine leichte Demenz und eine leichte kognitive	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen je nach Stadium der Alzheimer-Krankheit. Auch gemäß Zulassung stehen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Störung anhand der Verordnung von Acetylcholinesterase Hemmern vorgenommen habe. Die Zulassung für Donanemab erfolgte für die frühe Alzheimer-Krankheit, die eine eigene Entität darstellt und sich zusammensetzt aus dem Stadium der leichten kognitiven Störung und der leichten Demenz. In der Zulassungsstudie sind diese beiden Stadien nicht aufgeteilt worden. Dieses Vorgehen ist nicht ungewöhnlich und selbst in der medikamentösen Behandlung der Alzheimer-Krankheit ohne Widerspruch akzeptiert, da die Acetylcholinesterase-Hemmer für die Stadien leichte und mittelschwere Demenz zugelassen sind und Memantine für die mittelschwere und schwere Demenz. Im Rahmen der Feststellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nun die frühe Alzheimer-Krankheit als Entität aus unserer Sicht ohne nachvollziehbare Begründung nicht akzeptiert und die Frage nach einer zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht beantwortet. Aus Sicht der DGN gibt es für dieses Krankheitsbild keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Statt der klinischen Expertise und dem wissenschaftlichen Konsens zu folgen, wurde stattdessen die frühe Alzheimer-Krankheit aufgesplittet in die leichte kognitive Störung und die leichte Demenz. Da es für die leichte Demenz eine zugelassene Therapie gibt (Acetylcholinesterase Hemmer) und für die leichte kognitive Störung nicht (hier wurde beobachtendes Abwarten als Vergleichstherapie definiert), hat das IQWiG vorgegeben, diese beiden Bedingungen getrennt zu betrachten, es wurde hier also eine (auch von der EMA-Zulassung) nicht vorgesehene Aufteilung vorgenommen. In der Empfehlung 16 der derzeit gültigen deutschen S3 Leitlinie heißt es dazu: „Die Alzheimer-Krankheit entwickelt sich sehr langsam und Betroffene durchlaufen regelhaft das Stadium der leichten kognitiven	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. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. <u>Patientenpopulation 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</u> Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht ableiten, dass eine pharmakologische Behandlung den Therapiestandard bei leichter kognitiver Störung aufgrund der Alzheimer-Krankheit darstellt. Vor

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Störung. Der Übergang zwischen einer leichten kognitiven Störung und einer Demenz ist unscharf und bemisst sich an der Bewertung des Ausmaßes der Alltagskompetenzen. Nach Definition kann die leichte kognitive Störung mit geringen Alltagsbeeinträchtigungen verbunden sein, ist aber im Wesentlichen durch die erhaltene Selbstständigkeit definiert. Die Differenzierung von der Demenz hängt somit auch von den individuellen Fähigkeiten, Gewohnheiten und Lebensumständen der Betroffenen, den Angaben der Angehörigen und der Einschätzung der diagnostizierenden Person ab. Vor diesem Hintergrund hat die International Working Group (IWG) das Kriterium der Alltagsbeeinträchtigung und damit der Trennung zwischen dem Stadium der leichten kognitiven Störung und der Demenz als diagnostisches Kriterium der Alzheimer-Krankheit verlassen. Nach den IWG-Kriterien der Alzheimer-Krankheit muss ein spezifisches Symptom vorliegen und die Alzheimer-Krankheit muss über Biomarker nachgewiesen sein. In diesem Fall kann die Alzheimer-Krankheit diagnostiziert werden, auch wenn noch keine Demenz besteht“. Das pharmazeutische Unternehmen hat sich dennoch im Sinne des IQWiG entschlossen, diese beiden Gruppen separat zu betrachten und nutzte zur Dichotomisierung die Einnahme von Acetylcholinesterase-Hemmern. Das IQWiG ist diesem Vorgehen nicht gefolgt, und verweigert eine Bewertung zweier wissenschaftlich und klinisch hoch relevanter Vergleiche, nämlich Donanemab vs. Placebo sowie Donanemab vs. Acetylcholinesterase-Hemmer in einer Kohorte entsprechend der Zulassung. Nach unserer Einschätzung gelingt es dem pharmazeutischen Unternehmen in beiden Vergleichen den Nachweis von >15% in einer Responderanalyse entsprechend der Vorgaben des IQWiG (siehe Tabelle 4-3, Modul 4, Dossier). Da uns die	diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der Empfehlungen für nicht-medikamentöse Maßnahmen wird Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a bestimmt. <u>Patientenpopulation 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</u> In der Gesamtschau der Evidenzlage werden die AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b bestimmt. Im Dossier wurden Auswertungen zu zwei Teilpopulationen der Studie AACI vorgelegt. Diese wurden durch Exklusion von ApoE ε4-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.

Stellungnehmer: Prof. Jörg Schulz für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
entsprechenden Daten fehlen, können wir dieses Ergebnis nicht überprüfen, diese Aufgabe wäre dem IQWiG zugefallen. Das IQWiG hat stattdessen angemerkt, dass im Versorgungsalltag in Deutschland trotz fehlender Empfehlung in der S3 LL Demenzen Patienten mit einer leichten kognitiven Störung und nachgewiesener Alzheimer Pathologie Acetylcholinesterase Hemmer verordnet werden. Studien in dieser Indikation unter Berücksichtigung einer Biomarker gesicherten Alzheimer Diagnose sind nie durchgeführt worden, so dass die fehlende positive Empfehlung der LL nicht auf negative, sondern fehlende Daten beruht. Zieht man den IQWiG Bericht zu Lecanemab mit heran, argumentiert das IQWiG inkongruent. Im Lecanemab-Bericht wird der Versorgungsalltag nicht akzeptiert, im jetzigen Donanemab-Bericht wird aber auf diesen hingewiesen und die aus der LL abgeleitet medikamentöse Dichotomisierung nicht akzeptiert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Jörg Schulz für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Bei der Alzheimer Krankheit handelt es sich um eine pathologisch und zu Lebzeiten Biomarker-definierte Patientenpopulation. Klinisch werden 6 Schweregrade operationalisiert, ohne dass dafür scharfe Grenzen bestehen. In die Trailblazer-Alz2 Studie wurden Patienten im Stadium 3 (leichte kognitive Störung) und Stadium 4 (leichte Demenz) eingeschlossen. Es fand bei Einschluss keine Bewertung durch den Arzt statt, ob es sich um eine leichte kognitive Störung oder eine leichte Demenz handelt, da die Übergänge nicht eindeutig definiert sind. Vorgeschlagene Änderung: 1. Es sollte die Gesamtpopulation ohne Zergliederung der Populationen, die nicht eindeutig zu trennen sind, untersucht werden. 2. Das IQWiG argumentiert und bezieht sich auf die Leitlinie, dass reine kognitive Skalen nicht eine Unterteilung in leichte kognitive Störung und leichte Demenz ermöglichen. In der Trailblazer-Alz2 Studien wurde neben dem primären Endpunkt iADRS und dem	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Patientengruppenaufteilung verwiesen. <i>zur Bildung von Teilpopulationen anhand der CDR-Summenscores</i> 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

Stellungnehmer: Prof. Jörg Schulz für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sekundären Endpunkt CDR-SB das globale Clinical Dementia Rating (CDR) durchgeführt. Der Wert 0,5 entspricht einer leichten kognitiven Störung, der Wert 1 einer leichten Demenz. Die Unterscheidung wäre also – wenn man wirklich der IQWiG Logik einer Zergliederung folgen möchte - sehr wohl und einfach (ohne Umrechnung) möglich. Wir schlagen deshalb vor, dass zusätzlich die bisherigen Populationen nach den Werten 0.5 und 1 separat betrachtet werden. Sollte in einem der dann kleineren Teilgruppen trotz eines Trends für einen Zusatznutzen eine Signifikanz nicht erreicht werden, sollte dies auf dem Hintergrund des gesamten Profils differenziert und ggf. abgestuft bewertet werden.	sicheren Rückschlüsse auf die Werte in den einzelnen Domänen zulässt. Bei einer Aufteilung der Studienpopulation nach CDR-Summscores 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-Summscores für die Diagnostik und Abgrenzung der Stadien der leichten kognitiven Störung und leichten Demenz.

Stellungnehmer: Prof. Jörg Schulz für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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, wurde für jede Patientengruppe separat beurteilt. <i>Datenlage für Patientengruppe a:</i> 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

Stellungnehmer: Prof. Jörg Schulz für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <i>Datenlage für Patientengruppe b:</i> Obwohl nicht ausgeschlossen werden kann, dass Patientinnen und Patienten auch ohne relevante Einschränkungen in

Stellungnehmer: Prof. Jörg Schulz für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie

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

Stellungnehmer: Prof. Jörg Schulz für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	Anmerkung: Das IQWiG möchte Patienten, die sich im Stadium einer leichten kognitiven Störung bei Studieneinschluss befinden und zu diesem Zeitpunkt eine Therapie mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer erhalten, von der Analyse ausschließen, da diese Therapie nicht leitlinienkonform sei (obwohl das IQWiG dem Lecanemab für diese Gruppe besonders gute Effekte attestiert). Dabei wird (wie auch bei der Evaluierung von Lecanemab) völlig vernachlässigt, dass die symptomatische Therapie möglicherweise zu einem Zeitpunkt initiiert wurde, zu dem eine leichte Demenz bestanden hat, die Therapie zu einer Besserung führte, so dass Studieneinschluss eine	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Jörg Schulz für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	leichte kognitive Störung diagnostiziert wurde. Die Therapie erfolgte sehr wohl leitliniengerecht. Vorgeschlagene Änderung: Dieser Punkt verdeutlicht überzeugend, dass das Vorgehen des IQWiG nicht den Versorgungsalltag berücksichtigt und arbiträr ist. Die Daten von Patienten mit einer leichten kognitiven Störung und einer leichten Demenz sollten gemeinsam im Sinne einer frühen symptomatischen Alzheimer Krankheit analysiert werden.	
	Anmerkung: Das pharmazeutische Unternehmen hat überzeugend dargelegt (Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Donanemab (Kisunla®), Modul 4, Seite 166 ff.), dass unter Ausschluss der ApoE4 homozygoten Patienten und Memantin behandelter Patienten die Behandlung mit Donanemab gegenüber Placebo eine Progression um 15% im CDR-SB, der Kognition und Alltagsaktivitäten erfasst, deutlich reduzierte. Das gilt sowohl für die MCI-AD (HR: 0,42 [0,28; 0,64]; p < 0,001), für die leichte AD (HR: 0,70 [0,50; 0,97]; p = 0,030) als auch die Gesamtpopulation (frühe symptomatische AD; HR: 0,58 [0,45; 0,74]; p < 0,001). Vorgeschlagene Änderung:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Jörg Schulz für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lässt man die Frage der Ko-Medikation mit Acetylcholinesterase-Hemmern außer Acht (s.o.) wird also das Kriterium des IQWiG für einen Zusatznutzen vollumfänglich (MCI-AD, leichte AD und gesamte Patientenpopulation) erfüllt.	

Literaturverzeichnis

1. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, Group* DS. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998;50:136–45. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.1.136>
2. Zimmer JA, Sims JR, Evans CD, Nery ESM, Wang H, Wessels AM, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease: results from the TRAILBLAZER-ALZ 2 long-term extension. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2025;100446. <https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2025.100446>

5.12 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	23. Februar 2026
Stellungnahme zu	Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit), Nr. 2176, A25-134, Version 1.0, Stand: 28.01.2026
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die Alzheimer-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung, die zu einer Hirnatrophie insbesondere im parietotemporalen und frontalen Kortex führt. Histopathologisch finden sich extrazelluläre Ablagerungen von β-Amyloid-Proteinen sowie intrazelluläre Konglomerate aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein. Charakteristisch für die symptomatischen Stadien der Krankheit ist eine progrediente demenzielle Symptomatik, bei der sich mindestens zwei kognitive Funktionsbereiche zunehmend verschlechtern. Hierdurch verlieren Patientinnen und Patienten zunehmend die Fähigkeit, grundlegende Aufgaben des täglichen Lebens zu bewältigen. Bei der leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) kommt es zu ersten objektiv messbaren kognitiven Leistungseinbußen, jedoch können Alltagsaktivitäten noch unabhängig durchgeführt werden. <u>Arzneimittel</u> Donanemab ist seit dem 24.09.2025 zugelassen für Erwachsene mit klinisch diagnostizierter MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ϵ4 (ApoE ϵ4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ4-Träger sind. Donanemab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1(IgG1)-Antikörper mit einer hohen Affinität für die modifizierte, N-terminal verkürzte Form des Beta-Amyloids (N3pE-Aβ). Donanemab bindet an N3pE-Aβ und unterstützt die Plaques-Entfernung durch Mikroglia-vermittelte Phagozytose. Hierdurch soll die	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neurodegeneration und die Progredienz kognitiver und funktioneller Defizite verlangsamt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S. I.6	<u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Der Zusatznutzen von Donanemab wird bewertet bei Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Donanemab <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Erwachsene mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE-ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE-ε4-Träger sind:</td></tr> <tr> <td>1</td><td>mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit</td><td>beobachtendes Abwarten^b</td></tr> <tr> <td>2</td><td>mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit</td><td>Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin^{b, c}</td></tr> </tbody> </table> a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (Ergotherapie, z. B. Hirnleistungstraining) sollten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. c. Die AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden. Für die Nutzenbewertung ist eine zulassungskonforme Anwendung der eingesetzten Wirkstoffe im Rahmen einer Studie zu beachten. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; MCI: leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment);	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE-ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE-ε4-Träger sind:			1	mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit	beobachtendes Abwarten ^b	2	mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit	Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin ^{b, c}	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. 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. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. <u>Patientenpopulation 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</u> Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse lässt sich 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
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a												
Erwachsene mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE-ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE-ε4-Träger sind:														
1	mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit	beobachtendes Abwarten ^b												
2	mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit	Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin ^{b, c}												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für den deutschen Versorgungskontext maßgeblich ist die S3-Leitlinie „Demenzen“(1). Bei Patienten mit MCI wird keine pharmakologische Therapie empfohlen, sondern kognitives Training sowie Modifikationen des Lebensstils und der Risikofaktoren. Von Acetylcholinesterase-Hemmern (AChEI) bei MCI rät die Leitlinie ab, da eine Metaanalyse unter Einschluss von neun konsistenten Studien keine Verbesserung der Kognition fand (1). Die in Deutschland verfügbaren AChEI Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin sind auch nicht zur Behandlung einer MCI zugelassen. Nach Einschätzung der AkdÄ wird ein Teil der Patienten, die mit einer MCI in einer Gedächtnisambulanz vorstellig werden, dennoch einer frühen Off-label-Medikation mit AChEI zugeführt. Bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (AD) empfiehlt die Leitlinie neben den oben genannten sowie psychosozialen Maßnahmen den Einsatz der AChEI Donepezil, Rivastigmin und Galantamin. Da bei leichter Demenz keine Wirksamkeit von Memantin nachgewiesen ist, wird bei dieser Patientengruppe vom Einsatz von Memantin abgeraten. Memantin hat auch keine Zulassung zur Behandlung einer leichten Demenz.	Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a bestimmt. <u>Patientenpopulation 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</u> In der Gesamtschau der Evidenzlage werden die AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b bestimmt.
	<u>Eingeschlossene Studien</u> Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt für die Bewertung des Zusatznutzens entsprechend der in Tabelle 1 dargestellten Fragestellungen die auch für die Zulassung maßgebliche Phase-III-Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 (im Dossier des pU AACI genannt) vor. <u>Studiendesign</u>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.7 f.	Die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) TRAILBLAZER-ALZ 2 vergleicht bei Probanden mit früher Alzheimer-Krankheit (MCI oder leichte Demenz) die vierwöchige Gabe von Donanemab (in einer Dosierung von 700 mg für die ersten drei Anwendungen gefolgt von 1400 mg) mit Placebo über einen Zeitraum von 76 Wochen. In der Studie konnte in beiden Studiengruppen (Donanemab oder Placebo) eine vorbestehende antidementive Therapie in stabiler Dosis fortgeführt werden. Die Vormedikation sollte möglichst stabil gehalten werden; bei medizinischer Notwendigkeit waren aber Therapieanpassungen bzw. – bei unbehandelten Patienten – eine Therapieinitiierung mit Antidementiva möglich. In der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 wurden insgesamt 1736 Patienten im Alter von 60 bis einschließlich 85 Jahren, unabhängig von ihrem ApoE-ε4-Status, eingeschlossen und zufällig Donanemab (N = 860) oder Placebo (N = 876) zugewiesen. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und Tau-Pathologie. Eine verblindete Umstellung auf Placebo erfolgte, wenn zu Woche 24 oder Woche 52 eine Entfernung der Amyloid-Plaques im PET-Scan festgestellt wurde. Primärer Endpunkt der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 war die Veränderung des integrated Alzheimer Disease Rating Scale (iADRS)-Scores von Baseline bis Woche 76 (2). <u>Einschlusskriterien</u> Einschlusskriterien waren eine allmähliche und fortschreitende Veränderung der Gedächtnisfunktion seit mindestens sechs Monaten, ein MMST (Mini-Mental-Status-Test)-Score von	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 454 ff., Tab. 4-198 IQWiG Dossier- bewertung	mindestens 20 bis maximal 28 Punkten beim Screening und die Erfüllung der Kriterien für die PET-Scans zur Amyloid- und zur Tau-Pathologie. Zwar musste im Prüfbogen angegeben werden, dass bei den Patienten eine Alzheimer-Krankheit vorliegt, weitere Einschlusskriterien hinsichtlich der Diagnose MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder der leichten AD bestanden aber nicht. Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren u. a. Patienten mit anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, anderen Demenzerkrankungen, psychiatrischen Erkrankungen sowie Patienten mit klinisch bedeutsamen Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomografie(MRT)-Untersuchung im Screening, vorbestehender amyloidbedingten Anomalien (Amyloid-related Imaging Abnormality, ARIA) in der Bildgebung und Kontraindikationen für einen PET-Scan oder eine MRT-Untersuchung. Patienten mit den Kontraindikationen „Einnahme von Antikoagulanzen“ oder „homozygoter ApoE ε4-Trägerstatus“ hat der pU für die Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 nicht ausgeschlossen. Der Anteil der Patienten mit jeglichen Kontraindikationen betrug in der im Dossier vorgelegten Gesamtpopulation in beiden Armen ca. 8 % (Dossier pU Modul 4A, S.134). <u>Dosierung</u> Der pU gibt an, dass den Dosierungsangaben in der Fachinformation die Studie AACQ/TRAILBLAZER-ALZ 6 (3) zugrunde liegt (Dossier pU Modul 4A, S. 123, Tabelle 4-21), die jedoch nicht im Dossier vom pU dargestellt wird. Die Behandlung mit Donanemab erfolgte in der vom pU vorgelegten Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 nicht nach der in der Fachinformation	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.19, Tab. 7 Dossier pU Modul 4A S. 454 ff., Tab. 4-198 IQWiG Dossier- bewertung S. I.26 IQWiG Dossier- bewertung S. I.23 f.	angegebenen Dosierung (4), also nicht entsprechend der in der zulassungsrelevanten Studie erfolgten Dosierung bzw. Titration. Zu Beginn der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 war eine Dosis von 1400 mg Donanemab pro Gabe vorgesehen. Mit einem Protokollamendment vom 14.12.2020 (10,5 Monate nach dem Einschluss der ersten Patienten) reduzierte sich die Dosierung für die ersten drei Gaben auf 700 mg gefolgt von 1400 mg Donanemab für die weitere Therapie (5). Hintergrund dieser Änderung war eine höhere Rate an schwerwiegenden ARIA-E(Ödeme)-Ereignissen im Vergleich zu der Phase-II-Studie (Dossier pU Modul 4A, S. 122, Tabelle 4-21). Insgesamt 43 Patienten haben 1400 mg Donanemab als initiale Dosis erhalten (IQWiG Dossierbewertung S. I.21). Zwar ist die Gesamtdosis nach dem Protokollamendment mit den Empfehlungen der Fachinformation identisch, aber die Initialdosis lag mit 700 mg Donanemab weiterhin deutlich höher als die Initialdosis von 350 mg gemäß Fachinformation und die dritte Dosis war mit 700 mg Donanemab niedriger als die in der Fachinformation angegebenen Dosierung mit 1050 mg (4). Darüber hinaus konnten die Prüfarzte die Therapie nach Studienprotokoll bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen nicht nur unterbrechen und abbrechen, sondern auch in reduzierten Dosierungen fortführen, die nicht den Vorgaben der Fachinformation entsprechen. <u>Begleittherapie</u> In beiden Armen war unabhängig von der Diagnose MCI oder leichte Demenz eine Begleitmedikation mit Antidementiva erlaubt, sofern die Dosierung seit mindestens 30 Tagen vor Randomisierung stabil geblieben ist.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 55 ff., S. 129 ff. Dossier pU Modul 4A S. 126 ff. IQWiG Dossier-	Wenn medizinisch angezeigt, konnten Dosisänderungen sowie eine Initiierung oder die Beendigung dieser medikamentösen Therapie erfolgen. Zwar werden Angaben zu Patienten mit einer Behandlung mit AChEI vorgelegt, es fehlen aber Angaben zu Dosierungen und zu den Zeitpunkten der Anpassungen der AChEI-Therapie. Die AkdÄ schließt sich dem IQWiG an, dass weitere Informationen notwendig wären, zur Prüfung einer indikationsgerechten Verwendung der AChEI-Therapie. Angaben zu einer nicht medikamentösen Therapie (wie Anteil und Art der Maßnahmen) legt der pU ebenfalls nicht ausreichend vor (IQWiG Dossierbewertung S. I.26 f.). Die in der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 bestehende Begleitmedikation mit AChEI bildet die Grundlage für die Bildung der Teilpopulationen, welche vom pU für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden. <u>Definition der Teilpopulationen für die Nutzenbewertung</u> In dem Dossier legt der pU Auswertungen zu drei Populationen vor; zwei Teilpopulationen für die in Tabelle 1 dargestellte Fragestellungen des G-BA, sowie ergänzend die Gesamtpopulation aus denen diese beiden Teilpopulationen gebildet wurden. Für die Bildung der Teilpopulationen zieht der pU zunächst die ursprüngliche Analysepopulation der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 heran und schließt hiervon die homozygoten ApoE-ε4-Träger (entsprechend der Zulassung) sowie Patienten mit einer Memantin-Therapie aus und bildet daraus die vorgelegte Gesamtpopulation mit N = 1122 Patienten (MITT-Population, im Folgenden als Gesamtpopulation 4A bezeichnet). Aus dieser Gesamtpopulation 4A bildet der pU für die G-BA-Fragestellungen 1 und 2 (s. Tabelle 1) zwei Teilpopulation (im	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung S. I.10 f. IQWiG Dossier- bewertung S. I.33 ff., Tab. 8 + 9 Dossier pU Modul 4A S. 137 ff. IQWiG Dossier- bewertung S. I.29 ff. IQWiG Dossier- bewertung S. I.36 ff., Tab. 10	Folgenden entsprechend der G-BA-Fragestellungen als Teilpopulation a1 und a2 bezeichnet). Der pU gibt an, dass für eine Abgrenzung der MCI von der leichten AD keine allgemein gültigen Kriterien existieren, was v. a. darin begründet läge, dass sich der Krankheitsprogress entlang eines Kontinuums bewege. Aus diesem Grund wählt der pU die Therapiesituation als Indikator für das Krankheitsstadium. Für die Fragestellung 1 des G-BA (Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit) bildet der pU aus der vorgelegten Gesamtpopulation 4A eine Teilpopulation durch Einschluss der Patienten ohne AChEI-Therapie (Teilpopulation a1). Für die Fragestellung 2 (Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) filtert er aus der Gesamtpopulation 4A die Patienten mit einer AChEI-Therapie und bildet daraus die Teilpopulation a2. Daraus ergibt sich für die Teilpopulation a1: Donanemab (N = 284) vs. Placebo (N = 270) und für die Teilpopulation a2: Donanemab + AchEI (N = 277) vs. Placebo + AchEI (N = 291). <u>Patientencharakteristika</u> Die Charakteristika der Patienten in den vom pU vorgelegten Teilpopulationen a1 und a2 sind zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patienten waren im Mittel 74 bzw. 73 Jahre alt, mehrheitlich weiblich und weißer Abstammung. Für eine Übersicht der Patientencharakteristika der für die vom pU vorgelegten Teilpopulation verweisen wir auf die Tabellen 8 und 9 der IQWiG Nutzenbewertung.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ schließt sich der IQWiG-Bewertung an, dass bei den erkrankungsbezogenen Patientencharakteristika in den vorgelegten Teilpopulationen eine fehlende Unterscheidbarkeit hinsichtlich der Krankheitsschwere anhand der Ausgangswerte in erkrankungsbezogenen Messinstrumenten festzustellen ist. Wie vom IQWiG erläutert, liegen z. B. beim CDR-SB (Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes) die Mittelwerte für beide Teilpopulationen in beiden Behandlungsarmen im Bereich der für eine MCI beschriebenen Werte (Teilpopulation 1: 3,4/3,4 vs. Teilpopulation 2: 4,2/4,0).	
	<u>Eignung der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 zur Nutzenbewertung</u> Aus Sicht der AkdÄ ist die Studiendauer von 76 Wochen (ca. 18 Monaten) akzeptabel, wenngleich eine längere Beobachtungsdauer wünschenswert gewesen wäre, da kognitive und funktionelle Beeinträchtigungen der frühen AD und der MCI langsam progredient sind. Für die vom G-BA in Tabelle 1 formulierten Fragestellung legt der pU eine Analyse von zwei Teilpopulationen vor. Der Indikator für die Bildung dieser Teilpopulationen a1 und a2 (Patienten mit MCI und Patienten mit leichter AD) war die bestehende Therapie zu Baseline mit der Begründung, dass es sich bei der Alzheimer-Erkrankung um ein Kontinuum handle und eine Differenzierung zwischen MCI und leichter AD problematisch sei. Die AkdÄ hält eine solche Differenzierung allerdings für möglich und aus therapeutischen Gründen für bedeutsam sowie der deutschen Versorgungsrealität entsprechend. Bei der MCI und der leichten AD handelt es sich um getrennte ICD-10-Diagnosen (F06.7 vs. F00.0/1) und nicht bloß um eine Schweregradunterscheidung	Im Dossier wurden Auswertungen zu zwei Teilpopulationen der Studie AACI vorgelegt. Diese wurden durch Exklusion von ApoE ε4-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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.33, Tab. 9	derselben Diagnose. Das entscheidende Differenzierungskriterium ist, ob die kognitiven Einbußen zu Einschränkungen der Alltagskompetenz führen. Dies lässt sich in der Regel durch eine gute Eigen- und Fremd-Anamnese beantworten. Zwar stimmt die AkdÄ dem pU zu, dass dies zu individuell unterschiedlichen Schwellenwerten führt, dies stellt aber weder das Differenzierungskriterium noch die Unterscheidbarkeit infrage, sondern entspricht einer individualisierten und an den Bedürfnissen der Betroffenen orientierten Diagnostik. Zudem geht die AkdÄ anders als der pU im deutschen Versorgungskontext von einem relevanten Anteil von MCI-Patienten aus, die entgegen der Leitlinienempfehlung off-label eine AChEI-Therapie erhalten. Auf der anderen Seite ist auch von einem relevanten Anteil von Patienten mit leichter AD auszugehen, die aufgrund des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, aufgrund von Nebenwirkungen oder weil sie es ablehnen keine Therapie mit AChEI erhalten (in der zulassungsrelevanten Studie CLARITY AD zu Lecanemab hatten ca. ein Drittel der Patienten mit leichter AD keine AChEI-Therapie, siehe IQWiG Dossierbewertung S. I.29). Die AkdÄ schließt sich zudem der IQWiG-Einschätzung an, dass potenziell auch Patienten mit moderater AD ohne Memantin-Einnahme in den Populationen enthalten sein könnten (IQWiG Dossierbewertung S. I.11). Die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika der beiden vorgelegten Teilpopulationen untermauern eine nicht sachgerechte Zuordnung von Patienten in die entsprechenden Teilpopulationen. Beispielsweise hatten in der Teilpopulation a2 (Patienten mit AChEI/ leichter AD) im Verum-Arm 10 % und im Placebo-Arm 15 %	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. Zusammenfassend eignet sich der MMST nicht zur Differenzierung zwischen leichter kognitiver Störung und leichter Demenz. Hinsichtlich des CDR-GS und CDR-SB bestehen 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. <u>Zur Datenlage für Patientengruppe a:</u> In der Gesamtschau werden die Daten auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Patientengruppe a gebildeten Studienteilpopulationen

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 134, Tab. 4-27	der Patienten einen MMST von 27–30 Punkten, der als normwertig gilt. Die Ableitung der Zuteilung zu den beiden Diagnosegruppen nach bestehender Medikation bzw. Therapie ersetzt keine ärztliche Diagnosestellung und wird von der AkdÄ als nicht valide bewertet. Die Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 wurde in acht Staaten auf vier Kontinenten durchgeführt, sodass in besonderer Weise von einer heterogenen Versorgung der Studienteilnehmer mit AChEI vor Studienbeginn auszugehen ist. Des Weiteren ist das Studiendesign der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 zur Prüfung der Überlegenheit von Donanemab gegenüber Placebo unter Standard-Begleitbehandlung (SoC) in Verum- und Placebogruppe konzipiert, nicht aber gegenüber den bisher bestehenden Therapiemöglichkeiten. Durch Bildung der für die G-BA-Fragestellungen vorgelegten Teilpopulationen ergibt sich, dass der pU die ZVT für Fragestellung 1 als „Placebo ohne AChEI zu Baseline“ umsetzt und für die Fragestellung 2 als „Placebo in Kombination mit einer Therapie mit AChEI zu Baseline“. Gleichzeitig war die Therapie mit AChEI aber auch Kriterium für den Einschluss in die Teilpopulation a2 (Patienten mit leichter AD). Daraus ergibt sich auch eine AChEI-Therapie in der Verum-Gruppe, also letztendlich der Vergleich Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI und nicht Donanemab vs. AChEI/ZVT. In der Gesamtpopulation 4A hatten etwa die Hälfte der Patienten sowohl im Donanemab-Arm (49,4 %) als auch im Placebo-Arm (51,9 %) eine AChEI-Therapie. Da eine Zuordnung zur zugrundeliegenden Erkrankungsschwere (MCI, leichte AD) nicht	vorliegend nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Patientengruppe a liegen somit keine geeigneten Daten vor. <u>Zur Datenlage für Patientengruppe b:</u> Trotz bestehender 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. 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	möglich ist, besteht hier die Möglichkeit des Einschlusses nicht adäquat behandelter Patienten. Befände sich ein relevanter Anteil nicht behandelter Patienten mit leichter AD im Placebo-Arm, wäre bei diesen Probanden die Überlegenheit des Prüfmedikaments potenziell artifiziell vergrößert, da die Placebo-Probanden unterbehandelt wären. Zur Überprüfung einer Überlegenheit gegenüber der ZVT wäre zunächst eine Differenzierung in die beiden Diagnosegruppen mit anschließender Initiierung der für die beiden Diagnosen unterschiedlichen ZVT in der Kontrollgruppe und ein Absetzen der vorherigen Therapie in den Verumgruppen notwendig gewesen. In der vom pU vorgelegten Studie werden die Vorgaben des G-BA zur ZVT, die Empfehlungen der S3-Leitlinie Demenzen und die Zulassungsindikation der AChEI nicht konsequent umgesetzt. Weiterhin limitieren die fehlende Informationen über die medikamentösen und nicht medikamentösen Therapien die Überprüfung der indikationsgerechten Anwendung der angewandten Therapien und ein von der Fachinformation abweichendes Dosierungs- bzw. Titrationsschema erschwert die Übertragbarkeit auf den zugelassenen Versorgungsbereich.	
	<u>Endpunkte Studie TRAILBLAZER-ALZ 2</u> Wirksamkeit Primärer Endpunkt der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 war die Änderung des iADRS-Scores nach 76 Wochen. Der iADRS- Score setzt sich aus den beiden Instrumenten ADAS-Cog13 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale)	Für <u>Patientengruppe a</u> liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Donanemab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Für die <u>Patientengruppe b</u> stehen Auswertungen auf Basis von zwei Studienteilpopulationen zur Verfügung, die durch die

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 84 ff. Dossier pU Modul 4A S. 454 Dossier pU Modul 4A S. 85	und ADCS-iADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-instrumental Activities of Daily Living) zusammen. Daraus ergibt sich für den iARDS-Score eine Spannweite von 0–144 Punkten, wobei ein niedrigerer Wert eine größere Beeinträchtigung anzeigt. Der iARDS-Score wurde vom pU als primärer Endpunkt für klinische Studien mit Donanemab selbst entwickelt (Dossier pU Modul 4A S. 423) und in diesem Rahmen erstmals verwendet. In einem Protokollamendment vom Februar 2021 wurde der initiale primäre Endpunkt der Studie vom CDR-SB zum iARDS geändert (5). Die Literatur zur Reliabilität und Konvergenzvalidität ist überwiegend vom pU publiziert worden (siehe Quellenangaben zum iARDS-Score im Dossier Modul 4A S. 85). Als minimal clinically important difference (MCID) wurden Änderungen des iARDS-Scores von fünf Punkten bei MCI und von neun Punkten bei milder Demenz beschrieben (6). Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU neben dem iARDS-Score weitere Demenz-Skalen heran (sekundäre Endpunkte der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2) und operationalisiert wie folgt: • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten ($\geq 15\%$) und • vollständiger Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten zu Woche 76 Die dauerhafte Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten war definiert als mindestens 15-prozentige Reduktion ohne nachfolgende Verbesserung. Bezogen auf die Skalenspannweite des iARDS entspräche dies einem Punktwert von $\geq 21,60$ Punkten.	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. <u>zum Messinstrument Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iARDS)</u> Der iARDS 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. Das <u>ADCS-iADL</u> 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 34 ff. Tab. 4-3	Der primäre Endpunkt der TRAILBLAZER-ALZ 2 (Änderung des iADRS-Scores nach 76 Wochen) ist in dem Dossier des pU nicht schlüssig dargestellt (unter anderem fehlen Angaben zu Streuwerten und Signifikanzberechnung). Vielmehr werden sekundäre Endpunkte präsentiert. In Bezug auf den operationalisierten Endpunkt des iADRS-Scores im vorgelegten Dossier zeigte sich in der Ereigniszeitanalyse (Risiko für eine dauerhafte Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS $\geq 15\%$) kein signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation 4A, noch in den beiden Teilpopulationen zwischen Donanemab und Placebo. Einen vollständigen Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS zu Woche 76 wiesen sowohl in der vorgelegten Gesamtpopulation 4A als auch in beiden Teilpopulationen ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten im Donanemab-Arm als im Placebo-Arm auf: Gesamtpopulation 4A: • 22,5 % vs. 13,0 %; relatives Risiko (RR) 1,82 (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,37–2,42); $p = < 0,001$ Teilpopulation a1: • 24,1 % vs. 15,3 %; RR 1,67 (1,14–2,46); $p = 0,009$ Teilpopulation a2: • 20,8 % vs. 10,8 %; RR 2,00 (1,30–3,07); $p = 0,002$ Auch in weiteren Messinstrumenten zeigten sich zum Teil signifikante Ergebnisse zugunsten von Donanemab gegenüber Placebo. (Auf weitere Ergebnisdarstellungen wird verzichtet 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 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 311 ff., Tab. 4-128	Hinblick auf die oben erläuterten Einschränkungen.) Allerdings bleibt unklar, wie diese Effekte ausgefallen wären bei adäquater Auswahl der Patienten mit gesicherter Diagnose einer MCI und leichter AD sowie beim Vergleich von Donanemab gegenüber der Standardtherapie/ZVT. Betrachtet man zudem die Studiendauer von 18 Monaten, bleiben die Langzeiteffekte für eine Aussage über andauernde klinische Effekte abzuwarten. Diese müssten dann auch gegenüber der aktuellen Standardtherapie gezeigt werden. Unerwünschte Ereignisse (UE) Die Daten zu UE sind ebenfalls unter dem Vorbehalt der erläuterten Einschränkungen zu betrachten. Die Auswertungen erfolgten mit dem Analyseset mSAF (statt MITT). Schwerwiegende UE (SUE) waren in der vorgelegten Gesamtpopulation unter Donanemab numerisch häufiger (17,5 % vs. 13,6 %) und unterschieden sich in den Teilpopulationen nicht wesentlich von der Gesamtpopulation. In der Gesamtpopulation brachen signifikant mehr Patienten die Behandlung aufgrund eines UE in der Donanemab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ab (12,3 vs. 3,0 %). Typische UE der Donanemab-Therapie sind ARIA. Diese können in Form von Ödemen oder Flüssigkeitsansammlungen im Bereich der Sulci (ARIA-E; edema) oder in Form von Hämosiderinablagerungen, Mikroblutungen und superfizieller Siderose (ARIA-H; haemorrhage) auftreten. ARIA verlaufen zumeist asymptomatisch, können jedoch mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sehstörungen, Übelkeit und Gangstörungen assoziiert sein und in seltenen Fällen auch schwerwiegend und lebensbedrohlich verlaufen.	Für Patientengruppe a liegen keine geeigneten Daten vor. Für Patientengruppe b zeigen sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A S. 329 ff., Tab. 4-137 Dossier pU Modul 4A S. 122 Dossier pU Modul 4A S. 329 ff., Tab. 4-137 Dossier pU Modul 4A S. 319 ff., Tab. 4-133	Etwa ein Drittel der Patienten der vorgelegten Gesamtpopulation unter Donanemab hatten mindestens ein ARIA-Ereignis (ARIA-H +ARIA-E). Sie traten signifikant häufiger auf als in der Placebogruppe (33,2 % vs. 13,2 %, Dossier pU Modul 4A S. 329). 1,4 % der ARIA-E und 0,2 % der ARIA-H-Ereignisse waren schwerwiegend, im Placebo-Arm traten keine schwerwiegenden ARIA auf (0 %). Acht der neun Patienten mit schwerwiegenden ARIA hatten ARIA-E-Ereignisse. Auf ein erhöhtes Auftreten von ARIA-E-Ereignissen wurde während der laufenden Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 mit einer Dosisreduktion entsprechend des Protokollamendment vom 14.02.2020 reagiert (s. o.). Insgesamt kam es in der vorgelegten Gesamtpopulation im Donanemab-Arm bei 19,8 % zu ARIA-E vs. 1,4 % im Placebo-Arm. ARIA-H traten im Donanemab-Arm bei 28,3 % vs. 12,3 % im Placebo-Arm auf. Für weitere UE werden u. a. Auswertungen nach verschiedenen PT (Preferred Term, MedDRA) und SOC (System Organ Class, MedDRA) vorgelegt. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (PT) betrafen im Donanemab-Arm der vorgelegten Gesamtpopulation 7,7 % vs. 0,4 % im Placebo-Arm. Für den übergeordneten SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (jegliche Schwere)“ gab es ebenfalls signifikant mehr Fälle unter Donanemab als unter Placebo (32,8 % vs. 22,5 %).	
	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vorgelegten Daten des pU auf Grundlage der TRAILBLAZER-ALZ-2-Studie sind nicht geeignet für eine Bewertung eines möglichen Zusatznutzen von Donanemab gegenüber der ZVT. Die Einschlusskriterien und Patientenzuordnung anhand der bestehenden Arzneimitteltherapie stellen die klinische Diagnose der Alzheimer-Krankheit und die Einordnung des Schweregrads nicht ausreichend sicher, so dass potenziell auch Patienten außerhalb des Anwendungsgebiets eingeschlossen wurden und Patienten nicht entsprechend des tatsächlichen Krankheitsstadiums kategorisiert wurden. Die Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 war nicht für die G-BA-Fragestellung und den Vergleich von Donanemab gegenüber einer Vergleichstherapie konzipiert, die nachträgliche Bildung der vorgelegten Teilpopulationen – unabhängig von ihrer Validität – ändern den Umstand eines fehlenden Vergleichs von Donanemab zur ZVT nicht. Für die Darstellung einer Überlegenheit von Donanemab gegenüber einer Vergleichstherapie wäre ein entsprechendes Studiendesign notwendig gewesen. Pathophysiologisch kann zudem argumentiert werden, dass die Studiendauer von TRAILBLAZER-ALZ 2 nicht ausreichend ist, um die Wirksamkeit einer krankheitsmodifizierenden Intervention endgültig abzuschätzen. In Anbetracht der langsamen Progredienz der leichten AD und der MCI ist eine länger Beobachtungsdauer zur Bewertung der klinischen Relevanz zu fordern. Dem unsicheren Nutzen von Donanemab stehen schwerwiegende Nebenwirkungen gegenüber, insbesondere das gehäufte Auftreten	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: 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 ε4-Träger oder ApoE ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde, nicht belegt. Patientengruppe b: Es werden Daten auf Basis von zwei Studienteilpopulationen 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. In den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität liegen 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von schwerwiegenden ARIA. Diese sind klinisch relevant und unterstreichen die Notwendigkeit der Sicherheits- und Kontrollvorgaben gemäß Zulassung. Die AkdÄ weist zudem auf den beachtlichen medizinischen und finanziellen Aufwand zur Identifikation geeigneter Patienten sowie zur Therapieüberwachung nach Initiierung hin. Hinzukommen zeitliche und soziale Belastungen der Patienten durch eine Donanemab-Therapie: Die Realisierung der Termine in spezialisierten Zentren zur Durchführung und Überwachung der Infusionstherapie sowie der MRT-Kontrollen (7) kann je nach Wohnort zeitaufwändige Anfahrten implizieren und die Lebensqualität der überwiegend multimorbiden Patienten sowie ihrer Angehörigen relevant beeinflussen. Zusammenfassend sind nach Einschätzung der AkdÄ die vorgelegten Daten nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Donanemab gegenüber beobachtendem Abwarten bei der MCI bzw. gegenüber AChEI bei der leichten AD. Die Therapie mit gegen Amyloid gerichteten Antikörpern kann aus Sicht der AkdÄ prinzipiell einen potenziell kausalen Therapieansatz darstellen. Wenn Studien mit einem passenden Design sowie mit einer längeren Beobachtungsdauer vorliegen, ist aus Sicht der AkdÄ eine erneute Nutzenbewertung zu befürworten.	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.
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Donanemab bei Erwachsenen mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie bei ApoE-ε4-Nichtträgern oder heterozygoten	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ApoE-ε4-Träger für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten vorgelegt hat, und ein Zusatznutzen damit nicht belegt ist.	

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S3-Leitlinie: Demenzen. Version 5.2, Stand: 17. Juli; 2025.
2. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J et al. Donanemab in early symptomatic alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. JAMA 2023; 330(6):512–27. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
3. Wang H, Nery ESM, Ardayfio P, Khanna R, Svaldi DO, Shcherbinin S et al. The effect of modified donanemab titration on amyloid-related imaging abnormalities with edema/effusions and amyloid reduction: 18-month results from TRAILBLAZER-ALZ 6. J Prev Alzheimers Dis 2025; 12(8):100266. doi: 10.1016/j.tjpad.2025.100266.
4. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation "Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Januar; 2026.
5. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J et al. Donanemab in early symptomatic alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial (Supplement). JAMA 2023; 330(6):512–27. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
6. Wessels AM, Rentz DM, Case M, Lauzon S, Sims JR. Integrated alzheimer's disease rating scale: clinically meaningful change estimates. Alzheimers Dement (N Y) 2022; 8(1):e12312. doi: 10.1002/trc2.12312.
7. Lilly Deutschland GmbH. Schulungsmaterial Kisunla - Donanemab: Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe; 2026.

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

Datum	23.02.2026
Stellungnahme zu	Donanemab
Stellungnahme von	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG sieht laut seinem Bericht über „Donanemab“, ein Medikament zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung im Frühstadium (nachgewiesen durch Amyloid-Pathologie), keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Diese Bewertung ist für das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), in dieser Stellungnahme vertreten durch den Direktor der Klinischen Forschung des DZNE, Professor Dr. med. Gabor Petzold, nicht nachvollziehbar. Einleitung Mit Donanemab steht nach Lecanemab ein weiterer gegen Amyloid gerichteter Antikörper zur Verfügung, der kausal in den Krankheitsprozess der Alzheimer-Erkrankung eingreift und inzwischen in der EU sowie weiteren Ländern zugelassen ist. Die Zulassung für Patientinnen und Patienten mit früher symptomatischer Erkrankung basiert maßgeblich auf der Phase-3-Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 mit 1.736 Personen mit biomarkerbestätigter Amyloid- und Tau-Pathologie. In der über 18 Monate durchgeführten internationalen Studie führte Donanemab im primären Endpunkt (iADRS) zu einer signifikanten Verlangsamung der klinischen Progression um 22,3 %. Im CDR-SB, der in vergleichbaren Studien als primärer Endpunkt diente, betrug die Verzögerung 28,9 %. Auch weitere klinische Endpunkte zeigten signifikante Vorteile gegenüber Placebo. Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung derselben Studie dennoch zu dem Schluss, ein Zusatznutzen sei nicht belegt, da die	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daten im deutschen Versorgungskontext nicht angemessen verwertbar seien. Kritisiert wird, dass die Studienpopulation sowohl Personen mit MCI als auch mit leichter Alzheimer-Demenz umfasste. Laut S3-Leitlinie ist für MCI keine medikamentöse zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) vorgesehen, während bei leichter Demenz Acetylcholinesterase-Hemmer empfohlen werden. Daher fordert das IQWiG eine getrennte Betrachtung dieser diagnostischen Gruppen sowie eine weitere Differenzierung nach Begleittherapie. Das Studiendesign adressierte jedoch bewusst das klinische Kontinuum der frühen, biomarkerbestätigten Alzheimer-Erkrankung ohne formale Trennung in MCI und leichte Demenz, sodass eine entsprechende Subklassifikation initial auch nicht erfolgte. Der Hersteller nahm behelfsweise eine nachträgliche Aufteilung anhand einer bestehenden AchE-I-Therapie vor, da diese typischerweise bei leichter Demenz, nicht jedoch bei MCI eingesetzt wird. Das IQWiG folgte dieser Argumentation nicht und verzichtete auf eine entsprechende Subgruppenanalyse, auch mit Verweis auf weitgehend vergleichbare demografische und klinische Merkmale der gebildeten Gruppen. Allein auf Grundlage dieser Auslegung der Studiendaten kommt das IQWiG schließlich zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Donanemab nicht als belegt anzusehen sei. Wissenschaftliche Evidenz eines Krankheitskontinuums und Problematik der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nach Auffassung des DZNE ist es für die Nutzenbewertung nicht angemessen, die Studiendaten in Untergruppen zu gliedern – dies wird	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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der wissenschaftlichen Sichtweise auf die Alzheimer-Erkrankung nicht gerecht. In der Wissenschaft besteht weitgehende Einigkeit darüber, dass sich die Alzheimer-Krankheit klinisch schrittweise und kontinuierlich entwickelt – beginnend in einer asymptomatischen Phase, über das Stadium der mild cognitive impairment (MCI) bis hin zur leichten sowie im weiteren Verlauf mittelgradigen und schweren Demenz. Die S3-Leitlinie Demenzen legt sich klar fest, dass bereits im MCI-Stadium bei entsprechendem <u>biomarkerbasiertem</u> Nachweis einer Alzheimer-Pathologie die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit gestellt werden kann. MCI und leichte Alzheimer-Demenz werden dabei zusammenfassend als frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit definiert [2]. Für eben genau diese Krankheitsphase ist Donanemab in der Europäischen Union zugelassen. Der Zulassungstext macht also eben genau keine Unterscheidung zwischen biomarkerpositivem MCI und leichter Demenz, die das IQWiG dann post-hoc vornimmt. Diese vom IQWiG herangezogene Unterscheidung zwischen MCI und Demenz vom Alzheimer-Typ entstammt aber einer historischen, rein klinisch-syndromalen Klassifikation, die ohne Kenntnis der zugrunde liegenden Ätiologie entwickelt wurde. Diese Konzepte entstanden zu einer Zeit, in der krankheitsspezifische Biomarker noch nicht verfügbar waren. Entsprechend basierten auch die damaligen Zulassungsstudien zu Acetylcholinesterase-Hemmern (AChE-I) bei leichter Demenz vom Alzheimer-Typ ausschließlich auf klinischen Kriterien und nicht auf einem biomarkerbestätigten Nachweis der Alzheimer-Pathologie. Spätere Biomarkeruntersuchungen haben jedoch gezeigt, dass 10–30 % der Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz vom Alzheimer-Typ keine zugrunde liegende Alzheimer-	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. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. <u>Patientenpopulation 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</u> Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse lässt sich 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pathologie aufweisen. Beim klinischen Syndrom des MCI liegt dieser Anteil sogar bei etwa 50 %. Demgegenüber war in der TRAILBLAZER-ALZ-2-Studie bei sämtlichen eingeschlossenen Personen eine Alzheimer-Pathologie durch Biomarker <u>gesichert</u>. Die vom IQWiG geforderte nachträgliche Aufteilung der Studienpopulation in MCI und Demenz mit Verweis auf eine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist daher wissenschaftlich nicht haltbar, da sich die herangezogene ZVT auf andere Patientengruppen bezieht – nämlich auf klinisch definierte MCI- oder Demenz-Patienten ohne obligaten Biomarkernachweis. Tatsächlich handelt es sich bei der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit im Sinne eines biomarkerbestätigten Krankheitskontinuums um eine Population, für die nun einmal <u>keine etablierte medikamentöse ZVT</u> existiert. Unabhängig davon stellt sich die grundsätzliche Frage, ob AchE-I überhaupt als geeignete ZVT betrachtet werden können. Diese Substanzen entfalten eine rein symptomatische Wirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit, ohne Einfluss auf die zugrunde liegende Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit. Zudem ist ihre Wirkung nicht krankheitsspezifisch, was sich auch darin widerspiegelt, dass die S3-Leitlinie Demenzen ihren Einsatz unter anderem bei der Demenz bei Parkinson-Krankheit, bei der Lewy-Körper-Demenz sowie bei vaskulärer Demenz empfiehlt [2]. Insofern handelt es sich nicht um eine therapeutische Alternative zu einem kausal wirksamen Antikörper wie Donanemab, sondern vielmehr um eine potenziell sinnvolle Ergänzung im Sinne einer Kombinationstherapie. Die Versorgungsrealität in Deutschland	nicht-medikamentöse Maßnahmen wird Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a bestimmt. <u>Patientenpopulation 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</u> In der Gesamtschau der Evidenzlage werden die AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b bestimmt.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ein weiterer Gesichtspunkt betrifft die reelle Implementierung der ZVT im Versorgungsalltag. Die Empfehlung der S3-Leitlinie zum Einsatz von Acetylcholinesterase-Hemmern (AChE-I) bei leichter Alzheimer-Demenz wird tatsächlich in der Praxis eher nicht umgesetzt. So zeigten Analysen u.a. des DZNE anhand von Abrechnungsdaten aus haus- und fachärztlichen Praxen, dass lediglich 49 % der in Hausarztpraxen und 65 % der in Facharztpraxen betreuten Personen mit kodierter Alzheimer-Demenz überhaupt eine Verordnung von Antidementiva erhielten [3]. Vor diesem Hintergrund bildet der vom IQWiG verfolgte Ansatz, ausschließlich jene Patientinnen und Patienten mit leichter Demenz zu berücksichtigen, die tatsächlich mit AChE-I behandelt werden, die Versorgungsrealität in Deutschland nicht ab. Wenn überhaupt zeigt die deutsche Versorgungsrealität das Bild, was in der Gesamtpopulation in der TRAILBLAZER-ALZ-2-Studie gut abgebildet ist: ein Teil der Betroffenen erhält eine AChE-I-Therapie, ein anderer Teil nicht. Zusammenfassende Beurteilung Donanemab weist in der <u>zugelassenen Indikation</u> der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit gegenüber Placebo eine klinisch relevante Überlegenheit auf. Eine nachträgliche Aufspaltung der Gesamtpopulation in MCI und leichte Demenz ist vor dem Hintergrund des krankheitstypischen Kontinuums nach internationalen wissenschaftlichen Kriterien nicht angemessen. Ebenso ist eine Differenzierung in Patientinnen und Patienten mit oder ohne Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmern (AChE-I) als angenommene ZVT nicht sachgerecht. Erstens bezieht sich die Leitlinienempfehlung auf eine andere Patientengruppe als die für	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Donanemab zugelassene Population. Zweitens sind Wirkprinzip und therapeutisches Konzept von Donanemab und AchE-I komplementär und nicht konkurrierend zu verstehen. Drittens erhalten in der Versorgungsrealität erhebliche Anteile der Betroffenen keine AchE-I-Therapie, sodass diese angenommene ZVT und der durch das IQWiG angestrebte Vergleich die reelle deutsche Versorgungssituation nicht repräsentieren. Nach Auffassung des DZNE sollte für die Nutzenbewertung der vollständige Datensatz der TRAILBLAZER-ALZ-2-Studie herangezogen werden, ohne eine wissenschaftlich nicht fundierte Untergliederung vorzunehmen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

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

Literaturverzeichnis

1. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, Wessels AM, Shcherbinin S, Wang H, Monkul Nery ES, Collins EC, Solomon P, Salloway S, Apostolova LG, Hansson O, Ritchie C, Brooks DA, Mintun M, Skovronsky DM; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. (2023). Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(6), 512-527. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
2. DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.) S3-Leitlinie Demenzen, Living Guideline, Version 5.2, 28.02.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>
3. Bohlken, J., Kostev, K., & Michalowsky, B. (2024). Alzheimer-Demenz und Antidementiva-Verordnungen 2010–2021 in 357 Hausarzt- und 71 Facharztpraxen [Alzheimer's Dementia and Anti-Dementia Medication Prescriptions 2010–2021 in 357 GP Practices and 71 Specialist Practices]. *Psychiatr Prax*, 52(01), 44-47. <https://doi.org/10.1055/a-2370-1933>

5.14 Stellungnahme vom vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.02.2026
Stellungnahme zu	Donanemab (Kisunla)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch, Tobias Herden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Februar 2026 eine Nutzenbewertung zu Donanemab (Kisunla) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht. Donanemab ist unter anderem indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE-ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE-ε4-Träger sind. Der G-BA unterteilt in Erwachsene A) mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit, sowie B) mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für A) beobachtendes Abwarten sowie B) Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin fest. Für beide Patientengruppen sieht der G-BA den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Die vorgelegte Studie wird vom IQWiG nicht herangezogen, da die vom Hersteller gebildeten Teilpopulationen nicht sachgerecht seien. Der Hersteller leitet für beide Patientengruppen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab und führt dies auf Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zurück, die aus der vorgelegten randomisierten kontrollierten Studie hervorgehen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

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

Datum	23.02.2026
Stellungnahme zu	Donanemab
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Der Anti-Amyloid-Antikörper Donanemab ist nach Lecanemab das zweite kausal wirkende Medikament gegen die Alzheimer-Krankheit. Donanemab ist in der EU, Großbritannien, USA, Kanada, Israel, Japan, China, Indien, Australien und weiteren Ländern der Welt zugelassen. Die Entscheidung für ein positives Wirksamkeits-Risiko-Verhältnis für die Behandlung der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit der jeweiligen Zulassungsbehörden basiert im Wesentlichen auf der im Jahr 2023 publizierten Phase-3-Studie „TRAILBLAZER-ALZ 2“, bei der 1.736 Patienten mit einer durch Amyloid- und Tau-Pathologie-Nachweis bestätigten frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit mit Donanemab oder mit Placebo über einen Zeitraum von 18 Monaten behandelt wurden [1]. Die Studie wurde in insgesamt acht Ländern in Nordamerika, Europa, Australien und Asien durchgeführt. Sie zeigte in dem primären klinischen Endpunkt (Integrated Alzheimer Disease Rating Scale, iADRS) eine signifikante Verzögerung des Fortschreitens der Symptomatik um ca. 22.3 % und in dem sekundären Endpunkt, der Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes (CDR-SB), die in vergleichbaren Studien, z. B. zu Lecanemab, als primärer Endpunkt dient, um 28.9 %. In allen anderen klinischen Endpunkten zeigten sich ebenfalls hoch signifikante Effekte zugunsten von Donanemab. Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung basierend auf der gleichen Studie nun zu dem Schluss, dass kein Zusatznutzen von Donanemab belegt sei, da die Daten im Kontext des deutschen Gesundheitssystems nicht verwertbar seien. Das IQWiG begründet	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
diese Auffassung damit, dass es sich bei der behandelten Patientengruppe um eine gemischte Stichprobe aus Personen mit einer leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) oder einer leichten Demenz bei Alzheimer-Krankheit handelt. Für die erst genannte Gruppe gäbe es entsprechend der S3-Leitlinie Demenzen keine empfohlene Medikation i. S. einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). Für die zweite Gruppe der leichten Demenz bei Alzheimer-Krankheit bestünde nach der S3-Leitlinie Demenzen eine medikamentöse ZVT i. S. von Acetylcholinesterasehemmern (AChE-I) [2]. Hieraus leitet das IQWiG ab, dass eine Aufteilung in diese beiden Patientengruppen und im zweiten Schritt in die jeweiligen Untergruppen mit und ohne entsprechende Behandlung erfolgen muss. Da entsprechend der Konzeption der Studie Patienten mit einer frühen Alzheimer-Krankheit – nachgewiesen durch entsprechende Biomarker – im klinische Kontinuum von MCI und leichter Demenz eingeschlossen wurden, lag zur Baseline keine diagnostische Unterteilung nach MCI und leichter Demenz vor. Der Hersteller hat hilfsweise im Nachgang die Gesamtgruppe in eine Gruppe mit AChE-I-Behandlung und eine Gruppe ohne diese Behandlung eingeteilt mit der Begründung, dass Patienten mit einer leichten Demenz eine entsprechende Medikation erhalten während Patienten mit einer leichten kognitiven Störung diese Medikation nicht erhalten. Das IQWiG ist dieser Argumentation nicht gefolgt und hat daher keine Subanalyse nach der von dem Hersteller vorgeschlagenen Einteilung vorgenommen, auch weil sich die beiden Gruppe in Demographie und Krankheitsschwere kaum unterscheiden. Einzig basierend auf dieser Interpretation der Daten sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientengruppen und zweckmäßige Vergleichstherapie Es besteht wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Symptomentwicklung der Alzheimer-Krankheit langsam und kontinuierlich von einem asymptomatischen Stadium über MCI zur leichten und im Folgenden mittelschweren und schweren Demenz stattfindet. Nach S3-Leitlinie Demenzen kann ab dem Stadium des MCI bei Biomarker-basiertem Nachweis der Alzheimer-Pathologie die Alzheimer-Krankheit diagnostiziert werden (Empfehlung 16). MCI und die leichte Demenz bei Alzheimer-Krankheit werden als frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit bezeichnet [2]. Hierfür ist Donanemab in der EU zugelassen. Die Einteilung in MCI und Demenz von Alzheimer-Typ, auf die sich das IQWiG bezieht, ist historisch und basiert auf einer klinisch-syndromalen Klassifikation ohne Kenntnisse der zugrunde liegenden Ätiologie. Beide Konzepte wurden zu einer Zeit entwickelt, zu der noch keine Biomarker für die ätiologische Diagnostik i. S. der Alzheimer-Krankheit verfügbar waren. Auch die klinischen Studien, die damals durchgeführt wurden und zur Zulassung der AChE-I bei der leichten Demenz vom Alzheimer-Typ geführt haben, wurden alle ohne einen Ätiologie-Nachweis der Alzheimer-Krankheit durch Biomarker durchgeführt. Aus später durchgeführten Biomarker-Studien ist bekannt, dass 10–30 % der Patienten, die die klinischen Kriterien einer leichten Demenz vom Alzheimer-Typ erfüllen, keine Alzheimer-Pathologie und damit keine Alzheimer-Krankheit haben. Die Rate von Patienten mit dem klinischen Syndrom eines MCI haben zu ca. 50 % keine Alzheimer-Pathologie. In der TRAILBLAZER-ALZ 2 Studie hingegen, hatten alle Teilnehmer eine nachgewiesene Alzheimer-Krankheit. Die Forderung des IQWiG nach der Aufteilung der Studienpopulation in Demenz und MCI mit der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen je nach Stadium der Alzheimer-Krankheit. Auch gemäß Zulassung stehen unterschiedliche Therapieoptionen für unterschiedliche Krankheitsstadien zur Verfügung: Symptomatische Antidementiva sind nicht zur Behandlung der leichten kognitiven Störung zugelassen, wohingegen eine Zulassung für AChEI zur Behandlung der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz besteht. Im 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. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. <u>Patientenpopulation 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</u>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Begründung der ZVT ist daher inadäquat, da sich die ZVT auf andere Patientengruppen als in der Studie bezieht (MCI und leichte Demenz vom Alzheimer-Typ ohne Biomarker-Nachweis). Tatsächlich handelt es sich bei der Gruppe von Patienten mit der frühen symptomatische Alzheimer-Krankheit somit um eine Patientengruppe, für die es keine medikamentöse ZVT gibt. Grundsätzlich muss die Frage gestellt werden, ob AchE-I überhaupt als ZVT angesehen werden können. AchE-I wirken symptomatisch auf die Kognition ohne Effekt auf die Pathologie der Alzheimer-Krankheit. Sie sind in Ihrer Wirkung auch nicht spezifisch für die Alzheimer-Krankheit, was sich in der S3-Leitlinie Demenzen u. a. durch Empfehlungen von AchE-I auch bei der Demenz bei Parkinson-Krankheit, bei der Lewy-Körper-Krankheit und bei der vaskulären Demenz zeigt [2]. Es handelt sich insgesamt nicht um eine Behandlung, die als Alternative zu Donanemab i. S. einer ZVT anzusehen ist. Es handelt sich vielmehr um eine Behandlung, die in Kombination mit Donanemab sinnvoll ist. Die Definition der AchE-I als ZVT bei der Bewertung von Donanemab wäre mit dem Fall vergleichbar, bei dem man bei einem schmerzhaften bakteriellen Infekt ein neues Antibiotikum mit einer Schmerzmedikation als ZVT vergleichen würde. Eindeutig ist, dass eine symptomatische Schmerztherapie keine ZVT für eine kausale Antibiotikatherapie sein kann, wohl aber u. U. eine sinnvolle Kombinationstherapie mit einem Antibiotikum darstellt. Ähnlich verhält es sich mit den symptomatisch wirkenden AchE-I im Zusammenhang mit dem kausal wirkenden Donanemab bei der Behandlung der leichten Demenz bei Alzheimer-Krankheit.	Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse lässt sich 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 Patientengruppe a bestimmt. <u>Patientenpopulation 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</u> In der Gesamtschau der Evidenzlage werden die AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b bestimmt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Versorgungssituation Ein weiterer Aspekt ist die Umsetzung der ZVT in der Versorgungspraxis. Die S3-Leitlinien-Empfehlung zur Behandlung von AchE-I bei leichter Alzheimer-Demenz findet nur in Teilen statt. Bohlken et al. berichteten auf Basis von Abrechnungsdaten von einer Million Patienten aus insgesamt 357 Hausarztpraxen und 71 Facharztpraxen, dass von den Patienten mit einer kodierten Diagnose einer Alzheimer-Demenz 49 % in den Hausarztpraxen und 65 % in der Facharztpraxen Antidementiva-Verordnungen erhielten [3]. Gründe für eine nicht eingesetzte Therapie sind u. a. Kontraindikationen, Unverträglichkeit und Patientenpräferenz. Der Ansatz des IQWiG nur die Patienten mit leichter Demenz betrachten zu wollen, die eine Behandlung mit AchE-I erhalten, spiegelt also gerade nicht die Versorgungsrealität in Deutschland wider. Tatsächlich ist die Versorgungsrealität in Deutschland bei der leichten Alzheimer-Demenz eine gemischte Gruppe aus Patienten, die eine AchE-I Behandlung erhalten und anderen, die diese Therapie nicht erhalten, entsprechend der Gesamtgruppe der Patienten mit leichter Demenz in der „TRAILBAZER -ALZ 2“-Studie. Schlussfolgerung Donanemab zeigt im Vergleich zu Placebo in der indizierten Population der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit eine klinisch bedeutsame Überlegenheit gegenüber Placebo. Eine Einteilung der Gesamtstichprobe in Personen mit MCI und leichter Demenz ist i. S. des Kontinuums der Erkrankung nicht sachgerecht. Eine Aufteilung in Patienten mit und ohne AchE-I als angenommene ZVT ist nicht sachgerecht, weil 1. die Population, auf die sich die S3-Leitlinien-Empfehlungen beziehen, nicht der indizierten Population von	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Patientengruppenaufteilung und differenziellen zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Donanemab entspricht, 2. die Wirkmechanismen und damit die Anwendung in der Praxis von Donanemab und AchE-I komplementär und nicht alternativ sind und 3. in der Versorgungsrealität wesentliche Anteile der Patienten diese Medikation nicht erhalten und damit die angenommene ZVT nicht die Versorgung abbildet. Nach Überzeugung der DGPPN gibt es keine ZVT für Donanemab in der EU-Indikation. Der gesamte Datensatz der TRAILBLAZER-ALZ 2 Studie sollte ohne Unterteilung in Subgruppen der Nutzenbewertung zugrunde gelegt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.*

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

Literaturverzeichnis

1. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, Wessels AM, Shcherbinin S, Wang H, Monkul Nery ES, Collins EC, Solomon P, Salloway S, Apostolova LG, Hansson O, Ritchie C, Brooks DA, Mintun M, Skovronsky DM; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. (2023). Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(6), 512-527. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
2. DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.) S3-Leitlinie Demenzen, Living Guideline, Version 5.2, 28.02.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>
3. Bohlken, J., Kostev, K., & Michalowsky, B. (2024). Alzheimer-Demenz und Antidementiva-Verordnungen 2010–2021 in 357 Hausarzt- und 71 Facharztpraxen [Alzheimer's Dementia and Anti-Dementia Medication Prescriptions 2010–2021 in 357 GP Practices and 71 Specialist Practices]. *Psychiatr Prax*, 52(01), 44-47. <https://doi.org/10.1055/a-2370-1933>

5.16 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG)

Datum	12.02.2026
Stellungnahme zu	Donanemab
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Krankheitsmodifizierender Therapieansatz Bei neuen Therapieoptionen für die frühe Alzheimer-Krankheit die Unterscheidung zwischen symptomatischen und krankheitsmodifizierenden Therapien wesentlich. Etablierte symptomatische Therapien, wie Acetylcholinesterase-Hemmer, wirken rasch, zeigen jedoch nur während der Einnahme Effekte und beeinflussen den zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozess nicht nachhaltig. Amyloid-Antikörper wie Donanemab verfolgen hingegen einen krankheitsmodifizierenden Ansatz, dessen Wirkung sich über einen längeren Zeitraum entwickelt und über die Behandlungsphase hinaus anhalten kann. Für ältere Patientinnen und Patienten ist insbesondere die Verzögerung des funktionellen Abbaus von hoher Bedeutung, da bereits moderate Effekte zum längeren Erhalt von Selbstständigkeit und Alltagskompetenz beitragen können. Vor diesem Hintergrund erscheint es aus geriatrischer Sicht sinnvoll, die besonderen Charakteristika krankheitsmodifizierender Therapien bei der Nutzenbewertung angemessen zu berücksichtigen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Krankheitskontinuum und Zielpopulation Die frühe Alzheimer-Krankheit umfasst ein Kontinuum von leichter kognitiver Störung bis leichter Demenz bei biomarkerbestätigter Alzheimer-Pathologie. Dieses Krankheitskonzept liegt auch der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Donanemab zugrunde.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen je nach Stadium der Alzheimer-Krankheit. Auch gemäß Zulassung stehen unterschiedliche Therapieoptionen für unterschiedliche Krankheitsstadien zur Verfügung: Symptomatische Antidementiva sind

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die getrennte Betrachtung dieser beiden klinischen Stadien im Rahmen der Nutzenbewertung folgt dem nachvollziehbaren Ziel, eine möglichst präzise Zuordnung zur jeweiligen Versorgungssituation und zu den vorhandenen Therapieoptionen vorzunehmen. Gleichzeitig entspricht die zusammenfassende Betrachtung dieser frühen Krankheitsphase dem Studiendesign der Zulassungsstudien sowie dem klinischen Verständnis eines kontinuierlichen Krankheitsverlaufs. Aus geriatrischer Sicht ist insbesondere die frühe Phase der Erkrankung von hoher Bedeutung, da Interventionen hier das größte Potenzial haben, funktionelle Ressourcen und Selbstständigkeit über einen längeren Zeitraum zu erhalten.	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. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. <u>Patientenpopulation 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</u> Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse lässt sich 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht-medikamentöse Maßnahmen wird Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a bestimmt. <u>Patientenpopulation 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</u> In der Gesamtschau der Evidenzlage werden die AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b bestimmt.
Vergleichstherapie im Versorgungskontext älterer Menschen Die Festlegung unterschiedlicher Vergleichstherapien für leichte kognitive Störung und leichte Demenz trägt der derzeitigen Evidenzlage und den bestehenden Leitlinienempfehlungen Rechnung. Gleichzeitig zeigt die geriatrische Versorgungspraxis, dass therapeutische Entscheidungen bei älteren Menschen häufig unter Berücksichtigung individueller Faktoren wie Multimorbidität, Verträglichkeit, funktionellem Status und Patientenpräferenzen getroffen werden. Dies führt zu einer heterogenen Versorgungssituation, insbesondere in frühen Krankheitsstadien. Für biomarkerbestätigte frühe Alzheimer-Erkrankung existieren bislang nur begrenzte Daten zu symptomatischen Therapien. Das Fehlen klarer evidenzbasierter Therapieoptionen in diesem Stadium unterstreicht die besondere Bedeutung der Entwicklung und Bewertung neuer Therapieansätze.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Patientengruppenaufteilung und differenziellen zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die frühe Alzheimer-Krankheit stellt eine Phase dar, in der ein erheblicher klinischer Bedarf besteht, um funktionelle Selbstständigkeit und Teilhabe älterer Menschen möglichst lange zu erhalten.	
Einordnung der Studiendaten aus geriatrischer Perspektive Die vorliegenden klinischen Studien zu Donanemab wurden entsprechend den regulatorischen Anforderungen in der zugelassenen Zielpopulation durchgeführt und bilden damit eine wichtige Grundlage für die Bewertung dieses neuen Therapieansatzes. Die im Rahmen der Nutzenbewertung vorgenommene Differenzierung einzelner Patientengruppen verfolgt das Ziel, die Vergleichbarkeit mit bestehenden Therapieoptionen sicherzustellen und die Aussagekraft für die Versorgungssituation in Deutschland zu erhöhen. Gleichzeitig kann eine Betrachtung der gesamten zugelassenen Zielpopulation ergänzende Erkenntnisse liefern, insbesondere im Hinblick auf den krankheitsmodifizierenden Therapieansatz und dessen Bedeutung für den langfristigen Krankheitsverlauf. Für ältere Patientinnen und Patienten ist insbesondere die funktionelle Entwicklung im Krankheitsverlauf entscheidend, da diese unmittelbar mit Selbstständigkeit, Lebensqualität und Pflegebedarf verknüpft ist.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Gesamtbewertung aus geriatrischer Sicht Die Nutzenbewertung neuer Therapieansätze bei der Alzheimer-Erkrankung ist aufgrund des chronisch progredienten Verlaufs, der langen Krankheitsdauer und der besonderen Bedeutung funktioneller Endpunkte methodisch anspruchsvoll.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Krankheitsmodifizierende Ansätze wie Amyloid-Antikörper stellen eine Weiterentwicklung gegenüber rein symptomatischen Therapien dar und eröffnen neue Perspektiven für die Behandlung in frühen Krankheitsstadien. Gleichzeitig ist es aus geriatrischer Sicht nachvollziehbar und wichtig, dass der patientenrelevante Nutzen sorgfältig geprüft und im Kontext der bestehenden Evidenz und Versorgungssituation eingeordnet wird. Vor dem Hintergrund der alternden Bevölkerung und der hohen individuellen und gesellschaftlichen Bedeutung der Alzheimer-Erkrankung kommt der differenzierten und kontinuierlichen Bewertung neuer Therapieoptionen eine zentrale Rolle zu, um die Versorgung älterer Patientinnen und Patienten evidenzbasiert weiterzuentwickeln.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung und Begründung Die Alzheimer-Krankheit wird heute als biologisch definierte Erkrankung verstanden, deren Diagnose zu Lebzeiten durch Biomarker gestützt werden kann. Ergänzend erfolgt die klinische Einteilung anhand etablierter Instrumente wie der Clinical Dementia Rating Scale (CDR), die den Schweregrad in sechs Funktionsbereichen erfasst. Ein globaler CDR-Wert von 0,5 entspricht einer sehr leichten Beeinträchtigung (leichte kognitive Störung), ein Wert von 1 einer leichten Demenz. Die Übergänge zwischen den Stadien sind fließend und dienen der Beschreibung des klinischen Schweregrades, ohne strikt trennscharfe diagnostische Grenzen. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, gesundheitsinformation.de: „Alzheimer-Krankheit: Was ist der CDR?“). In der TRAILBLAZER-ALZ 2-Studie wurden Patient:innen mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit (CDR 0,5 oder 1) eingeschlossen. Die Einteilung folgt dem klinischen Kontinuum und adressiert die frühe Krankheitsphase als zusammenhängende therapeutische Zielpopulation. Aus geriatrischer Sicht ist dieser Ansatz besonders relevant, da Interventionen in frühen Stadien das	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zur Patientengruppenaufteilung und differenziellen zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Potenzial haben, funktionelle Selbstständigkeit, Alltagskompetenz und Lebensqualität langfristig zu erhalten. Vorgeschlagene Änderungen Gesamtpopulation priorisieren: Die gesamte Population der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit sollte vorrangig betrachtet werden, da sie ein zusammenhängendes Krankheitsstadium darstellt und die Übergänge zwischen leichter kognitiver Störung und leichter Demenz fließend sind. Subgruppenanalyse ergänzen: Eine getrennte Auswertung anhand des globalen CDR-Scores (0,5 vs. 1) ist sinnvoll, da dieses etablierte Instrument den Schweregrad direkt und klinisch nachvollziehbar beschreibt. Differenzierte Gesamtbetrachtung: Falls in kleinen Subgruppen statistische Signifikanzen fehlen, sollte eine Gesamtbetrachtung die konsistenten Effekte über die Population berücksichtigen, um dem kontinuierlichen Krankheitsverlauf gerecht zu werden.	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergänzende Begründung Die im Dossier dargestellten Analysen zeigen, dass Donanemab die Krankheitsprogression verzögert. Hierbei wurde der CDR-Sum of Boxes (CDR-SB) verwendet, der kognitive und funktionelle Aspekte erfasst und somit einen besonders patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Effekte zeigten sich sowohl in den einzelnen Stadien als auch in der Gesamtpopulation. Geriatrische Relevanz: Die Gesamtbetrachtung der frühen symptomatischen Population spiegelt die klinische Realität wider und ermöglicht eine differenzierte Einordnung möglicher Effekte auf Selbstständigkeit, Alltagskompetenz und Lebensqualität älterer Patient:innen.	

Literaturverzeichnis

<https://www.gesundheitsinformation.de/alzheimer-krankheit-was-ist-der-cdr.html>

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

Datum	23. Februar 2026
Stellungnahme zu	Donanemab (Kisunla®) - frühe Alzheimer-Krankheit (IQWiG-Berichte – Nr. 2176, Dossierbewertung A25-134, Version 1.0, 28.01.2026)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstraße 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Donanemab (Kisunla®) 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 (siehe Abschnitt 4.4) [1]. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für diese Indikation erfolgte am 02.02.2026 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2]. Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Donanemab im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu nehmen, da die Inhalte der IQWiG-Bewertung grundlegende (inhaltliche und methodische) Fragestellungen betreffen, die auch für künftige Verfahren von allgemeiner Bedeutung sein können. BMS untersucht u.a. mit KarXT derzeit eine Wirkstoffkombination für die Behandlung kognitiver Störungen im Zusammenhang mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit [3].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. I.6 ff	Anmerkung: Die Nutzenbewertung von Donanemab durch das IQWiG [2] erfolgt im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) getrennt für zwei definierte Populationen: • Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind – zVT: Beobachtendes Abwarten • Erwachsene mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind – zVT: Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung der zVT des G-BAs. Aufgrund der bestehenden Unschärfe bei der Abgrenzung der Stadien der Alzheimer-Krankheit (sog. „Kontinuum der Alzheimer-Krankheit“) stellt der pU ergänzend zu den	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Auf Basis der Evidenz ergeben sich differenzielle Therapieempfehlungen je nach Stadium der Alzheimer-Krankheit. Auch gemäß Zulassung stehen unterschiedliche Therapieoptionen für unterschiedliche Krankheitsstadien zur Verfügung: Symptomatische Antidementiva sind nicht zur Behandlung der leichten kognitiven Störung zugelassen, wohingegen eine Zulassung für AChEI zur Behandlung der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz besteht. Im 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teilpopulationen a1 und a2 die Zielpopulation von Donanemab in ihrer Gesamtheit zur Ableitung des Zusatznutzens dar, um die Indikation „frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit“ abzubilden. Der Vergleich bezieht er sich in dieser Therapiesituation auf eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsprogression auf dem Kontinuum der Alzheimer-Krankheit und unter Auswahl von beobachtendem Abwarten und der Anwendung von AChEI (Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin) [2,5]. Das IQWiG folgt bei seiner Bewertung der vom G-BA festgelegten Stadien-bezogenen Trennung der Populationen und kritisiert die fehlende konsequente Abgrenzung der Populationen in den vom pU eingereichten AACI-Studiendaten. Das IQWiG sieht die vom pU vorgenommene Zuordnung der Patienten zu den Teilpopulation gemäß Vorthherapie als nicht sachgerecht an, da sie von einer leitlinien- und zulassungskonformen Gabe der Vorthherapie innerhalb der Studie ausgehe. Die Teilpopulation mit AChEI, die vom pU als Patient:innen mit leichter Alzheimer-Demenz definiert wurde, kann in relevantem Umfang auch MCI-Patientinnen und -Patienten enthalten, die off-label mit AChEI behandelt wurden. Umgekehrt kann die Teilpopulation ohne AChEI, die vom pU als MCI-Population vorgelegt wurde, auch Patient:innen mit leichter Alzheimer-Demenz umfassen, die aus unterschiedlichen Gründen keine AChEI erhalten haben und damit potenziell untertherapiert	Therapieempfehlungen für das Stadium der leichten kognitiven Störung und der leichten Demenz existieren. Vor diesem Hintergrund wird vorliegend eine Patientengruppendifferenzierung nach leichter kognitiver Störung bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorgenommen. <u>Patientenpopulation a: Erwachsene mit 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</u> Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse lässt sich 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 Patientengruppe a bestimmt. <u>Patientenpopulation b: Erwachsene mit einer klinischen Diagnose einer leichten Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit, die heterozygote Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Träger oder ApoE ε4-</u>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sind. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass beide Teilpopulationen auch Patient:innen mit moderater Alzheimer-Demenz ohne Memantin einschließen. Aufgrund dieser Überschneidungen und Unsicherheiten sieht das IQWiG keine geeignete Datengrundlage zur Beantwortung der Fragestellungen der Nutzenbewertung [2]. BMS möchte in diesem Zusammenhang anmerken, dass sich das Verständnis der Alzheimer-Krankheit in den letzten Jahren deutlich verändert hat und mittlerweile als Kontinuum verstanden wird [6-8]. Klinische Experten betonen, dass die Erkrankung nicht eindeutig in distinkte Schweregrade unterteilt werden kann und der Übergang zwischen den Stadien fließend ist [9, 10]. In seiner Nutzenbewertung beschreibt das IQWiG die Abgrenzung der Stadien im Versorgungsalltag als schwierig: „[...] Die Abgrenzung von MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und leichter Alzheimer-Demenz im Versorgungsalltag ist dabei anhand der Beeinträchtigung der Alltagskompetenz möglich aber nur schwer objektivierbar und sowohl von patientenindividuellen Faktoren als auch vom beurteilenden Arzt bzw. Ärztin abhängig.[...]“[2]. Dieses wird in den S3-Leitlinien so beschrieben und im Alzheimer-Qualitätshandbuch ebenfalls weiter ausgeführt: „[...]Nach Definition kann die MCI mit geringen Alltagsbeeinträchtigungen verbunden sein, ist aber im Wesentlichen durch die erhaltene	<u>Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde</u> In der Gesamtschau der Evidenzlage werden die AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b bestimmt.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Selbstständigkeit definiert.³ Der Übergang zu einer Demenz ist unscharf und bemisst sich an der Bewertung des Ausmaßes der Alltagskompetenzen. Die Differenzierung von der Demenz hängt auch von den individuellen Fähigkeiten, Gewohnheiten und Lebensumständen der Betroffenen, den Angaben der Angehörigen und der Einschätzung der diagnostizierenden Person ab.³[...]“[4, 11]. Zusammenfassend ist aus Sicht von BMS festzuhalten, dass die Alzheimer-Krankheit als Kontinuum mit fließenden Übergängen zu verstehen ist, in dem insbesondere in den Übergangsphasen keine objektivierbare Zuordnung zu einem distinkten Stadium im Versorgungsalltag möglich ist. Aufgrund der schwierigen Abgrenzung der einzelnen Stadien werden als Konsequenz in der Versorgungspraxis MCI-Patient:innen häufig off-label mit Antidementiva behandelt [12], während Patient:innen mit leichter Alzheimer-Demenz nicht selten keine Antidementiva erhalten oder off-label mit Memantin behandelt werden [13-16]. Auch das IQWiG diskutiert in seiner Nutzenbewertung den Einsatz von AChEI bei MCI-Patient:innen	

³ Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) 2025. S3-Leitlinie Demenzen: Langversion – Stand: 28.02.2025, Version: 5.0.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sowie ein mögliche nicht-Behandlung von Patient:innen mit leichter Alzheimer-Demenz [2]. Die Sichtweise auf das Alzheimer-Kontinuum wird zudem im Kontext zu Lecanemab in kürzlich erschienenen Artikeln im Deutschen Ärzteblatt über die Dossierbewertungen durch das IQWiG von Lecanemab und Donanemab von führenden deutschen Experten unterstützt: „Die Alzheimer-Krankheit ist ein Kontinuum, das man nicht in leichtere Formen (MCI) und weniger leichte Formen (leichte Demenz) zerschneiden kann.“ [17-19]. Die Stadien-basierte Zuordnung von Vergleichstherapien im Kontext der Nutzenbewertung wird der kontinuierlichen Krankheitsdynamik aus Sicht von BMS nicht gerecht. Eine Bewertung, die strikt zwischen verschiedenen Schweregraden differenziert, läuft daher Gefahr, die tatsächlichen Behandlungsbedarfe und -möglichkeiten nicht angemessen abzubilden. Vorgeschlagene Änderung: BMS ist der Auffassung, dass unter Berücksichtigung des Alzheimer-Kontinuums und aufgrund der Versorgungsrealität die vorliegenden Studiendaten in ihrer Gesamtheit zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten.	

Literaturverzeichnis

1. Lilly (2025). Fachinformation: Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand September 2025. Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025438/kisunla-r-350-mg-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung> [Zuletzt aufgerufen am: 28.01.2025]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2026). Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung A25-134. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9291/2026-02-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Donanemab_D-1254.pdf [Zuletzt aufgerufen am: 09.02.2026]
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KarXT + KarX-EC for Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease (MINDSET 1) ClinicalTrials.gov-Kennung (NCT-Nummer): NCT06976216. Online verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06976216> [Zuletzt aufgerufen am: 10.12.2025]
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) 2025. S3-Leitlinie Demenzen: Langversion – Stand: 17.07.2025, Version: 5.2. Online verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3_Demenzen_2025-07.pdf [Zuletzt aufgerufen am: 12.02.2026]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV; Donanemab (Kisunla®); Lilly Deutschland GmbH; Modul 3A. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9288/2025_10_20_Modul3A_Donanemab.pdf [Zuletzt aufgerufen am: 12.02.2026]
6. Stein DB, Bleß H-H. Krankheitsbild. In: Weißbuch Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit. Online verfügbar unter: https://demenz-freudenstadt.de/wp-content/uploads/2021/12/2021_Weissbuch_Alzheimer_MCI.pdf [Zuletzt aufgerufen am: 16.12.2025]
7. Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's disease facts and figures: ALZHEIMER'S ASSOCIATION REPORT. *Alzheimers Dement* 2024; 20(5):3708–821. doi: 10.1002/alz.13809.
8. Morató X, Pytel V, Jofresa S, Ruiz A, Boada M. Symptomatic and Disease-Modifying Therapy Pipeline for Alzheimer's Disease: Towards a Personalized Polypharmacology Patient-Centered Approach. *Int J Mol Sci* 2022; 23(16):1–27. doi: 10.3390/ijms23169305.
9. Aisen PS, Cummings J, Clifford R et al. On the path to 2025: Understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Research & Therapy* 2017; 9 (60). doi: 10.1186/s13195-017-0283-5
10. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S et al. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alz Dis* 2021; 3(8):371-386
11. Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN), Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) und Berufsverband Deutscher Psychiater (BVDP). Alzheimer Qualitätshandbuch – Kapitel „Das Alzheimer-Kontinuum“. Online verfügbar unter: <https://alzheimer-qualitaetshandbuch.de/das-alzheimer-kontinuum-schema/#Die-Stadien-der-Alzheimer-Erkrankung> [Zuletzt aufgerufen am: 23.02.2026]
12. Benson GS, Bartels C, Stamatis F et al. The Use and Understanding of Mild Cognitive Impairment in Routine Specialist Care: A Survey Among German Memory Clinics. *Geriatrics* 2025; 10, 21. doi: <https://doi.org/10.3390/geriatrics10010021>

13. Becker C, Herschung L, Gomm W, Haenisch B. Dementia diagnosis and prescription of antidementia drugs: An analysis of German claims data (2006-2016). J Alzheimers Dis 2025; 104(3):698–708. doi: 10.1177/13872877251319468.33
14. Wübbeler M, Wucherer D, Hertel J, Michalowsky B, Heinrich S, Meyer S et al. Antidementia drug treatment in dementia networks in Germany: use rates and factors associated with treatment use. BMC Health Serv Res 2015:1–8. doi: 10.1186/s12913-015-0855-7.
15. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JPT et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. Archives of neurology 2011: 68 (8), S. 991– 998.
16. McShane R, Westby MJ, Roberts E et al. Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019:(3), S. 1465–1858
17. Deutsches Ärzteblatt (2025). „Auf Patientenebene kann ich keinen großen Ansturm auf die neuen Alzheimer-Medikamente wahrnehmen“. Online verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/news/auf-patientenebene-kann-ich-keinen-grossen-ansturm-auf-die-neuen-alzheimer-medikamente-wahrnehmen-01ab0157-4757-419e-8655-00368ac99373> [Zuletzt aufgerufen am: 12.12.2025]
18. Deutsches Ärzteblatt (2025) 2. IQWiG: Kein Zusatznutzen für Alzheimer-Antikörper Lecanemab. Online verfügbar unter: https://www.aerzteblatt.de/news/iqwig-kein-zusatznutzen-fur-alzheimer-antikorper-lecanemab-16b73cd3-b72c-409e-8ab4-cbc7e185158c?utm_medium=email&utm_source=CR&utm_campaign=NL-DAE_Tagesaktuelle-Nachrichten&utm_content=Mailing_20251201 [Zuletzt aufgerufen am: 12.12.2025]
19. Deutsches Ärzteblatt (2026). IQWiG findet keinen Beleg für Zusatznutzen von Alzheimer-Antikörper Donanemab. Online verfügbar unter: https://www.aerzteblatt.de/news/iqwig-findet-keinen-beleg-fur-zusatznutzen-von-alzheimer-antikorper-donenamab-48656624-aac2-4cc0-85e6-f0edd96984de?utm_medium=email&utm_source=CR&utm_campaign=NL-DAE_Tagesaktuelle-Nachrichten&utm_content=Mailing_20260202 [Zuletzt aufgerufen am: 23.02.2026]

5.18 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Datum	23. Februar 2026
Stellungnahme zu	Donanemab/Kisunla
Stellungnahme von	DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02.02.2026 wurde für Donanemab (Kisunla) die Nutzenbewertung durch das IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 2176) veröffentlicht. Die Zulassung erstreckt sich auf folgende Anwendungsgebiete: 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 (siehe Abschnitt 4.4) [8]. In der Zulassungstudie AACI (TRAILBLAZER-ALZ-2) für Donanemab musste ein positiver Biomarkernachweis für eine Amyloid-Pathologie im Gehirn nachgewiesen werden. Hierfür musste mittels der Amyloid-PET Bildgebung ein Centiloid-Wert von mehr als 37 im Amyloid-PET-Scan gemessen werden. Die Dauer der Donanemab Behandlung betrug maximal 18 Monate oder wurde bis zur Entfernung der Amyloid-Plaques fortgesetzt, definiert als der Nachweis eines Plaque-Levels von weniger als 25 Centiloids bei zwei aufeinanderfolgenden Amyloid-PET-Scans oder der Nachweis eines Plaque-Levels von weniger als 11 Centiloids bei einer einzelnen Amyloid-PET Untersuchung [11]. Die Amyloid-PET Bildgebung ist somit wesentliches Kriterium des Patientenein- bzw. -Ausschlusses gewesen sowie auch der Kontrolle des Therapieansprechens zur frühzeitigen Beendigung der Therapie. Aus	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
diesem Grund beteiligt sich die DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin) am Stellungnahmeverfahren.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I 44 und S. II.26	Anmerkung: Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung und Abschnitt II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen In diesem Abschnitt werden die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entsprechend der Fachinformation dargestellt. Es wird erläutert, dass der Nachweis von Beta-Amyloid, übereinstimmend mit der Alzheimer-Krankheit mit einem validierten Test (z. B. PET-Scan, Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) oder einem anderen angemessenen Test) erbracht werden muss. Für den Einschluss in die AACI Studie musste ein Centiloid-Wert von mehr als 37 im Amyloid-PET-Scan gemessen werden. Eine Liquordiagnostik war für den Nachweis der Amyloid-Pathologie keine Voraussetzung [11]. Aktuell stehen in Deutschland für diesen Nachweis die Untersuchung per Amyloid-PET Scan und die Untersuchung der CSF zur Verfügung. Es gibt hierbei allerdings wichtige Unterschiede, die berücksichtigt werden sollten. Beide Verfahren untersuchen unterschiedliche Aspekte der Pathologie. Bei der Amyloid-PET-Untersuchung erfolgt eine direkte Visualisierung der Amyloid-Ablagerungen im Hirngewebe; dadurch	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kann eine direkte Quantifizierung von Ausmaß und Lokalisation aggregierter Aβ-Pathologie (Amyloid-Plaques) im Gehirn durchgeführt werden (d.h. die Zielpathologie der Therapie). Durch die Liquordiagnostik kann lediglich ein indirekter Rückschluss auf eine Amyloid-Pathologie über lösliche Formen erfolgen, die nicht linear mit der Amyloid-Plaque Ablagerung korrelieren [4]. Die Amyloid-PET Bildgebung wird somit als Goldstandard des Nachweises aggregierter Amyloid-Pathologie gewertet, welche die therapeutische Zielstruktur der Donanemab-Therapie darstellt. Darüber hinaus unterscheiden sich die beiden Methoden deutlich in ihrer praktischen Durchführung. Bis zu 20 % der Patient:innen kommen aufgrund von Kontraindikationen nicht für die invasive Lumbalpunktion infrage [3]. Zu den klinischen Kontraindikationen zählen unter anderem, Blutungsneigung, gerinnungshemmende Medikation oder Wirbelsäulenanomalien. Studien konnten z.B. zeigen, dass bei 8,3% [3] bzw 1.5% [1] der untersuchten Personen aufgrund von Wirbelsäulenanomalien keine Lumbalpunktion durchgeführt werden konnte. In nicht geringer Zahl treten bei der Lumbalpunktion Nebenwirkungen auf (bis zu >30% der Fälle [5]), welche sich auf die Akzeptanz des Verfahrens auswirken. Entsprechend beeinflusst auch der Patientenwille die Durchführbarkeit maßgeblich. In unterschiedlichen Studien wurde gezeigt, dass ca. 25% der	

Stellungnehmer: DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teilnehmer eine Lumbalpunktion grundsätzlich ablehnen [9,12,13] und von den Personen, die bereits eine Lumbalpunktion bekommen haben, 45% eine weitere Lumbalpunktion ablehnen [1]. Es kann zudem zu inkonklusiven/grenzwertigen und diskrepanten Befunden der CSF-Diagnostik kommen. In einer Studienkohorte von Alzheimer-Patient:innen traten bei 14–16 % der Teilnehmenden grenzwertige Befunde nach einer Liquorpunktion auf [2], die keine eindeutige Bewertung ermöglicht haben, so dass zur Beurteilung einer Therapiefähigkeit eine zusätzliche PET-Untersuchung erforderlich wird. In diesen Fällen soll auch gemäß S3-Leitlinie „Demenzen“ die Amyloid-PET angewandt werden [14]. Auch sind diskrepante Befunde beschrieben [10], insbesondere CSF-positive Befunde bei noch unauffälliger Amyloid-PET. Dies weist darauf hin, dass die CSF-Analyse positive Befunde in frühen Erkrankungsstadien erbringen kann, in welchen noch gar keine aggregierte Amyloid-Pathologie im Gehirn vorhanden ist (d.h. die Zielstruktur für die aktuellen Therapieform fehlt). [10]. Schließlich ist der Nachweis eines Therapieansprechens (i.e. Reduktion der Amyloid-Aggregate) nur über die Amyloid-PET konklusiv zu erbringen. Für diese Fragestellung ist die CSF-Diagnostik nicht geeignet (siehe unten).	

Stellungnehmer: DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Abrechnung der Amyloid-PET Untersuchung kann zur Zeit jedoch nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie erfolgen, wobei nicht nur die EBM-Ziffer 61070 (Pauschale für die Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) anfällt, sondern auch EBM-Ziffern 61072 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer diagnostischen CT (Amyloid-PET/CT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET), 61073 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer MRT (Amyloid-PET/MRT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) und/oder 61074 (Visite im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) Anwendung finden können. Vorgeschlagene Änderung: Die Amyloid-PET Untersuchung sollte - zusätzlich zum Nachweis der Amyloid β-Pathologie mittels Liquorpunktion - in die Regelversorgung berücksichtigt werden, um allen Patienten, die für die Behandlung mit Donanemab in Frage kommen, Zugang zu beiden möglichen diagnostischen Verfahren zum Nachweis einer Amyloid β-Pathologie zu ermöglichen.	

Stellungnehmer: DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I 44, S. II.25, S. II.26, S. II.27 S. II 28	Anmerkung: Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung; Abschnitt II 2.1 Behandlungsdauer; Abschnitt II 2.5 Jahrestherapiekosten und Abschnitt II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV - Zusammenfassung In diesem Abschnitt wird beschrieben, dass die Behandlung so lange fortgesetzt werden sollte, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu Monat 6 oder 12). Die Entfernung der Amyloid-Plaques sollte durch einen validierten Test bestätigt werden. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird. In der Studie AACI wurde die Bestimmung der Amyloid-Plaque Entfernung mit der Amyloid-PET Untersuchung durchgeführt. Voraussetzung für die frühzeitige Beendigung der Donanemab Behandlung war, dass als Nachweis der Plaque-Level einen Wert von weniger als 25 Centiloids für zwei aufeinanderfolgende Amyloid-PET-Scans hatte oder als Nachweis ein Plaque-Level von weniger als 11 Centiloids für einen einzelnen PET-Scan gegeben war [8]. Es ist wichtig zu erwähnen, dass für die Messung der Amyloidlast im Verlauf der Therapie eine Liquordiagnostik nicht geeignet ist. Im Gegensatz zu Amyloid-PET Messungen, die direkt die Amyloidlast im Gehirn widerspiegelt, erlauben Liquormarker, wie zB Aβ42/40, ptau181 oder ptau217,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGN (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine behandlungsbedingte Abnahme der Amyloidlast im Gehirn nicht zuverlässig abzubilden [6,7]. Die Behandlungsdauer von entweder 6, 12 oder 18 Monaten mit Donanemab wird auf Grund der Amyloidlast in den entsprechenden Monaten mit Hilfe der Amyloid-PET Untersuchung bestimmt. Die Behandlungsdauer spielt auch eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten von Donanemab, wie im Abschnitt 2.5 dargestellt. Eine frühzeitige Beendigung der Therapie (untere Grenze der Jahrestherapiekosten) setzt eine Messung der Amyloidlast durch eine Amyloid-PET Untersuchung voraus. Aktuell gibt es jedoch keine EBM-Ziffer für den Amyloid-PET-Scan. Eine EBM-Ziffer ist jedoch zwingend erforderlich, um die Behandlung nach Fachinformation durchzuführen und die untere Grenze der Jahrestherapiekosten zu realisieren. Vorgeschlagene Änderung: Die Amyloid-PET Untersuchung sollte in der Regelversorgung berücksichtigt werden, um die Behandlung mit Donanemab entsprechend der Fachinformation durchzuführen. Darüber hinaus trägt der Nachweis der Reduktion der Amyloidlast nach 6 bzw. 12 Monaten durch die kürzere Behandlungsdauer zu einer Reduktion der Gesamtkosten der Therapie bei.	

Literaturverzeichnis

1. Blazel, M.M., et al., *Factors Associated with Lumbar Puncture Participation in Alzheimer's Disease Research*. J Alzheimers Dis, 2020. **77**(4): p. 1559-1567.
2. Brendel, M., et al., *A β status assessment in a hypothetical scenario prior to treatment with disease-modifying therapies: Evidence from 10-year real-world experience at university memory clinics*. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 2024. **16**(4): p. e70031.
3. Ceccaldi, M., et al., *Added value of (18)F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study*. Alzheimers Dement, 2018. **14**(3): p. 293-305.
4. Drzezga, A. and H. Barthel, *Imaging and Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease: Complementation Rather Than Competition*. Journal of Nuclear Medicine, 2025. **66**(Supplement 2): p. S32-S44.
5. Duits FH, et al., Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. Alzheimers Dement. 2016 Feb;12(2):154-163. doi: 10.1016/j.jalz.2015.08.003. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26368321.
6. La Joie, R., et al., *Treatment-related amyloid clearance (TRAC): a framework to characterize patients in the era of anti-amyloid therapies*. Alzheimers Dement, 2025. **21**(11): p. e70997.
7. Leuzy, A., et al., *Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease*. Alzheimer's & Dementia, 2025. **21**(3): p. e14528.
8. Lilly, E., *KISUNLA - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS* 2026.
9. Moulder, K.L., et al., *Factors Influencing Successful Lumbar Puncture in Alzheimer Research*. Alzheimer Disease & Associated Disorders, 2017. **31**(4): p. 287-294.
10. Reimand J., et al., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of amyloid- β CSF/PET discordance and tau load 5 years later. Neurology. 2020 Nov 10;95(19):e2648-e2657. doi: 10.1212/WNL.0000000000010739. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32913020; PMCID: PMC7963352.
11. Sims, J.R., et al., *Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023. **330**(6): p. 512-527.
12. Stafford, E., et al., *Securing direct stakeholder feedback to inform clinical research in serious mental illness: Results of a patient and family perspectives survey*. Psychiatry Research, 2023. **330**: p. 115574.
13. Tsvetkova, D.Z., et al., *Fear and Uncertainty Do Not Influence Reported Willingness to Undergo Lumbar Punctures in a U.S. Multi-Cultural Cohort*. Frontiers in Aging Neuroscience, 2017. **Volume 9 - 2017**.
14. DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.) S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.2, 17.07.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>, Zugriff am 23.02.2026

5.19 Stellungnahme von PD Dr. med. Jonathan Vöglein, LMU Klinikum München

Datum	23.02.2026
Stellungnahme zu	Donanemab/Kisunla
Stellungnahme von	Priv.-Doz. Dr. med. Jonathan Vöglein, MHBA Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jonathan Vöglein, MHBA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine stadienadäquate Stratifizierung in MCI und leichte Demenz sollte auf einem klinischen Staging-Instrument mit Funktionsbezug und etablierter Trennschärfe zwischen MCI und leichter Demenz, welches das Kernunterscheidungsmerkmal unbeeinträchtigte/beinträchtigte Alltagsfunktion bestmöglichst abbildet, basieren (CDR-Global Score).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Zur Vermeidung von Powerverlust und einem erhöhten Risiko eines Fehlers 2. Art durch die Aufteilung in Teilpopulationen sollte eine gepoolte Auswertung der frühen symptomatischen AD-Population erfolgen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jonathan Vöglein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier bewertung A25- 134: Kurzfassung (Teil I 1) S. I.7– I.12; Haupttext Abschnitt I 3.2.3, S. I.27– I.36; Tabelle n:	Anmerkung: Die im Verfahren erforderliche Trennung der Stadien „MCI“ vs. „leichte Demenz“ sollte anhand des Clinical Dementia Rating - Global Score (CDR-GS) erfolgen (CDR-GS 0,5 = MCI; CDR-GS 1 = leichte Demenz). Der CDR-GS wurde primär als klinisch-funktionelles Rating-Instrument entworfen [1,2]. Deshalb sollte eine an der Funktionsbeeinträchtigung orientierte Stadienabgrenzung mittels CDR-GS erfolgen, da der CDR das für die Abgrenzung MCI vs. Demenz entscheidende Kriterium „Alltagsfunktion“ abbildet, indem Funktionen in den Domänen Gedächtnis, Orientierung, Urteil/Problemlösen, Leben in der Gemeinschaft, Funktion Zuhause/Hobbies und Körperpflege systematisch klinisch bewertet werden. Deshalb ist eine Stratifizierung in MCI und leichte Demenz mittels CDR-GS allgemein etabliert [3]. Vorgeschlagene Änderung: Für die Nutzenbewertung und insbesondere für Subgruppen nach Stadium sollte die Stratifizierung primär anhand CDR-GS erfolgen (CDR-GS 0,5 (MCI) vs. 1.0 (leichte Demenz); Sensitivitätsanalyse: CDR-SB-Bereiche, die dem CDR-GS entsprechen [4,5]).	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).

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jonathan Vöglein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 8 (S. I.30/31) und Tabelle 9 (S. I.33/34); CDR-GS-Verteilung/Baselines in der Studienpopulation.		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. 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, wurde für jede Patientengruppe separat beurteilt. <i>Datenlage für Patientengruppe a:</i>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jonathan Vöglein

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

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jonathan Vöglein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. <i>Datenlage für Patientengruppe b:</i> 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 GDR-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

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jonathan Vöglein

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

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jonathan Vöglein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier bewert ung A25- 134: Fragest ellunge n getren nt nach MCI/lei chter Demen z; Diskuss ion zur fehlen den Trennb arkeit und zu kleinen Teilpop	Anmerkung: Die getrennte Betrachtung von MCI und leichter Demenz im vorliegenden Verfahren führt, bei ohnehin begrenzten Stichprobengrößen in den relevanten (EU-zulassungskonformen) Teilpopulationen, zu einem relevanten Powerverlust und erhöht das Risiko eines statistischen Fehlers 2. Art [6-9]. Deshalb ist eine primär gepoolte Analyse der frühen symptomatischen AD-Population (MCI + leichte Demenz) vorzuziehen. Vorgeschlagene Änderung: Primär: gepoolte Wirksamkeitsanalyse der frühen symptomatischen AD-Population mit größtmöglichem n: Vergleich Donanemab-Regime vs. zweckmäßige Vergleichstherapie in einer zusammengefassten Population (MCI + leichte Demenz). Konkret (entsprechend Ihrer inhaltlichen Vorgabe): Analyse (MCI_Dona + leichteDEM_Dona/ACHel) vs. (MCI + DEM_AChEI).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Jonathan Vöglein

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ulation en Abschn itt I 3.2.3, S. I.27– I.36 (ggf. ergänz end Kurzf sung I 1, S. I.7– I.12).		

Literaturverzeichnis

1. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2412-4.
2. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:173-6; discussion 177-8.
3. Feldman HH, Scheltens P, Hansson O, Sano M, van der Flier WM, Bardtrum L, Johannsen P, Jeppesen R, Leon T, Hansen CT, Cummings JL. Comparison of eligibility criteria and baseline characteristics between the patient populations of evoke and evoke+, Clarity AD, and TRAILBLAZER-ALZ-2. *Alzheimers Dement*. 2025 Jan 9;20(Suppl 6):e083684.
4. O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, Hall J, Lacritz L, Massman PJ, Lupo PJ, Reisch JS, Doody R; Texas Alzheimer's Research Consortium. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. *Arch Neurol*. 2008 Aug;65(8):1091-5.
5. Hartz SM, Schindler SE, Streitz ML, Moulder KL, Mozersky J, Wang G, Xiong C, Morris JC. Assessing the clinical meaningfulness of slowing CDR-SB progression with disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2025 Feb 13;11(1):e70033.
6. Wang X, Piantadosi S, Le-Rademacher J, Mandrekar SJ. Statistical Considerations for Subgroup Analyses. *J Thorac Oncol*. 2021 Mar;16(3):375-380.
7. Wijn SRW, Rovers MM, Le LH, Belias M, Hoogland J, IntHout J, Debray T, Reitsma JB. Guidance from key organisations on exploring, confirming and interpreting subgroup effects of medical treatments: a scoping review. *BMJ Open*. 2019 Aug 24;9(8):e028751.
8. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e9-r1-addendum-estimands-and-sensitivity-analysis-clinical-trials-guideline-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf
9. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Multiple-Endpoints-in-Clinical-Trials-Guidance-for-Industry.pdf>

5.20 Stellungnahme des ZVEI e. V. – Verband der Elektro- und Digitalindustrie

Datum	20. Februar 2026
Stellungnahme zu	Donanemab/Kisunla
Stellungnahme von	ZVEI e. V. – Verband der Elektro- und Digitalindustrie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ZVEI e. V. – Verband der Elektro- und Digitalindustrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02.02.2026 wurde für Donanemab (Kisunla) die Nutzenbewertung durch das IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 2176) veröffentlicht. Die Zulassung erstreckt sich auf folgende Anwendungsgebiete: 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 (siehe Abschnitt 4.4) [1]. Der ZVEI vertritt einerseits Zulassungsinhaber von Amyloid-Tracern, radioaktive Arzneimittel für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Darstellung der Dichte neuritischer β-Amyloid-Plaques im Gehirn erwachsener Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung, die auf Alzheimer-Krankheit (AK) oder andere Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen untersucht werden [2]. Andererseits vertritt der ZVEI auch PET-Hersteller und deckt somit die in Betracht kommende nuklearmedizinische Methode ab. In der Zulassungsstudie AACI (TRAILBLAZER-ALZ-2) für Donanemab musste ein positiver Biomarkernachweis für eine Amyloid-Pathologie im Gehirn nachgewiesen werden.	Es liegt keine Stellungnahmeberechtigung gemäß § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO vor. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine über die sonstigen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte. Daher wird auf eine weitere Kommentierung der Stellungnahme verzichtet.

Stellungnehmer: ZVEI e. V. – Verband der Elektro- und Digitalindustrie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Somit betrachtet sich der ZVEI bei der Bewertung von Donanemab als betroffen und beteiligt sich am Stellungnahmeverfahren.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ZVEI e. V. – Verband der Elektro- und Digitalindustrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I 44 und S. II.26	Anmerkung: Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung und Abschnitt II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen In diesem Abschnitt werden die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entsprechend der Fachinformation dargestellt. Es wird erläutert, dass der Nachweis von Beta-Amyloid, übereinstimmend mit der Alzheimer-Krankheit mit einem validierten Test (z. B. PET-Scan, Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) oder einem anderen angemessenen Test) erbracht werden muss. Für den Einschluss in die AACI Studie musste ein Centiloid-Wert von mehr als 37 im Amyloid-PET-Scan gemessen werden. Eine Liquordiagnostik war für den Nachweis der Amyloid-Pathologie keine Voraussetzung. [3]. Aktuell stehen in Deutschland für diesen Nachweis die Untersuchung per Amyloid-PET Scan und die Untersuchung der CSF zur Verfügung. Es gibt hierbei allerdings wichtige Unterschiede, die berücksichtigt werden sollten. Beide Verfahren untersuchen unterschiedliche Aspekte der Pathologie. Bei der Amyloid-PET-Untersuchung erfolgt eine direkte Visualisierung der Amyloid-Ablagerungen im Hirngewebe; dadurch	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kann eine Quantifizierung der Aβ-Pathologie durchgeführt werden sowie ein direkter und regionaler Nachweiserfolgen. Durch die Liquordiagnostik kann die Amyloid-Pathologie im Gehirn lediglich indirekt nachgewiesen werden. [4]. Darüber hinaus unterscheiden sich die beiden Methoden deutlich in ihrer praktischen Durchführung. Bis zu 20 % der Patient:innen kommen aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine Lumbalpunktion infrage, oder die Liquordiagnostik liefert ein inkonklusives Ergebnis, das letztlich eine PET-Untersuchung erforderlich macht [5]. Zu den klinischen Kontraindikationen zählen unter anderem Wirbelsäulenanomalien. Studien konnten zeigen, dass bei 8,3% ([6] bzw 1.5% [7] der untersuchten Personen aufgrund von Wirbelsäulenanomalien keine Lumbalpunktion durchgeführt werden konnten. Auch der Patientenwille beeinflusst die Durchführbarkeit maßgeblich. In unterschiedlichen Studien wurde gezeigt, dass ca. 25% der Teilnehmer eine Lumbalpunktion grundsätzlich ablehnen [8-10] und von den Personen, die bereits eine Lumbalpunktion bekommen haben, 45% eine weitere Lumbalpunktion ablehnen [7]. In einer Studienkohorte von Alzheimer-Patient:innen traten zudem bei 14–16 % der Teilnehmenden inkonklusive oder grenzwertige Befunde nach einer Liquorpunktion auf [5].	

Stellungnehmer: ZVEI e. V. – Verband der Elektro- und Digitalindustrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Abrechnung der Amyloid-PET Untersuchung kann zur Zeit jedoch nur im Rahmen der Erprobungsrichtlinie erfolgen, wobei nicht nur die EBM-Ziffer 61070 (Pauschale für die Amyloid-PET im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) anfällt, sondern auch EBM-Ziffern 61072 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer diagnostischen CT (Amyloid-PET/CT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET), 61073 (Zuschlag zur GOP 61070 bei Durchführung einer MRT (Amyloid-PET/MRT) im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) und/oder 61074 (Visite im Rahmen der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET) Anwendung finden können. Vorgeschlagene Änderung: Die Amyloid-PET Untersuchung sollte - zusätzlich zum Nachweis der Amyloid β-Pathologie mittels Liquorpunktion - in die Regelversorgung berücksichtigt werden, um allen Patienten, die für die Behandlung mit Donanemab in Frage kommen, Zugang zu	

Stellungnehmer: ZVEI e. V. – Verband der Elektro- und Digitalindustrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beiden möglichen diagnostischen Verfahren zum Nachweis einer Amyloid β-Pathologie zu ermöglichen.	
S. I 44, S. II.25, S. II.26, S. II.27 S. II 28	Anmerkung: Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung; Abschnitt II 2.1 Behandlungsdauer; Abschnitt II 2.5 Jahrestherapiekosten und Abschnitt II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV - Zusammenfassung In diesem Abschnitt wird beschrieben, dass die Behandlung so lange fortgesetzt werden sollte, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu Monat 6 oder 12). Die Entfernung der Amyloid-Plaques sollte durch einen validierten Test bestätigt werden. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird. In der Studie AACI wurde die Bestimmung der Amyloid-Plaque Entfernung mit der Amyloid-PET Untersuchung durchgeführt. Voraussetzung für die frühzeitige Beendigung der Donanemab Behandlung war, dass als Nachweis der Plaque-Level einen Wert von weniger als 25 Centiloids für zwei aufeinanderfolgende	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Amyloid-PET-Scans hatte oder als Nachweis ein Plaque-Level von weniger als 11 Centiloids für einen einzelnen PET-Scan gegeben war [1]. Es ist wichtig zu erwähnen, dass für die Messung der Amyloidlast im Verlauf der Therapie eine Liquordiagnostik nicht geeignet ist. Im Gegensatz zu Amyloid-PET Messungen, die direkt die Amyloidlast im Gehirn widerspiegelt, erlauben Liquormarker, wie z. B. Aβ42/40, ptau181 oder ptau217, eine behandlungsbedingte Abnahme der Amyloidlast im Gehirn nicht zuverlässig abzubilden [11, 12]. Die Behandlungsdauer von entweder 6, 12 oder 18 Monaten mit Donanemab wird auf Grund der Amyloidlast in den entsprechenden Monaten mit Hilfe der Amyloid-PET Untersuchung bestimmt. Die Behandlungsdauer spielt auch eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten von Donanemab, wie im	

Stellungnehmer: ZVEI e. V. – Verband der Elektro- und Digitalindustrie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abschnitt 2.5 dargestellt. Die untere Grenze der Jahrestherapiekosten setzt eine Messung der Amyloidlast durch eine Amyloid-PET Untersuchung voraus. Aktuell gibt es jedoch keine EBM-Ziffer für den Amyloid-PET-Scan. Eine EBM-Ziffer ist jedoch zwingend erforderlich, um die Behandlung nach Fachinformation durchzuführen und die untere Grenze der Jahrestherapiekosten zu realisieren. Vorgeschlagene Änderung: Die Amyloid-PET Untersuchung sollte in der Regelversorgung berücksichtigt werden, um die Behandlung mit Donanemab entsprechend der Fachinformation durchzuführen. Darüber hinaus trägt der Nachweis der Reduktion der Amyloidlast nach 6 bzw. 12 Monaten durch die kürzere Behandlungsdauer zu einer Reduktion der Gesamtkosten der Therapie bei.	

Literaturverzeichnis

1. Lilly, E., *KISUNLA - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS* 2026.
2. Life Molecular Imaging. *Neuraceq : EPAR - Product Information (Deutsch)*. 2025 16.12.2025]; Available from: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/neuraceq-epar-product-information_de.pdf.
3. Sims, J.R., et al., *Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2023. **330**(6): p. 512-527.
4. Drzezga, A. and H. Barthel, *Imaging and Fluid Biomarkers of Alzheimer Disease: Complementation Rather Than Competition*. Journal of Nuclear Medicine, 2025. **66**(Supplement 2): p. S32-S44.
5. Brendel, M., et al., *A β status assessment in a hypothetical scenario prior to treatment with disease-modifying therapies: Evidence from 10-year real-world experience at university memory clinics*. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 2024. **16**(4): p. e70031.
6. Ceccaldi, M., et al., *Added value of (18)F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study*. Alzheimers Dement, 2018. **14**(3): p. 293-305.
7. Blazel, M.M., et al., *Factors Associated with Lumbar Puncture Participation in Alzheimer's Disease Research*. J Alzheimers Dis, 2020. **77**(4): p. 1559-1567.
8. Moulder, K.L., et al., *Factors Influencing Successful Lumbar Puncture in Alzheimer Research*. Alzheimer Disease & Associated Disorders, 2017. **31**(4): p. 287-294.
9. Stafford, E., et al., *Securing direct stakeholder feedback to inform clinical research in serious mental illness: Results of a patient and family perspectives survey*. Psychiatry Research, 2023. **330**: p. 115574.
10. Tsvetkova, D.Z., et al., *Fear and Uncertainty Do Not Influence Reported Willingness to Undergo Lumbar Punctures in a U.S. Multi-Cultural Cohort*. Frontiers in Aging Neuroscience, 2017. **Volume 9 - 2017**.
11. La Joie, R., et al., *Treatment-related amyloid clearance (TRAC): a framework to characterize patients in the era of anti-amyloid therapies*. Alzheimers Dement, 2025. **21**(11): p. e70997.
12. Leuzy, A., et al., *Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease*. Alzheimer's & Dementia, 2025. **21**(3): p. e14528.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Donanemab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. März 2026

von 10:00 Uhr bis 11:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Herr Dr. Dichter
Herr Dr. Heisser
Herr Dr. Zschocke

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

Herr Prof. Dr. Schulz
Herr Prof. Dr. Dodel

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums der Technischen Universität München (TUM)**:

Herr Prof. Dr. Grimmer

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Prof. Dr. Bschor

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

Herr Prof. Dr. Jessen

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

Herr Prof. Dr. Drzezga

Angemeldeter Teilnehmender des **Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München**:

Herr PD Dr. Vöglein

Angemeldeter Teilnehmender des **Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen**:

Herr Prof. Dr. Frölich

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH**:

Frau Rosenberger
Herr Elkashef

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

Frau Wilmes
Herr Schröder

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

Herr Dr. Flacke
Herr Martin

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Pfeiffer
Frau Dr. Hüber

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

Frau Schalabi

Frau Dr. Hemstedt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG**:

Frau Dr. Geserich

Frau Dr. Scharl

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

Herr Dr. Bluhmki

Frau Dr. Hoppe

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beginnen mit dem Wirkstoff Donanemab zur Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit. Wir haben es hier mit der Markteinführung eines neuen Wirkstoffs zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die darauf fußende Bewertung des IQWiG vom 28. Januar dieses Jahres.

Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland, hier auch eine Reihe nachgereichter Unterlagen, die Lilly auf der Basis der Dossierbewertung eingereicht hat, des Weiteren von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie, der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, dem Deutschen Netzwerk Gedächtnisambulanzen und dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen. Als Einzelsachverständige haben eine Stellungnahme abgegeben Herr PD Dr. Vöglein von der Neurologischen Klinik und Poliklinik der LMU München und Herr Professor Dr. Grimmer von der TU München sowie von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich von Biogen, Bristol-Myers Squibb, Eisai, GE Healthcare Buchler, Life Molecular Imaging, MSD Sharp & Dohme, Roche Pharma AG und UCB Pharma. Als Verbände haben der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Verband der Elektro- und Digitalindustrie eine Stellungnahme abgegeben, obgleich hier keine Stellungnahmeberechtigung vorliegt.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Dr. Dichter, Herr Dr. Heisser und Herr Dr. Zschocke, für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie Herr Professor Dr. Schulz und Herr Professor Dr. Dodel, für das TUM Universitätsklinikum Herr Professor Dr. Grimmer, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Professor Dr. Bschor, für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde Herr Professor Dr. Jessen, für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin Herr Professor Dr. Drzezga, für das Deutsche Netzwerk Gedächtnisambulanzen Herr Professor Dr. Frölich, für das LMU Klinikum in München Herr PD Dr. Vöglein, für Biogen Frau Rosenberger und Herr Elkashef, für UCB Pharma Frau Wilmes und Herr Schröder, für Roche Pharma Herr Dr. Flacke – Fragezeichen – und Herr Martin, für Eisai Frau Pfeiffer und Frau Dr. Hüber, für Life Molecular Imaging Frau Schalabi – Fragezeichen – und Frau Dr. Hemstedt, für GE Healthcare Buchler Frau Dr. Geserich und Frau Dr. Scharl, für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Bluhmki und Frau Dr. Hoppe sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich bitte zunächst Frau Professor Kretschmer, ich nehme an, Sie machen das, eine kurze Einführung zu geben, und dann gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Vielen Dank, Herr Hecken. Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren, guten Morgen! Wir sind mit Donanemab in der Zulassung der leichten kognitiven Störung und der leichten Alzheimer-Demenz bei nachgewiesener Amyloid-Pathologie bei Ihnen. Das Team stellt sich wie üblich vor, sodass Sie Namen und Funktionen zusammenbringen und wissen, wer die Fragen beantwortet. Dafür übergebe ich zuerst an meinen Kollegen, Herrn Zschocke.

Herr Dr. Zschocke (Lilly Deutschland): Guten Morgen! Mein Name ist Jürgen Zschocke. Ich bin HTA-Manager bei Lilly, arbeite in der Market Access-Abteilung und bin verantwortlich für das Dossier. Damit übergebe ich an meinen Kollegen, Herrn Dichter.

Herr Dr. Dichter (Lilly Deutschland): Guten Morgen auch von meiner Seite! Sascha Dichter ist mein Name. Ich bin in der medizinischen Abteilung bei Lilly Deutschland für Donanemab verantwortlich und übergebe an meinen Kollegen, Herrn Heisser.

Herr Dr. Heisser (Lilly Deutschland): Guten Morgen! Mein Name ist Thomas Heisser aus der Abteilung für Statistik und zuständig für Fragen der Methodik. Ich gebe das Wort zurück an Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Mein Name ist Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access. – Sie haben sich in den letzten Wochen bereits intensiv mit dem Thema Alzheimer auseinandergesetzt. Deshalb verzichte ich hier auf eine ausführliche Einführung in die Erkrankung. Stattdessen beginne ich mein Eingangsstatement mit einem Zitat von Ihnen, Herr Hecken; denn es fasst die Erwartungen und die Herausforderungen sehr gut zusammen. „Die Erwartungen von Patienten, ihren Familien und selbstverständlich auch von den behandelnden Ärzten an die Effekte der neuen Therapien sind Risiken. Angesichts des fortschreitenden Verlaufs der Alzheimer-Erkrankung, die die kognitiven Funktionen einschränkt und schlussendlich die Persönlichkeit der Betroffenen auslöscht, ist das mehr als verständlich.“ Zitat Ende.

Ihre Aussage unterstreicht die Dringlichkeit und Bedeutung, wirksame Behandlungsansätze zu finden, um den fortschreitenden Verlauf der Erkrankung zu verlangsamen und das Leben der Betroffenen und ihres Umfelds zu verbessern. Was umfasst den Behandlungsansatz, um den es heute geht? Es ist bekannt, dass die Amyloid-Pathologie einen Anteil an der Entstehung der Erkrankung hat. Allerdings liegt sehr wahrscheinlich ein multifaktorielles Krankheitsgeschehen vor, was es so schwierig macht, Therapien zu finden. Wir wissen auch, dass Patienten im Stadium der leichten kognitiven Störung ein über 90-prozentiges Risiko haben, in den nächsten fünf Jahren dement zu werden und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz absehbar in die mittelschwere Alzheimer-Demenz übergehen. Patienten mit einer leichten kognitiven Störung spüren erste Beeinträchtigungen, während Patienten mit einer leichten Alzheimer-Demenz bereits Beeinträchtigungen deutlicher wahrnehmen, dass zum Beispiel Alltagsaktivitäten wie Banküberweisungen, Ticket für die Bahn besorgen und Handybenutzung für sie problematisch sind. Beide Patientengruppen befürchten, dass es schlimmer wird und sie ihre Autonomie verlieren.

Mit der Zulassung von Donanemab haben wir nun die Möglichkeit, über den Amyloid-Ansatz das Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung ursächlich zu begrenzen. Wir stehen allerdings vor zahlreichen Herausforderungen, den Zusatznutzen für die leichte kognitive Störung und die leichte Alzheimer-Demenz getrennt und entsprechend der methodischen Anforderungen der frühen Nutzenbewertung darzustellen. Diese Herausforderungen ergeben sich daraus, dass in der pivotalen Studie die Auftrennung keine Anforderung der Zulassungsbehörde war und es trotz S3-Leitlinie ein heterogenes Vorgehen bei Diagnose und Therapie in der ärztlichen Praxis gibt. Um diesen Herausforderungen gerecht zu werden, haben wir im Dossier einerseits die Gesamtpopulation und andererseits eine Unterteilung nach den beiden Subpopulationen vorgenommen. Die Unterscheidung in den beiden Subpopulationen erfolgte dabei durch die Anwendung oder Nicht-Anwendung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren.

Die Ergebnisse zeigen in beiden Ansätzen signifikante Ergebnisse bei der Verzögerung der Erkrankung und beim Erhalt von Kognition und Altersfunktionen. Unerwünschte Ereignisse lagen vor, und zwar bei ARIAs, Infusionsreaktionen und Therapieabbrüchen. Das Vorgehen der Aufteilung beruht auf der Empfehlung der S3-Leitlinie zur Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren. Sie empfiehlt den Einsatz nur bei milder Alzheimer-Demenz. Als Proxy halten wir den von uns eingeschlagenen Weg für durchaus geeignet.

Uns ist aber bewusst, dass diese Art der Auswertung mit Limitationen behaftet ist, wie sie übrigens auch bei jeder anderen Methode zur Stadien-Einteilung besteht. Der Off-Label-Einsatz von Acetylcholinesterase-Inhibitoren kann hier ein Faktor sein, auch wenn bisher eine systematische Analyse dazu nicht verfügbar ist. Uns liegen Daten aus einer Krankenkassenanalyse vor, die einen zweiprozentigen Off-Label-Ansatz zeigen. Das heißt, es kann nicht eindeutig bestimmt werden, wie hoch der Off-Label-Einsatz und damit das Ausmaß der Unsicherheit bei dem von uns gewählten Auswertungsansatz tatsächlich sind. Auch geben wir zu bedenken, dass Unschärfen bei der Zuteilung in Teilpopulationen auch bei zahlreichen anderen Verfahren vorkommen und akzeptiert sind.

Um dieser Kritik trotzdem nachzukommen, haben wir mit der Stellungnahme eine Reihe zusätzlicher Analysen vorgelegt, um die Ergebnisse aus dem Dossier zu untermauern. Dafür wurden die Gruppen, die wir durch den Einsatz der Acetylcholinesterase-Inhibitoren in die beiden Subpopulationen getrennt haben, anhand von klinischen Bewertungsinstrumenten schärfer abgegrenzt. Eine Unterteilung auf der Basis der ärztlichen Einschätzung lag in unserer Studie nicht vor. Deshalb haben wir für die ergänzenden Analysen anerkannte und validierte klinische Bewertungsinstrumente eingesetzt. Das waren der Mini-Mental-Test, kurz MMST, und das Clinical Dementia Rating, kurz CDR, der letzte in zwei unterschiedlichen Berechnungsverfahren, dem Global Score und dem Sum of Boxes. Den CDR sehen wir hierbei als das zuverlässigste Instrument zur Stadieneinteilung an, den MMST als Ergänzung.

Was spricht für die Verwendung des CDR als valides Instrument zur Stadieneinteilung? Der CDR ist für die Stratifizierung national und international etabliert und validiert. Der CDR weist eine hohe Sensitivität und Spezifität von ungefähr 90 Prozent auf, wie eine Metaanalyse von 15 Studien zeigt. Der CDR findet in der neuesten Update-Version der S3-Leitlinie als Instrument zur Stadieneinteilung Anerkennung. Der CDR systematisiert, objektiviert und macht die Bewertung reproduzierbar. Es werden immer dieselben sechs klinisch relevanten Domänen bewertet. Kognition und Altersfunktionen werden dabei gleichwertig berücksichtigt. Der CDR erfasst auch leichte, aber konsistente Altersveränderungen. Die Anwendung des CDR stellt eine inter- und intra-rater reliability sicher, erhöht also die Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit der Stadieneinteilung. Der CDR standardisiert also ärztliches Urteil, ersetzt es jedoch nicht.

Vermutlich hat das IQWiG auch deshalb den CDR als Instrument der Schweregradbestimmung mit den von uns verwendeten Schwellen als evidenzbasiertes Instrument beschrieben. Die Auswertungen nach diesen Kriterien konnten weiterhin die Überlegenheit von Donanemab für die leichte kognitive Störung und die leichte Alzheimer-Demenz nachweisen, und zwar sowohl bei der Verzögerung der Erkrankung als auch beim Erhalt von Kognition und Altersfunktionen. Die Ergebnisse sind zum größten Teil signifikant. Zum Teil verlieren wir die Signifikanz, behalten allerdings die numerischen Vorteile.

Bei den Analysen, bei denen wir die Signifikanzen verlieren, sind die Punktschätzer weiterhin im gleichen Bereich wie in der größeren Population, und die Konfidenzintervalle lagen etwas weiter auseinander, was sich mit der kleineren Patientenzahl in diesen Auswertungen erklären lässt. In dieser strengen Aufteilung nach CDR Global Score und Sum of Boxes zeigen die Daten zum Beispiel, dass das Risiko bis zur dauerhaften Verschlechterung bei der leichten kognitiven Störung um 60 Prozent und bei der leichten Alzheimer-Demenz um 25 Prozent verringert ist. Wir sehen das als bedeutsame Effekte in diesem wesentlichen patientenrelevanten Endpunkt an, der anzeigt, dass Donanemab die Erkrankung eindrucksvoll verzögern kann.

Die Auswertungen der unerwünschten Ereignisse ergaben in dieser enger gefassten Population keine über die im Dossier bereits beschriebenen Ereignisse hinausgehenden Signale. In Summe können wir zeigen, dass Patienten mit leichter kognitiver Störung und leichter Alzheimer-Demenz von der Behandlung mit Donanemab profitieren. Donanemab verzögert das Fortschreiten der Erkrankung, und wir erreichen sogar, dass bei etwa doppelt

so vielen Patienten im Vergleich zur Kontrolle Kognition und Altersfunktionen erhalten bleiben. Das heißt, dass das Risiko, ins nächste Stadium der Alzheimer-Erkrankung mit all seinen Konsequenzen bezogen auf die Selbstständigkeit und den Betreuungsbedarf durch die Angehörigen zu rutschen, signifikant verringert ist.

Ergebnisse werden durch die Effekte der unerwünschten Ereignisse vielleicht vordergründig gemindert, allerdings liegt die Anwendung von Donanemab ausschließlich in sehr erfahrenen Anwenderhänden. Dies ergibt sich durch die Auflagen des PEI, durch die Eingrenzung der Zielpopulation in der Zulassung und die Vorgaben in der Anlage III. Das Risiko für ARIAs und Infusionsreaktionen ist so beherrschbar. Für die Patienten und Angehörigen bedeuten die Effekte emotionale Entlastung und eine längere Selbstständigkeit, die sie ohne Therapie nicht hätten. Es liegt jetzt erstmals die Erkenntnis vor, dass Alzheimer relevant verzögert werden kann, und zwar durch einen einmaligen Behandlungszyklus mit Donanemab von maximal 18 Monaten. Wir sehen einen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. Es ist ein erster Schritt, es ist aber ein erster wichtiger Schritt für die emotional hochbelasteten Patienten und deren Angehörigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Die erste Frage knüpft an das an, was Sie sehr breit ausgeführt haben. Zum einen würde mich mit Blick auf die Kliniker interessieren, wie Ihre bisherigen Erfahrungen mit dem Wirkstoff auch vor dem Hintergrund der doch relativ komplexen Anwendung, die von Frau Kretschmer adressiert worden ist, sind. Zum Zweiten würde mich interessieren, wie Sie die weiteren Operationalisierungskriterien, die Frau Kretschmer gerade dargestellt hat, vor allen Dingen den CDR, als geeignet oder nicht geeignet ansehen, um weitere Operationalisierungskriterien zur Abbildung der Stadiendifferenzierung bezogen auf MCI versus leichte Demenz vornehmen zu können. Denn das sind die Dinge, die im Wesentlichen nachgeliefert worden sind. Einige von Ihnen haben darauf in ihren schriftlichen Stellungnahmen bereits rekurriert. Ich schaue einmal, wer sich als erstes gemeldet hat. – Herr Professor Grimmer, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Grimmer (TUM Universitätsklinikum): Bei uns am TUM-Klinikum haben wir mit Donanemab Erfahrung seit dem 3. November letzten Jahres, in der Zwischenzeit circa 50 Patienten, die wir behandeln. Das ist eine aufwendige Therapie. Das ist keine Therapie für jeden Alzheimer-Patienten. Es gibt eine Reihe von Kontraindikationen. Wir haben gehört, es gibt auch ein Sicherheitsthema, auf das man achten muss. Das heißt, Patienten müssen regelmäßig in die Kernspintomographie. Es braucht ein sehr umsichtiges Vorgehen, das im Moment, glaube ich, durch die Beschränkung der Anwender sehr gut gewährleistet wird und die Durchführung an Expertenzentren, erlaube ich mir, einmal zu sagen, und bei uns. Das funktioniert sehr gut. Patienten tolerieren diese Behandlung sehr gut. Das ist natürlich mühsam für jeden Beteiligten. Ein Vorteil der Substanz hier ist der, dass sie zum Beispiel nur alle vier Wochen gegeben werden muss, was durchaus als Erleichterung wahrgenommen wird.

Den klinischen Schweregrad bestimmen wir – das zu Ihrer zweiten Frage – seit Jahrzehnten mit der Clinical Dementia Rating Scale, um vom subjektiven ärztlichen Urteil hin zu einem sehr standardisierten Vorgehen übergehen zu können. Das erlaubt uns, den Schweregrad der Patienten beurteilerübergreifend robust abzubilden. Das ist also tatsächlich gelebte klinische Routine, zumindest an solchen Expertenzentren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grimmer. Jetzt habe ich Herrn Professor Jessen, Herrn Professor Bschor und Herrn Professor Mühlbauer. Bitte schön, Herr Jessen.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Ich kann das so bestätigen. Am Zentrum Köln behandeln wir in der Psychiatrie und auch in der Neurologie. Wir haben insgesamt ungefähr 40 Patienten in Behandlung, ungefähr die Hälfte mit Donanemab. Die Umsetzbarkeit funktioniert gut, auch die diagnostischen Schritte im Vorfeld, die Genotypisierung, die Aufklärung darüber, die

Biomarkerbestimmungen sind schon lange etabliert, und die Therapien sind grundsätzlich gut verträglich. Es gibt gelegentlich leichte Infusionsreaktionen, die man aber beherrschen kann. Wir haben insgesamt bei diesen 40 Patienten über beide Substanzen hinweg in den ersten Behandlungsmonaten drei asymptomatische ARIAs gesehen. Also auch das ist gut steuerbar. Wir haben bisher unter den Therapien keine symptomatische ARIA gesehen.

Zur CDR kann man sagen: Wenn man sich die genauen Inhalte anschaut, sieht man, dass es eine recht scharfe Abgrenzung ist zwischen dem, was im CDR als questionable cognitive impairment oder mild cognitive impairment bezeichnet wird, also Beeinträchtigungen, die da sind, aber die Selbstständigkeit als wesentliches Differenzierungskriterium noch erhalten lassen. Wenn man sich die Items anschaut, bei CDR 1 ist es genau so, dass da dieser Selbstständigkeitsverlust stattfindet und das stattfindet, was eigentlich eine Demenz ist. Das ist ein hochentwickeltes Instrument und sehr gut geeignet, finde ich auch, wie Herr Grimmer sagt, zur operationalisierten Differenzierung von leichter kognitiver Störung und leichter Demenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Jessen. Jetzt Herr Professor Bschor.

Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ): Die Unterteilung zwischen leichter kognitiver Störung und leichter Demenz ist wichtig. Deshalb ist sie in der zVT nicht nur so vorgegeben worden, sondern wird auch in der S3-Leitlinie vorgenommen und mit unterschiedlichen Therapieempfehlungen. Es entspricht auch der Zulassung der Acetylcholinesterase-Hemmer, die für das eine nicht zugelassen sind und für das andere ja. Wir können von der AkdÄ nicht bestätigen, was Frau Professor Kretschmer sagte, dass 90 Prozent der Patienten mit leichter kognitiver Störung in eine Alzheimer-Demenz übergehen. Eine Metaanalyse von 2024, Salemme, publiziert in „Alzheimer's & Dementia“, oder sogar vom letzten Jahr. Die hatten also 89 Studien mit einem mittleren Follow-up von 5,2 Jahren. Da gingen gerade einmal 41,5 Prozent in eine Demenz über und das auch nur in den klinischen Populationen.

Das heißt, wenn man zum Beispiel in Gedächtnissprechstunden rekrutiert, in den bevölkerungsbezogenen Studien, waren es sogar nur 27 Prozent. 49 Prozent der Patienten mit mittlerer kognitiver Störung waren stabil, und sogar bei 8,7 Prozent bzw. bei den populationsbezogenen Studien sogar bei 28 Prozent kam es zu einer Reversion, also zu einer Rückbildung der kognitiven Defizite. Aus diesem Grund scheint uns diese Unterteilung wichtig. Das ist auch nicht eine alleinstehende Metaanalyse; 2009 in Acta Psychiatrica Scandinavica ganz ähnliche Ergebnisse. Dass die S3-Leitlinie die Acetylcholinesterase-Hemmer für die milde kognitive Störung nicht empfiehlt, liegt daran, dass es da keinen Wirksamkeitsnachweis gibt.

Herr Hecken, Sie haben nach der Eignung der CDR gefragt. Das ersetzt natürlich nicht die ärztliche Diagnosestellung, bei der das entscheidende Kriterium ist, ob die Alltagskompetenz und die Selbstständigkeit durch die kognitiven Defizite eingeschränkt sind. Nach meiner Erfahrung lässt sich das mit einer Eigen- oder Fremdanamnese mit den Angehörigen in der Regel relativ gut erheben und zuordnen.

Letzte Bemerkung: Die Einteilung nach der CDR behebt nicht das Problem, dass trotzdem letztlich nicht die Medikation nach der Vorgabe der zVT gegeben wird. Wir hätten bei der leichten Alzheimer-Demenz entweder keine Berücksichtigung, welche Medikation in der Placebo-Gruppe gegeben wird, oder wenn wir das kombinieren mit: muss vorher schon Acetylcholinesterase-Hemmer gehabt haben, wie es ursprünglich im Dossier des pU gemacht wurde, führt das dazu, dass wir nicht Donanemab gegen Acetylcholinesterase-Hemmer vergleichen, sondern Donanemab plus Acetylcholinesterase-Hemmer gegen Acetylcholinesterase-Hemmer, und das ist eine andere Fragestellung, die uns nicht beantwortet, ob es bei Donanemab allein auch eine Überlegenheit, einen Zusatznutzen gäbe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Bschor. Jetzt habe ich Herrn Professor Mühlbauer, Herrn Professor Grimmer, Herrn Professor Jessen und Herrn Professor Frölich auf der Rednerliste. Bitte schön, Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte das ergänzen, was Herr Kollege Bschor gerade ausgeführt hat. Vielleicht noch eine Vorbemerkung dazu: Die Daten, die uns vorliegen, beweisen nicht die nicht ausreichende Wirksamkeit oder einen Zusatznutzen von Donanemab, also des neuen Beta-Amyloid-Antikörpers. Aber umgekehrt muss man sagen, sie beweisen leider auch nicht den Zusatznutzen, sodass wir nicht sagen können, der Zusatznutzen liegt nicht vor. Aber die Daten, das können wir sagen, reichen auf jeden Fall nicht aus. Das ist schon mal der fehlende Vergleich gegenüber der zVT, wie Herr Kollege Bschor schon ausgeführt hat.

Ich würde gerne noch einmal, weil jetzt die Endpunkt-Diskussion aufgebracht wurde, daran erinnern, dass in einem Amendment – das ist im Dossier des Unternehmers im Modul 4a, ich glaube auf Seite 454 – darauf hingewiesen wurde, dass der primäre Endpunkt nachträglich vom CDR zu einem letztendlich vom pharmazeutischen Unternehmer selbst eingeführten neuen Endpunkt iADRS geändert wurde. Dementsprechend haben wir unsere Zweifel – wir, das sind die AkdÄ und die Arbeitsgruppe, die das bearbeitet hat –, was tatsächlich letztendlich an primärer Variable als Ergebnis herausgekommen ist. Das ist auch deshalb etwas erschwert, weil nicht einmal das, der primäre Endpunkt, dann eigentlich nach Regeln der statistischen Kunst ausgewertet wurde. Es fehlen sozusagen die statistischen Angaben wie Streuwerte, Signifikanzberechnung usw. Dementsprechend finden wir nur eigentlich operationalisierte, sagen wir ungerechnete, anteilige Berechnungen, und sagen, der Zusatznutzen lässt sich aus diesen vorliegenden Daten nicht ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. Jetzt habe ich – ich lese das vor – noch fünf Wortmeldungen, und danach würde ich den Bänken die Möglichkeit geben, Fragen zu stellen: Herr Professor Grimmer, Herr Professor Jessen, Herr Professor Frölich, Herr Dr. Vöglein und Herr Professor Drzezga. Beginnen wir mit Herrn Grimmer. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Grimmer (TUM Universitätsklinikum): Nur kurz zur Ergänzung: Herr Bschor hat recht, was seine Daten zur MCI-Prognose als Syndrom an sich angeht, deren Ätiologie sehr heterogen sein kann. Ich glaube, der Antragsteller hat darauf referenziert, wenn es ein MCI-Syndrom bei zugrunde liegender Alzheimer-Krankheit, die eine voranschreitende Hirnerkrankung ist, nicht anzunehmen ist, dass die Patienten über die Jahre hinweg wieder gesund werden oder sich stabilisieren, sondern da decken sich alle Daten eindeutig. Diese Patienten werden kränker und natürlich schreiten sie in absehbarer Zeit zu einer Demenz voran. Das nur zur Ergänzung, nicht, dass der fälschliche Eindruck entsteht, man könnte ein MCI bei Alzheimer auf Dauer unbehandelt lassen oder es sei gar nicht würdig.

Die Idee mit der Hintergrundtherapie, mit den Antidementiva, ist völlig richtig dargestellt. Wir haben hier, ich möchte daran erinnern, einen völlig neuen Wirkmechanismus. Diese Therapie soll den Krankheitsverlauf aufhalten und unterscheidet sich damit, wie der G-BA selber immer wieder feststellt, entscheidend von dem, was wir an symptomatischen Behandlungsmechanismen wie den Antidementiva haben. Insofern ist es immer im Sinne einer Kombinationstherapie, soweit die Hintergrundtherapie mit Cholinesterase-Hemmern indiziert ist, zu verstehen. Man würde den Patienten nicht eine symptomatische Behandlung vorenthalten, um im Gegenzug das Voranschreiten der Alzheimer-Krankheit zu hemmen. Das sind komplementäre Wirkmechanismen. Genauso sind die Zulassungsstudien durchgeführt worden, dass Patienten alle Zugang zu den etablierten Therapieverfahren haben durften.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimmer. – Herr Professor Jessen, bitte.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Ich wollte auch auf den Kommentar von Herrn Bschor eingehen. Ich glaube, hier liegt dieses grundsätzliche andere Verständnis vor. Leichte kognitive Störung ohne ätiologische Diagnose ist nur in weniger als 50 Prozent der Fälle der Alzheimer-Krankheit zuzuordnen. Entsprechend sind dann auch die Übergangsraten zur Demenz geringer. Die Demenz, die hier als Alzheimer-Demenz immer mit der Demenz gleichgesetzt wird, die in der Studie untersucht wird, ist davon abzugrenzen, dass sich die Leitlinienaussagen zur Demenz auch auf das Alzheimer-Demenz-Syndrom ohne Biomarkernachweis beziehen. Insofern haben wir es hier, wie Herr Grimmer sagt, in Wirklichkeit mit einem Kontinuum zu tun, und ein MCI war leichter und geht bei Alzheimer-Krankheit in einem sehr hohen Maß in eine Demenz über, weil es ein Krankheitskontinuum ist.

Ich möchte abschließend noch sagen, es wird immer auf die Leitlinie referenziert. Empfehlung 16 in der Leitlinie sagt glasklar, dass die Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung als Kontinuum hin zur Demenz unter Zuhilfenahme von Biomarkern diagnostizierbar ist. Also das Krankheitskonzept, um das es bei dieser Therapie geht, ist in der Leitlinie verankert. Allerdings gab es bisher zu diesem Krankheitskonzept noch keine Therapien. Deshalb ist daran keine Therapieempfehlung geknüpft. Wenn man es so betrachtet, gibt es in der Leitlinie keine wirkliche Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Jessen. – Herr Professor Frölich.

Herr Prof. Dr. Frölich (DNG): Ich wollte zwei Kommentare abgeben. Der eine bezog sich auch auf diese Diskussion um MCI oder MCI mit Biomarkern nachgewiesener Alzheimer-Pathologie. Auch die italienische Publikation aus dem Jahr 2025, die Herr Kollege Bschor zitierte, bezieht sich ausdrücklich nur auf die neuropsychologisch und klinisch erfolgte MCI-Diagnostik und bezieht biomarkerbasierte Alzheimer-Krankheit ausdrücklich nicht in diesen verschiedenen Stadien ein. Das ist der Grund für diese unterschiedlichen Übergangsraten, die man da hat. Das ist schon ausführlich diskutiert worden.

Das Zweite bezieht sich auf die CDR. Wenn man die klinische Einschätzung, das klinische Urteil leichte kognitive Störung oder leichte Demenz operationalisieren möchte, dann ist wirklich die CDR-Skala insbesondere, wie sie in solchen ausführlichen klinischen Studien gemacht wird – dort gibt es ein individuelles, ausführliches Rater-Training zur Erhöhung der Reliabilität der Einschätzung. Die Rater, die in diesen Studien tätig sind, müssen im Umgang mit Demenzpatienten erfahren sein, um die ganze Spannweite der Dimensionalität der Symptome richtig erfassen und daran die Einschätzung machen zu können. Diese sechs Domänen auf dieser Skala, die wir übrigens in der Gedächtnissprechstunde in einer abgespeckten Version immer auch mit benutzen, um die Reliabilität unserer diagnostischen Einschätzung zu belegen, die Validität zu belegen, umfassen die Kernsymptomatik, nicht nur Kognition, sondern auch die funktionalen Auswirkungen, die in drei verschiedenen Reflexionen durch das Urteil erhoben werden. Insofern ist die CDR wirklich ein sehr guter operationalisierter Vorgang, an dem man die ärztliche Globaleinschätzung leichte kognitive Stimmung oder leichte Demenz valide erfassen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Frölich. – Herr Dr. Vöglein, bitte.

Herr. Dr. PD Vöglein (LMU Klinikum, München): Herr Professor Hecken, mein Video funktioniert noch nicht, aber Sie können mich hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehr gut.

Herr. Dr. PD Vöglein (LMU Klinikum, München): Ich möchte auf Ihre ursprünglichen zwei Fragen, die Sie gestellt haben, eingehen. Als erstes möchte ich mich vorstellen: Ich bin Neurologe am LMU-Klinikum in der Abteilung für Neurologie. Wir sind, glaube ich, etwas später gestartet als die Kollegen, die schon vorgestellt haben. Wir haben ungefähr

20 Patientenzentren übergreifend in unserer Psychiatrie, im Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung, in der Neurologie. Die ersten Erfahrungen, die von der Anzahl sehr begrenzt sind, sind sehr gut. Die Therapien werden sehr gut angenommen. Die Sicherheitsprofile bestätigen, was wir in den Phase-III-Studien gesehen haben. Sie bestätigen sogar die noch besseren Sicherheitsprofile, die wir aus den ersten Real-World-Data gesehen haben. Darüber hinaus ist es auch ein Aspekt, der sehr subjektiv ist, aber die Patienten nehmen das an. Die große Hoffnung, die in diesen Therapien liegt, hilft den Patienten und ist ungemein wichtig. Man sieht, dass die Patienten darauf gewartet haben und es jetzt sehr erfreulich annehmen.

Der zweite Punkt ist der CDR Sum of Boxes und der CDR Global Score. Das grundsätzliche Unterscheidungsmerkmal, ich will keine Eulen nach Athen tragen, aber das ist vollkommen klar, ist Alltagsbeeinträchtigung ja und Alltagsbeeinträchtigung nein. Wie kam diese Definition zustande? Das war historisch gesehen ein rein klinisches Urteil. Es gab nie eine Operationalisierung dafür. Das wird heutzutage relativ kritisiert, wenn man evidenzbasierte Medizin macht und nicht evidenzbasierte Medizin, also wenn man klinisch einfach nur sagt, der hat es oder der hat es nicht. Deshalb hat sich parallel der CDR entwickelt. Den hat John Morris Anfang der Neunzigerjahre mit dieser Fragestellung entwickelt, dieses subjektive klinische Urteil zu operationalisieren. Das hat er mit dem CDR getan.

Wenn man sich den CDR rein deskriptiv anschaut, diese sechs mal sechs Boxen, die Professor Frölich gerade erwähnt hat, zielt der CDR genau darauf ab, Alltagsbeeinträchtigungen ja oder nein zu unterscheiden. Deshalb halte ich das für ein geeignetes Tool und für das geeignete Tool, die Alltagsbeeinträchtigungen zu operationalisieren. Ich glaube, das ist nicht nur mein subjektives Gefühl, sondern das wurde auch in den Folgejahren, zum Beispiel 2012, in der O'Bryant-Arbeit systematisch validiert, sodass ich glaube, dass sowohl CDR Global als auch CDR Sum of Boxes hervorragende Tools sind, um die Alltagsbeeinträchtigungen abzubilden, und die besten Tools, die wir haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Vöglein. – Herr Professor Drzezga.

Herr Prof. Dr. Drzezga (DGN): Ich wollte noch einmal kurz auf die zitierte Studie von Salemme zurückkommen, die Herr Professor Bschor angeführt hat. Es ist in der Tat so, ich habe es gerade noch einmal nachgesehen, dass hier Studien sogar ausgeschlossen wurden, in denen Biomarkerprofile in der MCI-Gruppe den Alzheimer-Erkrankungsnachweis erbracht hatten. Ich stelle den Part kurz in den Chat. Die Patienten, um die es hier geht, waren in dieser Studie sogar systematisch ausgeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Drzezga. Jetzt Herr Mühlbauer bitte, danach Frau Bickel von der KBV. Herr Mühlbauer, AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Noch nicht beantwortet ist meine eingangs gestellte Frage – wir haben jetzt sehr viel über die Eignung des CDR gehört –, warum es in der laufenden Studie ein Amendment gab und der primäre Endpunkt vom CDR zum iADRS geändert wurde und umso erstaunlicher, warum der dann in dieser, sagen wir, statistisch korrekten Auswertung eigentlich überhaupt nicht mehr auftaucht. Also das erschließt sich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Grimmer hat sich zu Ihrer Frage gemeldet.

Herr Prof. Dr. Grimmer (TUM Universitätsklinikum): Die Entwicklung dieses iADRS geht zurück auf die Erfahrungen, als wir in den Bereich früher Alzheimer-Demenz gegangen sind. Früher, als es noch um Cholinesterase leicht zur mittelschweren Demenz bei Alzheimer-Krankheit um die Wirksamkeit ging, war noch so ein co-primärer Endpunkt-Ansatz Kognition und Funktion gefordert. Man hat dann gesehen, wenn man in diese frühen Stadien geht, dass es schwierig ist, mit den üblichen Alltagsaktivitätsskalen einen Effekt zu sehen, was dazu führte, dass die Aufsichtsbehörden, Zulassungsbehörden empfohlen haben, einen

globalen Endpunkt für den Schweregrad zu etablieren. Da haben sich viele Hersteller für die Clinical Dementia Rating Scale entschieden. Das ist deshalb auch ein Key Secondary Endpoint, der in dieser Zulassungsstudie mitgelaufen ist, um die Vergleichbarkeit substanzübergreifend zu ermöglichen, zum Beispiel mit Lecanemab, dem Antiamyloid-Antikörper.

Lilly selber hat sich damals – die haben schon eine lange Tradition bei dem Versuch, Disease-Modifying-Therapies zu entwickeln – dafür entschieden gehabt, selbst einen Endpunkt zu generieren, der eine Kombination ist aus einem etablierten Kognitionstest, der ADAS-Cog, und den sogenannten instrumentellen Funktionen des täglichen Lebens, den iADL, aus einem etablierten Alltagsfragebogen, dem ADCS-ADL. Das heißt, die haben eigentlich das gemacht, was die CDR auch macht. Sie haben die relevanten Domänen der Demenz, Kognition und Alltagsbeeinträchtigung, in einem Fragebogen kombiniert. Es hat letztlich historische Gründe, dass Lilly da quasi immer noch dranhängt. Aber zur Vergleichbarkeit ist die CDR mitgelaufen, und wie Sie, Herr Mühlbauer, gesehen haben, die Ergebnisse gehen exakt in die gleiche Richtung. Das passt also schon zu dem Konzept, dass die auch sehr ähnliche Dinge abbilden. Ich hoffe, es hilft.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Darf ich kurz zurückfragen? Entschuldigung. Warum wurde er dann –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Herr Mühlbauer, jetzt ist erst Lilly an der Reihe. Wir machen hier keine muntere Diskussionsrunde, danach können Sie noch einmal replizieren, und dann kommt Frau Bickel. Lilly wollte auch dazu ausführen.

Herr Dr. Zschocke (Lilly Deutschland): Herr Mühlbauer, Herr Grimmer hat Ihnen schon den ersten Teil Ihrer Frage zu der Erläuterung des iADRS beantwortet. Ich werde gerne noch etwas zu der Analyse des iADRS sagen, die wir im Dossier vorgenommen haben. Wir haben den iADRS auf zwei unterschiedliche Arten und Weisen analysiert, um ihn in einen patientenrelevanten Endpunkt umzuwandeln. Wir haben uns einmal angesehen, ob anhand des iADRS der vollständige Erhalt der Funktionen und Alltagsaktivitäten zu Woche 76 bestehen bleibt. Zum anderen haben wir uns angesehen, wie sich das Risiko einer Verschlechterung im iADRS um mindestens 15 Prozentpunkte verhält.

Wir haben uns ganz nah an den IQWiG-Methoden orientiert, vor allem, was die 15 Prozent betrifft. Wir haben auch die Einzeldomänen dargestellt, nach ADAS-Cog13 und iADL, sodass sichtbar wird, woher der Effekt getrieben wird. Man sieht aber, dass sie in beiden Domänen gut zu dem Gesamtscore beitragen, als Beispiel in der neu gebildeten Teilpopulation a1. Das ist die Population mit der leichten kognitiven Einschränkung. Das sind die Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor bekommen, die aber auch einen CDR-Globalscore von 0,5 oder ein Sum of Boxes bis 4 haben, also was ganz deutlich unsere MCI-Population abbildet. Hier sieht man zum Beispiel, dass zu Woche 76 ein statistisch größerer Anteil unter Donanemab die Kognition und Alltagsaktivitäten erhält, im iADRS gemessen im Vergleich zu Placebo. Wir haben im Dossier und der Stellungnahme die Analysen, die Methodik und auch die Ergebnisse wirklich voll transparent dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mühlbauer, jetzt können Sie noch einmal replizieren, danach erhält Frau Bickel das Wort.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ganz kurz nur die Frage: Wenn ich schon den primären Endpunkt durch ein Amendment ändere, warum findet er sich dann nicht in der Auswertung, wie er hier definiert ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Lilly.

Herr Dr. Heisser (Lilly Deutschland): Wir können die Bedenken nicht nachvollziehen. Der iADRS wurde komplett dargestellt im Dossier und in der Stellungnahme samt Unterinstrumenten entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung. Im Übrigen

möchte ich darauf hinweisen, die Bewertung des Instruments wurde ausführlich diskutiert. In der Zulassung, Seite 78 EPAR, können Sie gerne nachlesen, dass das akzeptiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel (KBV): Mich würde trotzdem interessieren, inwieweit CDR zur Unterscheidung MCI und leichter Alzheimer-Demenz geeignet ist. Das habe ich jetzt von den Klinikern gehört. Sie haben gesagt, sie wenden das auch an. Da gibt es jetzt diese zwei Instrumente. Ich glaube, einer der Kliniker hat eben gesagt, sie sind beide geeignet, aber welcher – entweder der Global Score oder der Sum of Boxes – wird eher zur Unterscheidung genutzt? Das ist die Frage, die wir uns stellen, wenn wir diese Studie nachauswerten lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Bickel. – Herr Professor Grimmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimmer (TUM Universitätsklinikum): Um es einfach zu machen: Die CDR Global erlaubt eine Zuordnung zu dem MCI bei Alzheimer-Krankheit oder der leichtgradigen Demenz bei Alzheimer-Krankheit. Das ist das gröbere Maß, das vielleicht das klinisch robuste Maß abbildet oder den Versuch, wenn man sagt, man hat die Notwendigkeit, neue Therapien zu vergleichen mit bereits vorliegenden Therapien, die dann zum Beispiel für MCI oder für leichtgradige Demenz unterschiedlich zugelassen sind, um das herunterzubrechen. Die CDR SoB ist quasi das feinere Maß. Das bildet tatsächlich die Einzelwerte ab, hat deshalb eine höhere Variabilität, ist für statistische Analysen deshalb das geeignete Maß, weil es Korrelationsanalysen erlaubt, weil es sehr schön erlaubt, die Verschlechterung über die Zeit sehr gut und sehr genau abzubilden, während dieser Globalwert eigentlich immer nur dieses Kliniker-Urteil MCI leichtgradige, mittelschwere Demenz erlaubt. Es hängt ein wenig vom Verwendungszweck ab, worum es geht. Also die CDR Global nutzen wir, wenn wir Diagnosen für Arztbriefe stellen, damit den Kostenerstatern klar ist, in welchem Bereich wir uns hier befinden, zum Beispiel leichtgradige Demenz und damit Indikation für den Cholinesterase-Hemmer und entsprechend nicht pharmakologische Behandlungen, und die CDR Sum of Boxes ist sozusagen immer dieses Forschungsinstrument, wenn man tatsächlich relevante Korrelations- oder andere Auswertungen vornehmen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimmer. – Herr Professor Bschor noch dazu und Frau Selbach vom IQWiG, dann die Nachfrage, ob Frau Bickels Frage beantwortet ist. Herr Bschor.

Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ): Ich wollte Herrn Mühlbauers Verwunderung unterstützen. Nach diesem Protokoll Amendment wurde der primäre Endpunkt auf die Veränderung im iADRS-Summenscore geändert. Gerade haben Sie dargestellt, dass eigentlich nur sekundäre Endpunkte berichtet wurden, die daraus abgeleitet wurden, nämlich die Zeit bis zur Verschlechterung und der Anteil des vollständigen Erhalts von Kognition und Alltagsaktivitäten. Aber die eigentliche Veränderung des iADRS-Scores über 76 Wochen findet sich im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nur ansatzweise. In der Abbildung 4.1 sieht man eine Grafik, wie dieser Wert heruntergeht, sie enthält aber keine auswertbaren Streuwerte und auch keinen Signifikanzvergleich zwischen den Gruppen. Daher kam die Irritation von Herrn Mühlbauer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dazu hat sich Lilly gemeldet. Danach käme Frau Selbach.

Herr Dr. Heisser (Lilly Deutschland): Einfache Antwort: Die Analysen im Dossier sind im Einklang mit den Anforderungen für die frühe Nutzenbewertung, und konkret ist unsere Wahrnehmung, dass Responderanalysen im Vordergrund stehen. Das ist die Erfahrung aus inzwischen mehr als 1 000 Verfahren und entsprechend sind diese Analysen im Vordergrund des Dossiers.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Selbach vom IQWiG.

Frau Dr. Selbach (IQWiG): Ich wollte auch etwas zu dem Instrument CDR sagen. Wir haben mit dem CDR durchaus einen Endpunkt in der Studie erfasst, der die Krankheitsschwere abbilden kann, wohlgermerkt allerdings ein Endpunkt und nicht primär ein Diagnose-Werkzeug. Wie Frau Professor Kretschmer am Anfang ausgeführt hat, wäre die Diagnose durch den Arzt gerade im Hinblick auf die Alltagsaktivitäten zu bevorzugen. In der aktuellen Leitlinie, die von 2025 ist, die ist nicht so alt wie der CDR, sondern sehr viel jünger, wird darauf abgestellt, dass man bei der Diagnose auf individuelle Patientenfaktoren schauen muss, und das kann unserer Ansicht nach ein einzelnes Instrument nicht leisten.

Wir haben durch das Lecanemab-Verfahren, ich sage einmal glücklicherweise, eine Studie vorliegen gehabt, in der sowohl die Diagnose nach NIA- und weiteren Kriterien sowie verschiedene Instrumente erfasst wurden, die wir hier auch haben. Da sieht man zum Beispiel, dass in der Population, in der durch den Arzt leichte Alzheimer-Demenz diagnostiziert wurde, immerhin die Hälfte der Patienten einen CDR-Global-Score von 0,5 haben. Das hat sich in der Studie 50:50 auf einen CDR-Global-Score von 0,5 und 1 verteilt. Deshalb sind wir sehr skeptisch, ob man den Global-CDR als Annäherung an die Diagnose verwenden kann. – So viel erst einmal dazu. Ich hätte noch wichtige Fragen zu den vorliegenden Auswertungen, aber die kann ich auch später noch stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich würde jetzt einmal durchgehen. Zu Ihrem Einwand haben sich Herr Grimmer, Lilly und Herr Dr. Vöglein gemeldet. Dann würde ich Frau Bickel fragen, ob ihre Frage beantwortet ist. Danach ist Frau Schulz vom GKV-SV an der Reihe, und anschließend können Sie wieder fragen, Frau Selbach. Herr Grimmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimmer (TUM Universitätsklinikum): Frau Selbach, die Frage, die Sie aufreißen, ist sozusagen „evidence based medicine“ versus „eminence based medicine“. Die CDR ist ein umfassendes standardisiertes Interview, mit dem wir den Demenz-Schweregrad erheben. Demgegenüber kann jeder Experte sagen, ich habe auch eine Vorstellung, was ein Demenz-Schweregrad ist, mache es aber einfach an nichts fest. Diese Unterscheidung gibt es in der Medizin tatsächlich manchmal. Deshalb ist es nicht völlig überraschend, dass es nicht immer zu 100 Prozent matcht.

Falls es Ihnen hilft: Wie gesagt, vor 30 Jahren habe ich das bei uns umstellen lassen, damit wir den Demenzschweregrad über Beurteiler hinweg einheitlich darstellen und nicht jeder sagt, ich als Spezialist habe meine eigene Vorstellung. Deshalb wird bei uns der Demenz-Schweregrad immer anhand des CDR-Interviews durchgeführt. Das heißt, ich kann Ihnen nicht zustimmen, dass es kein Diagnostikinstrument ist. Das würde meiner jahrzehntelangen Praxis eklatant widersprechen. Natürlich steht es jedem Experten frei, aufgrund nicht spezifizierter Details Diagnosen zu stellen. Das gibt es leider in der Medizin, wie gesagt, immer. Aber ich halte es für einen großen Vorteil, wenn man sich an so etwas Standardisiertem orientiert. Dieses Interview beinhaltet alle individuell bedeutsamen Domänen und ist ein offenes Interview. Ich darf also auch nachfragen. Es ist nicht so, dass mir da Patientenspezifika entgehen, weil ich ein Interview durchführe. Es wird nicht schlechter, will ich damit sagen. Aber es hat dadurch eine Eineinheitlichkeit und eine Vergleichbarkeit gegeben. und ich glaube, es ist in der Diagnostik von Demenzen ein Schritt vorwärts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimmer. – Herr Heisser von Lilly, bitte.

Herr Dr. Heisser (Lilly Deutschland): Frau Selbach, man darf nicht vergessen, dass wir, bevor wir den CDR Sum of Boxes-Filter anlegen, noch die Therapiesituation als Proxy vorgeschaltet haben. Wir sind nach wie vor der Meinung, dass aus der Information, ob ein Patient behandelt wird oder nicht, schon Rückschlüsse auf das Krankheitsstadium geschlossen werden können. Wir sehen, wenn wir nach der Therapiesituation aufteilen, dass Patienten mit einem Antidementivum zu Baseline bereits weiter in ihrer Krankheit fortgeschritten sind. Das sieht man in den Baseline-Charakteristika. Man sieht im Übrigen auch, dass die

Unterschiede zwischen den Teilpopulationen, die wir gebildet haben, in einer sehr ähnlichen Größenordnung sind im Vergleich zur CLARITY AD-Studie, wo zum Beispiel nach dem Klinischen Urteil aufgeteilt wurde. Wir haben sehr ähnliche Muster. Jetzt setzen wir noch zusätzlich den CDR Sum of Boxes-Filter zu der Therapiesituation auf und bekommen darauf noch eine viel stärkere Auftrennung, wie wir das in den Baseline-Charakteristika zeigen können. Es ist wirklich ein methodisch sehr konservatives Vorgehen, wo man sich schon sehr sicher sein kann, dass wir in diesen neugebildeten Populationen eine sehr scharfe Aufteilung mit noch weniger Grauzonen in der Mitte haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Vöglein.

Herr PD Dr. Vöglein (LMU Klinikum, München): Ich möchte kurz zur CDR Stellung nehmen, weil ich glaube, das ist sehr wichtig, und ich möchte aus meiner klinischen Erfahrung berichten, damit klar wird, wie die CDR auch plastisch funktioniert. Ich benutze dieses Tool seit mittlerweile über zehn Jahren, und das funktioniert folgendermaßen, dass man sowohl einen Angehörigen oder eine Person, die den Patienten sehr gut kennt, was man vorher verifizieren muss, befragt, als auch den Patienten. Das, was Herr Bschor vorhin erwähnt hat, die Überlegenheit einer ordentlichen Fremdanamnese und Anamnese kann man aus meiner Sicht nicht gelten lassen, weil die CDR eine validierte, ausführliche, strukturierte Fremdanamnese und Anamnese ist. Ich wollte es kurz sagen, man redet 15 bis 20 Minuten mit dem Angehörigen, also mit der Person, die den Patienten gut kennt, und dann 15 bis 20 Minuten mit dem Patienten selbst. Also ist es im Endeffekt eine Fremdanamnese und Anamnese, die man so in der Klinik wahrscheinlich unter dem normalen Zeitpunkt nicht machen wird. Also ist es ein sehr gutes Tool, um das abzudecken.

Ein zweiter Punkt zu Frau Selbach, dass der individualisierte Aspekt nicht vorhanden ist: Ich würde sagen, das trifft so auch nicht zu. Das war genau das, warum die CDR entwickelt wurde. Wir hatten den MMSE zum Beispiel als kognitiven Schnelltest, als Tool schon viel länger, aber der wesentliche Nachteil bei solchen Tests wie MMSE oder auch dem MoCA ist, dass es keine klinische Beurteilung gibt. Das ist genau das, was die CDR starkmacht. Es ist ein strukturiertes Interview oder besser gesagt, es ist ein semi-strukturiertes Interview. Es gibt standardisierte Fragen, die die Qualität inter-rater-reliabel erhalten, aber es gibt auch die Aufforderung, falls mit diesen standardisierten Fragen Fragen offen bleiben, kommen individuelle Fragen, um die Ätiologie und die Stadienklassifizierung des Patienten möglichst genau zu gewährleisten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Vöglein. – Jetzt gehe ich zurück zu Frau Bickel. Ist Ihre Frage annähernd beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Bickel (KBV): Ja, vielen Dank. Ich nehme mit, dass Sie den CDR Global Score in der Praxis als Diagnose-Kriterium nutzen. Das habe ich jetzt aus diesen ganzen Antworten mitgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Frau Schultz vom GKV-SV, danach Frau Selbach und Frau Teupen.

Frau Schultz (GKV-SV): Meine Frage richtet sich an die Stellungnehmer, die nach unserer Kenntnis keine Interessenskonflikte in Bezug auf den pharmazeutischen Unternehmer haben. Das sollten Herr Mühlbauer und Herr Bschor von der AkdÄ sein. Wir fragen uns, inwiefern der Global Score der CDR, den wir gerade besprochen haben, Rückschlüsse auf die Ausprägung in den einzelnen Domänen zulässt; denn der fragt nicht nur die Alltagskompetenzen ab, sondern auch die kognitiven Funktionen. Ist es nicht möglich, dass bei diesem CDR Global Score von 0,5, der schon diskutiert wurde, bereits Beeinträchtigungen von Alltagskompetenzen vorliegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bschor und Herr Mühlbauer, Sie wurden unmittelbar angesprochen. Wer möchte antworten?

Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ): Soll ich, Herr Mühlbauer?

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ja, unbedingt, Herr Bschor, als Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Bschor.

Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ): Da stimme ich Ihnen zu, Frau Schultz. Einem Summenscore kann man dann nicht mehr entnehmen, woraus sich die Punkte zusammensetzen. Das ist ein Unterschied zu einer Diagnosestellung, zum Beispiel nach der ICD10, wo man sich die Kriterien genau anschaut. Da würde ich auch widersprechen, der Vorfilter nach der Vormedikation scheint aus klinischer Erfahrung überhaupt nicht geeignet zu sein. Es wird oft unscharf diagnostiziert und off-label behandelt. Die Studie wurde in acht Ländern auf vier Kontinenten durchgeführt, so dass wir da von einem sehr heterogenen Therapie-Schema ausgehen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bschor. – Herr Mühlbauer, Ergänzung oder okay?

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Nein, ich glaube, es ist alles gesagt. Wir müssen auch ein wenig auf die Zeit schauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Schultz?

Frau Schultz: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Selbach vom IQWiG, bitte.

Frau Dr. Selbach (IQWiG): Ich wollte gerne noch einmal auf die Analyse in der Teilpopulation, die zusätzlich nach CDR sortiert wurde, eingehen, weil sich da Fragen aufwerfen. Zum einen wurde von Lilly eben gesagt, dass durch die Zuschnitte Populationen erreicht worden seien, die vielleicht ähnlich der diagnostizierten Populationen aus der Studie CLARITY AD seien. Wir haben in beiden Studien einen Beobachtungszeitraum von etwa 18 Monaten, und in der Zeit haben sich in der unbehandelten MCI-Population, die mit MCI diagnostiziert war, in der Studie CLARITY AD 10 Prozent ungefähr verschlechtert. Das ist in den Populationen, die mit dem CDR-GS zugeschnitten wurden, in den unbehandelten Populationen, die die MCI-Population abbilden sollen, ist das bei 30 Prozent ungefähr der Fall, was eher, sage ich einmal, den Populationen entspricht, die in der CLARITY AD mit der leichten AD diagnostiziert wurden.

Wir haben Hinweise, dass diese Trennung nach MCI und leichter AD mit den Instrumenten nicht gut gelungen ist. Das ist leider so, und es ist zudem so, dass wir wissen, dass genau diese unbehandelten leichten AD-Patienten, die in der MCI-Population sind, die Effekte treiben können, weil die untertherapiert sind. Das sieht man auch. In den relativen Risikoanalysen konnte man da Tipping Point-Analyse machen, da würden allein schon zwei Patienten mit Ereignis weniger im Placebo-Arm nicht mehr zu einem relevanten Effekt führen. Es ist bei den Analysen, die die Hazard Ratio betrachten, den Ereignis-Zeitanalysen, sehr viel schwieriger, einzuschätzen, was die falsch zugeordneten Populationen vielleicht am Effekt ausmachen können.

Zudem ergibt sich da meine wichtige Frage, die ich gern stellen wollte, dass viele Ereignisse, gerade im Placebo-Arm, nach Woche 76 eingehen. Das sieht man in den Grafiken und den Auswertungen zur mittleren Ereigniszeit. Da würde ich gerne vom Hersteller wissen, wo diese Ereignisse überhaupt zustande kommen, weil gemäß Studienprotokoll vom Placebo-Arm auch in den Donanemab-Arm gewechselt wird. Eigentlich ist keine Analyse mehr bis Woche 88 und dann in der Extensionsphase vorgesehen. Wir hätten erwartet, dass man in die Ereigniszeitanalysen auch die Ereignisse bis Woche 76 plus/minus ein paar Tage, die durch Terminverschiebungen zustande kommen, einfließen lässt und sind sehr erstaunt über die Ereignisse, die danach noch eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Selbach. – Lilly, bitte.

Herr Dr. Heisser (Lilly Deutschland): Zum letzten Punkt kann ich gerne ausführen. Konkret gingen alle Ereignisse ein, die im Rahmen der doppelblinden anonymisierten Phase erhoben wurden. Das heißt, da sind wirklich alle Patienten enthalten, die in diesem Rahmen dokumentiert waren. Das geht deshalb über Woche 76 hinaus, weil das Visit Window zwei Wochen war, und man sieht, dass deshalb ein gewisser Anteil nach Woche 76 zensiert wurde oder mit Ereignis einging. Konkret haben wir sehr wenige Patienten, ich glaube, einen im Donanemab-Arm, der noch einen Wert zu Woche 88 hat, das ist richtig, der ist aber in den Daten inkludiert, im Rahmen der doppelblinden anonymisierten Phase, und den wollten wir Ihnen nicht vorenthalten. Insgesamt ist aber davon auszugehen, dass dieser einzelne Patient keinen großen Einfluss auf das Ergebnis hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Grimmer zu der Anmerkung „Subpopulation gelungen“.

Herr Prof. Dr. Grimmer (TUM Universitätsklinikum): Ich möchte Wert darauf legen, dass eine Subpopulation-Bildung aufgrund eines standardisierten über Beurteiler konsistenten Interviews sicherlich methodisch betrachtet, wissenschaftlich methodisch einen enormen Vorteil bietet gegenüber einer ärztlichen unbegründeten Einschätzung, wie Sie sie beim Mitbewerber gesehen haben. Ich würde mir erlauben, das sogar umzudrehen und zu sagen, wahrscheinlich ist hier die Subgruppeneinteilung deutlich besser gelungen als beim Mitbewerber. Wenn Sie die alternativ weniger substantiierte oder weniger operationalisierte Subgruppeneinteilung haben möchten, dann finde ich diese Idee, mit Behandelte versus Unbehandelte zu denken, nicht völlig von der Hand zu weisen, weil das wahrscheinlich den im niedergelassenen Bereich manchmal klinischen Standard abbildet, dass ich sage, das ist ein beeinträchtigter Patient, den behandle ich entsprechend, weil ich ihn für dement halte, und das ist ein wenig beeinträchtigter Alzheimer-Patient, den sehe ich noch als MCI und behandle ihn nicht. Das heißt, Sie hätten beides angeboten, sozusagen eine sehr robuste und wissenschaftlich sehr übliche Einteilung von Subgruppen mit der CDR Global und vielleicht eine eher klinisch pragmatische Einteilung anhand von behandelt oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimmer. – Frau Selbach.

Frau Dr. Selbach (IQWiG): Danke schon mal für die Ausführungen von Lilly zu den Analysen. Es ist trotzdem merkwürdig, dass wirklich viele Ereignisse auch noch zwei Wochen später eingehen. Ich kann vom Studiendesign her nicht nachvollziehen, wo diese Ereignisse herkommen und auch, welche Behandlungen die Patienten in dieser Zeit hatten. Das ist für mich nicht ersichtlich.

Ein weiterer Punkt war dazu, dass Sie angegeben haben, und das finden wir auch gut so, dass Sie bei den Ereigniszeitanalysen gesagt haben, okay, wir nehmen bestätigte Verschlechterung, wenn allerdings kein Folgewert vorliegt, also dann zum Ende der Studiendauer hin nur eine Verschlechterung zu Woche 76, dann zählen wir das auch als Ereignis. Das halten wir für eine gute Vorgehensweise. Dabei ist aber erstaunlich, dass in den Ereigniszeitanalysen weniger Ereignisse auftreten als in den Analysen zu Woche 76. Ich kann mir noch nicht erklären, wie das zustande kommt. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Lilly hat sich schon gemeldet. Bitte.

Herr Dr. Heisser (Lilly Deutschland): Zum ersten Punkt: Das sind tatsächlich die Daten. Behandelt wurde im Interventionsarm mit Donanemab bis Woche 76, Vergleichsarm Placebo. Im Endeffekt fallen die Datenpunkte einfach so aus. Das ist so in den Daten.

Zum zweiten Punkt, warum wir weniger Ereignisse haben: Das ist vollkommen richtig und aus unserer Sicht auch erwartbar, weil das Kriterium in den Ereigniszeitanalysen viel anspruchsvoller ist. Es muss eine bestätigte Verschlechterung bis zum Ende der doppelblinden randomisierten Phase vorgelegen haben. Ereignisse gingen nur ein, wenn das

durchgehend der Fall oder fehlend war. Das haben Sie ausgeführt, wohingegen es zu Woche 76 ein Snapshot ist, also nur ein Zeitpunkt. Vor diesem Hintergrund finden wir es plausibel, dass die Ereignisanteile in den Time-to-Event-Analysen geringer ausfallen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Heisser. – Frau Selbach?

Frau Dr. Selbach (IQWiG): Das kann ich noch nicht nachvollziehen. Das hängt vielleicht auch damit zusammen, dass diese Ereignisse noch nach Woche 76 passieren, was ein Zeitraum ist, der für uns maximal unklar ist, was da mit den Patienten passiert. Ich hatte Ihre Analyse so verstanden: Der letzte Erhebungszeitraum ist Woche 76. Wenn ich da eine Verschlechterung zeige, habe ich keinen Folgewert. Das heißt, ich gehe zu Woche 76 in die Analyse zum relativen Risiko ein, und ich müsste eigentlich auch in die Ereigniszeitanalysen eingehen, weil ich nach dieser Woche 76 keine Folgerhebung mehr geplant habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heisser, noch einmal. Sie haben den Kopf bewegt, das wird als Wortmeldung gewertet.

Herr Dr. Heisser (Lilly Deutschland): Zum einen sind wir, finde ich, sehr gewillt, transparente Informationen zu liefern. Wir können gerne weitere Informationen nachliefern. Wir müssten allerdings verstehen, was Sie genau brauchen, um das nachvollziehen zu können. Konkret noch einmal zu den Analysen, Ereigniszeitanalysen: Da gehen alle dokumentierten Werte ein. Zensiert wurde zum letzten Erhebungszeitpunkt. Es ist einfach so, dass ein Teil der Patienten vom Visit Window zu Woche 76 nach der tatsächlichen kalendarischen Woche 76 diesen Wert hatte. Ich habe jetzt, glaube ich, den zweiten Punkt unterschlagen. Was war das nochmal? Können Sie das noch einmal wiederholen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Selbach.

Frau Dr. Selbach (IQWiG): Genau. Jetzt sagen wir einmal, Visit Window, alles inkludiert, kein Problem. Zu Woche 76 habe ich eine Verschlechterung. Das heißt, ich gehe mit meinem Ereignis in die relativen Risiko-Analysen zur Verschlechterung zu Woche 76 ein. In den Hazard Ratio-Ereigniszeitanalysen habe ich eigentlich keine Folgerhebung geplant. Das heißt, mein letzter Wert ist eine Verschlechterung. Das heißt, da würde ich erwarten, dass alle diese Ereignisse mindestens, sage ich mal, in den Ereigniszeitanalysen drin sind.

Herr Dr. Heisser (Lilly Deutschland): Der Unterschied ist, dass wir auch fehlende Werte berücksichtigen müssen, und die treten vermehrt auf zur Woche 76, in den Responder-Analysen zu Woche 76. In den Ereigniszeitanalysen haben Sie unter Umständen vorher schon im Zeitverlauf ein Ereignis. Die Informationsdichte ist viel höher. Ein Patient, eine Patientin, die zu Woche 52 eine Verschlechterung hat, die aber fehlend ist zu Woche 76, wäre auch fehlend in den Responderanalysen, ist aber ein Ereignis in den Time-to-Event-Analysen.

Frau Dr. Selbach (IQWiG): Genau. Deshalb würde ich in den Time-to-Event-Analysen höchstens mehr Ereignisse erwarten und nicht weniger. Das ist das, wo ich Ihnen gerade gedanklich noch nicht folgen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Heisser.

Herr Dr. Heisser (Lilly Deutschland): Ich habe schon versucht, es auszuführen. Das ist im Dossier beschrieben. Im Endeffekt, die Woche 76 ist ein Snapshot. Da werden tatsächlich Werte imputiert, weil wir nicht genau wissen, was bei den Patienten ist, die fehlend waren. Wir haben nur die Vorinformationen aus den vorherigen Visiten, und das fließt auch ein in die Imputationsmodelle. Ansonsten ist das Kriterium wie beschrieben. Es ist viel robuster in den Ereigniszeitanalysen. Man muss die bestätigte Verschlechterung gehabt haben. Wenn der Wert zu Woche 76 fehlend ist und vorher auch schon fehlend war, dann ist es auch kein Event. Deshalb haben wir weniger Ereignisse in den Analysen zu den Ereigniszeitanalysen. Unter Umständen könnten diese Patienten in den Responder-Analysen imputiert worden sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Selbach?

Frau Dr. Selbach (IQWiG): Ich glaube, wir kommen hier gerade nicht weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Heisser (Lilly Deutschland): Wir würden das sehr gerne auflösen. Wir müssten nur verstehen, was Sie von uns bräuchten, um das besser zu verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen (PatV): Das Thema ist vielleicht etwas spät, aber ich wollte kurz den Hinweis zum CDR geben: Wenn man in die Unterlagen zur ENABLE-Studie schaut – das ist die Amyloid-PET-CT-Studie bei leichter bis mittelschwerer Demenz, die der G-BA aufgelegt hat –, ist der CDR-SoB das relevante Einschlusskriterium und Ausschlusskriterium. Insbesondere wenn der Global-CDR unter 0,5 ist, sind die Patienten ausgeschlossen, weil die eine MCI haben. Das wollte ich als Hinweis zum CDR geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Frau Selbach, weil es keine weitere Wortmeldung gibt, haben Sie die Möglichkeit, nachzufragen. Lilly hat angeboten, irgendetwas zu spezifizieren, nachzuliefern, wenn sie es verstehen. Wie könnte man da noch zusammenkommen?

Frau Dr. Selbach (IQWiG): Ich möchte verstehen, was mit dem Patienten ist, der zu Woche 76 eine Verschlechterung gezeigt hat, und das ist inklusive einem Visitenfenster von zwei plus/minus zwei Wochen. Daran störe ich mich überhaupt nicht. Ich störe mich eher an späteren Ereignissen, wo ich denke, wo kommt die Erhebung her, und in welchem Setting ist diese Erhebung erfolgt? Ich verstehe nicht, wie man in dem Studiendesign überhaupt noch eine Erhebung nach Woche 76 haben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heisser.

Herr Dr. Heisser (Lilly Deutschland): Abgekürzt: Wir liefern Ihnen das nach, einen Breakdown, welche Ereignisse zu welchen Zeiten eingegangen sind. Noch einmal zu dem generellen Sachverhalt: In der Time-to-Event-Analyse sind alle dokumentierten Ereignisse drin im doppelblinden randomisierten Zeitraum. Der geht über Woche 76 hinaus. Aber wir beschreiben es Ihnen noch einmal in der Nachlieferung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bis Freitag. Danke schön. Frau Kretschmer, Sie dürfen zusammenfassen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland): Vielen Dank. Ich fasse das noch einmal zusammen: Wir hatten eine sehr intensive Diskussion: Ist der CDR geeignet oder nicht, um die Differenzierung in die beiden Subpopulationen vorzunehmen? Für mich, ich habe es bereits in den einführenden Worten gesagt, stellte sich das genauso dar, wie sich das für mich auch hier in der Diskussion gezeigt hat. Wir haben damit eine nachvollziehbare Möglichkeit, eine Operationalisierung der Stadieneinteilung vorzunehmen. Sie ist validiert. Sie ist international anerkannt. Sie steht jetzt auch in den aktualisierten S3-Leitlinien. Es ist eine saubere Auftrennung. Sie ist sehr scharf und bestätigt genau das, was wir in der ursprünglichen Population, aufgeteilt nach dem Einsatz von Acetylcholinesterase-Inhibitoren, gezeigt haben. Das heißt, für mich, wir haben drauf geschaut, wir haben signifikante Effekte. Wir sehen, dass wir die kognitiven und Alltagsfunktionen unter Donanemab länger erhalten können als im Kontrollarm. Wir verzögern den Übertritt in die nächstschlechtere Variante der Alzheimer-Erkrankung, und das ist für die Patienten etwas ganz Entscheidendes; denn sie haben die Befürchtung, sie verlieren ihre Selbstständigkeit, sie verlieren die Kontrolle über sich selber.

Jetzt haben wir erstmals die Möglichkeit zu zeigen, dass uns das gelingt. Deshalb ist die Einteilung über CDR für mich heute eine sehr eindeutige gewesen. Die Fragen, die sich noch ergeben haben: Haben wir die Daten sauber ausgewertet? Das war die Diskussion in den letzten Minuten. Dazu liefern wir Ihnen etwas nach, damit das nachvollzogen werden kann. Aber es bleibt übrig, wir haben eine sehr deutliche Reduktion der Verzögerung. Wir sehen

eine 60-prozentige Verzögerung bei der leichten kognitiven Störung, und wir sehen eine 25-prozentige Verzögerung bei den Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz. Der erstmalige Nachweis, dass die Amyloid-Theorie therapeutisch zu einem Ergebnis führen kann, ist für mich ein bedeutsamer Schritt. Wir sehen auch, es ist ein erster Schritt. Ich wiederhole das noch einmal vom Eingangsstatement, es ist ein erster Schritt, aber es ist ein wichtiger Schritt für die Patienten und Angehörigen, hier mit der Perspektive umgehen zu können, ich kann meine Erkrankung verzögern und damit meine Selbstständigkeit länger erhalten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten und die Fragestellenden. Wir werden das natürlich diskutieren. Ich wünsche Ihnen nach der Beendigung dieser Anhörung noch einen schönen Resttag. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:15 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-208-z Donanemab

Stand: September 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Donanemab

[leichte kognitive Beeinträchtigung/*mild cognitive impairment* (MCI) und leichte Alzheimer-Demenz]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<u>Maßnahmen gemäß Heilmittel-Richtlinie bzw. Heilmittelkatalog:</u> • Ergotherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)</u> • Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt (Aceton-Wasser-Auszug, standardisiert 240 mg Tagesdosis) nur zur Behandlung der Demenz.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Donanemab N06DX05 Kisunla®	<u>Anwendungsgebiet gemäß Positive Opinion vom 24. Juli 2025:</u> “Donanemab is indicated for the treatment of adult patients with a clinical diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia due to Alzheimer’s disease (Early symptomatic Alzheimer’s disease) who are apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) heterozygotes or non-carriers with confirmed amyloid pathology“
Acetylcholinesterase-Hemmer	
Donepezil N06DA02 generisch	Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.
Rivastigmin N06DA03 generisch	Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.
Galantamin N06DA04 generisch	Zur symptomatischen Behandlung leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer Typ.
Beta-Amyloid Antikörper	
Lecanemab N06DX04 LEQEMBI®	LEQEMBI wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind (siehe Abschnitt 4.4).
Weitere	
Ginkgo biloba N06DP01 Tebonin® konzent® 240 mg	Zur Verbesserung einer altersbedingten kognitiven Beeinträchtigung und der Lebensqualität bei leichter Demenz.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-208-z (Donanemab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. August 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	11
3.3 Leitlinien	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	46
Referenzen	49

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz / Alzheimer Disease
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ChEI	Cholinesterase Inhibitors
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MCI	Mild Cognitive Impairment
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk-Meta-Analyse
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standardized mean difference
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Treatment of adult patients with a clinical diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia due to Alzheimer's disease (Early symptomatic Alzheimer's disease) who are apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) heterozygotes or non-carriers with confirmed amyloid pathology.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Alzheimer Demenz durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 02.07.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 4775 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Lim AW et al., 2024 [3].

Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment

Fragestellung

To assess the clinical effects, including adverse effects, of galantamine in people with probable or possible Alzheimer's disease or mild cognitive impairment, and to investigate potential moderators of effect.

Methodik

Population:

- Patients with mild cognitive impairment

Intervention:

- any oral dose of galantamine

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Cognitive function
 - For studies in people with Alzheimer's disease, we expected that cognitive function would be measured with the Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-cog/11) (Rosen 1984). This 70-point scale encompasses a broad range of cognitive functions typically affected by Alzheimer's disease. Higher scores indicate worse functioning. Positive change scores indicate worsening. We also included cognitive function scores assessed with the European ADAS and French ADAS (EURO-ADAS and GRECOADAS, respectively). As ADAS-cog is one of the two primary outcome measures required in all FDA clinical drug trials for Alzheimer's disease, we selected this as the review's main outcome.
 - For studies in people with mild cognitive impairment, we expected that cognitive function would be measured with the Expanded ADAS-cog (ADAS-cog/13) (Mohs 1997). This 85-point scale encompasses two additional items: executive functioning and functional ability, to improve its responsiveness for assessing mild cognitive impairment. Higher scores indicate worse functioning. Positive change scores indicate worsening.
- Cognitive function, measured on the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein 1975). This is a short screening tool often used to provide an overall measure of cognitive impairment. Scores range from 0 to 30. Lower scores indicate greater impairment.
- Change in global function, measured with the Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input (CIBIC-plus) Global Rating score, a composite score reflecting both professional and personal insights on changes in an individual's condition. These were typically assessed using the process of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) (Schneider 1997). Scores range from 1 to 7, with 4 indicating no change, scores below 4 indicating improvement, and scores above 4 indicating worsening.

- Activities of daily living (ADL)
 - For studies in people with Alzheimer's disease, we expected that ADL would be measured with the Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADL) scale (Galasko 1997). This ADL scale was specifically designed for Alzheimer's disease, and the version used in the included studies is scored from 0 to 78. Negative change scores normally indicate worsening, but we re-coded them to ensure consistency in the meta-analysis.
 - For studies in people with mild cognitive impairment, we expected that ADL would be measured with the ADCS-ADLMild Cognitive Impairment (MCI) scale. This scale was derived from its parent measure, the ADCS-ADL, and adapted to be suitable for persons with mild cognitive impairment. The 18-item ADCS-ADL-MCI is scored from 0 to 53.
- Functional disability, measured with the Disability Assessment for Dementia (DAD) scale (Gelinas 1999). The 46-item DAD scale assesses both basic and instrumental ADLs, leisure activities, initiation, planning and organisation, and effective performance. It is administered to an informant and has a total score ranging from 0 to 100.
- Behavioural function, measured with the Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings 1994). This scale assesses the following 10 items: delusions, hallucinations, agitation/aggression, depression, anxiety, elation/euphoria, apathy/indifference, disinhibition, irritability/liability, aberrant motor behaviour. The total score ranges from 0 to 120; positive change scores indicate worsening.
- Dementia severity, measured with the Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB) instrument (Morris 1993). This instrument is a structured, clinician-rated interview to assess the stage of dementia. Severity ratings range along a 5-point scale: 0 = no cognitive impairment; 0.5 = questionable or very mild dementia; 1 = mild dementia; 2 = moderate dementia; 3 = severe dementia. Progression from mild cognitive impairment to dementia is defined as a change of CDR-SB score from 0.5 to 1.0 or higher.
- Adverse events:
 - all-cause discontinuation rate, defined as the proportion of participants who discontinued medication (galantamine or placebo) during the study period;
 - discontinuation rate due to adverse events; ○ specific adverse events (including nausea, vomiting, dizziness, diarrhoea, anorexia, weight loss, abdominal pain, tremor, agitation, headache), defined as the proportion of participants experiencing these during the study period;
 - death, defined as the proportion of participants who died during the study period.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's Specialised Register on 14 December 2022 using the term 'galantamine'.
- The Register contains records of clinical trials identified from major electronic databases (including CENTRAL, MEDLINE, and Embase), trial registries, grey literature sources, and conference proceedings.
- We manually searched reference lists and collected information from US Food and Drug Administration documents and unpublished trial reports.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's original risk of bias tool (RoB 1)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 studies with a total of 10,990 participants included in qualitative synthesis.
- Nineteen studies with 10,497 participants contributed data to the meta-analysis.

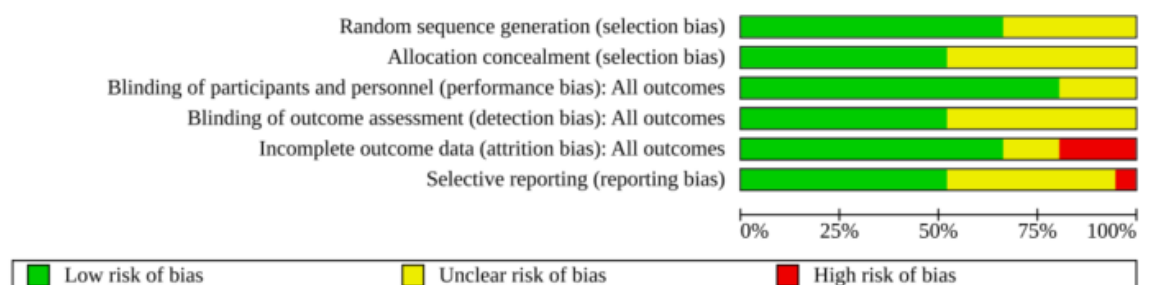
Charakteristika der Population/Studien:

- Patients with mild cognitive impairment
- 'probable Alzheimer's disease' or 'possible Alzheimer's disease', according to the: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria (McKhann 1984); Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd revised edition (DSM-III-R) criteria for primary degenerative dementia of the Alzheimer's type (APA 1987); or DSM-IV 'dementia of the Alzheimer's type'.
- The average age of participants was 74 years, and 37% were male.
- The studies' durations ranged from eight weeks to two years, with 24 weeks being the most common duration.
- One newly included study assessed the effects of galantamine at two years, and another newly included study involved participants with severe Alzheimer's disease.

Qualität der Studien:

- All studies had low to unclear risk of bias for randomisation, allocation concealment, and blinding. We judged four studies to be at high risk of bias due to attrition and two due to selective outcome reporting.

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease

- There is high-certainty evidence that, compared to placebo, galantamine improves:
 - cognitive function, as assessed with the Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-cog) (MD -2.86, 95% CI -3.29 to -2.43; 6 studies, 3049 participants; minimum clinically important effect (MCID) = 2.6- to 4-point change);
 - functional disability, as assessed with the Disability Assessment for Dementia (DAD) scale (MD 2.12, 95% CI 0.75 to 3.49; 3 studies, 1275 participants);
 - behavioural function, as assessed with the Neuropsychiatric Inventory (NPI) (MD -1.63, 95% CI -3.07 to -0.20; 2 studies, 1043 participants) at six months.
 - Galantamine may improve global function at six months, as assessed with the Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input (CIBIC-plus) (OR 1.58, 95% CI 1.36 to 1.84; 6 studies, 3002 participants; low-certainty evidence).

- Participants who received galantamine were more likely than placebo-treated participants to discontinue prematurely (22.7% versus 17.2%) (OR 1.41, 95% CI 1.19 to 1.68; 6 studies, 3336 participants; high-certainty evidence), and experience nausea (20.9% versus 8.4%) (OR 2.89, 95% CI 2.40 to 3.49; 7 studies, 3616 participants; high-certainty evidence) during the studies.
- Galantamine reduced death rates at six months: 1.3% of participants in the galantamine groups had died compared to 2.3% in the placebo groups (OR 0.56, 95% CI 0.33 to 0.96; 6 studies, 3493 participants; high-certainty evidence).

Galantamine for mild cognitive impairment

- Compared to placebo, galantamine may not improve cognitive function, as assessed with the expanded ADAS-cog for mild cognitive impairment (MD -0.21, 95% CI -0.78 to 0.37; 2 studies, 1901 participants; low-certainty evidence) or activities of daily living, assessed with the Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment (MD 0.30, 95% CI -0.26 to 0.86; 2 studies, 1901 participants; low-certainty evidence). Participants who received galantamine were probably more likely to discontinue prematurely than placebo-treated participants (40.7% versus 28.6%) (OR 1.71, 95% CI 1.42 to 2.05; 2 studies, 2057 participants) and to experience nausea (29.4% versus 10.7%) (OR 3.49, 95% CI 2.75 to 4.44; 2 studies, 2057 participants), both with moderate-certainty evidence.
- Galantamine may not reduce death rates at 24 months compared to placebo (0.5% versus 0.1%) (OR 5.03, 95% CI 0.87 to 29.10; 2 studies, 2057 participants; low-certainty evidence).
- Results from subgroup analysis and meta-regression suggest that an imbalance in discontinuation rates between galantamine and placebo groups, together with the use of the 'last observation carried forward' approach to outcome assessment, may potentially bias cognitive outcomes in favour of galantamine.

SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings 1. Galantamine compared with placebo for dementia due to Alzheimer's disease

Galantamine compared with placebo for dementia due to Alzheimer's disease						
Patients or population: people with dementia due to Alzheimer's disease						
Settings: international, including UK, USA, Europe, Canada, Japan						
Intervention: galantamine (16 mg/day to 24 mg/day), administered orally twice daily for 6 months						
Comparison: placebo, administered orally twice daily for 6 months						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Galantamine				
Cognitive function, ADAS-cog (change from baseline at 6 months, ITT) ADAS-cog scale: 1 (no impairment) to 70 (severe impairment) Follow-up: 5 to 6 months	The mean change from baseline in ADAS-cog ranged across control groups from 0.9 to 2.4 .	The mean change from baseline in ADAS-cog in the intervention groups was 2.86 lower (95% CI -3.29 to -2.43).		3049 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Global function, CIBIC-plus (proportion of participants with no change or improvement at 6 months, ITT) CIBIC-plus range: 1 to 7, ≤ 4 no change or improvement Follow-up: 6 months	539 per 1000	647 per 1000 (615 to 676)	OR 1.58 (1.36 to 1.84)	3002 (6 studies)	⊕⊕⊕⊖ Moderate^a	
Functional disability, DAD DAD scale: 0 to 100, higher scores indicate better functioning Follow-up: 6 months	The mean change from baseline in DAD ranged across control groups from -6.0 to -2.8 .	The mean change from baseline in DAD in the intervention groups was 2.12 higher (95% CI 0.75 to 3.49).		1275 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Behavioural function, NPI NPI scale: 0 to 120; higher scores indicate more behavioural disturbances Follow-up: 5 to 6 months	The mean change from baseline in NPI ranged across control groups from 0.5 to 2.0 .	The mean change from baseline in NPI in the intervention groups was 1.63 lower (95% CI -3.07 to -0.20).		1043 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events: all-cause discontinuation (proportion of all-cause discontinuations) Follow-up: 5 to 6 months	172 per 1000	227 per 1000 (199 to 259)	OR 1.41 (1.19 to 1.68)	3336 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events: nausea (proportion of participants experiencing nausea) Follow-up: 5 to 6 months	84 per 1000	209 per 1000 (180 to 242)	OR 2.89 (2.40 to 3.49)	3616 (7 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events: death (proportion of participants deceased) Follow-up: 5 to 6 months	23 per 1000	13 per 1000 (8 to 22)	OR 0.56 (0.33 to 0.96)	3493 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	

*The basis for the **assumed risk** is the median control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale; **CI:** confidence interval; **CIBIC-plus:** Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus caregiver input; **DAD:** Disability Assessment for Dementia; **NPI:** Neuropsychiatric Inventory; **ITT:** intention-to-treat; **OR:** odds ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded by one level for inconsistency: substantial statistical heterogeneity.

Summary of findings 2. Galantamine compared with placebo for mild cognitive impairment

Galantamine compared with placebo for mild cognitive impairment					

Patients or population: people with mild cognitive impairment

Settings: international

Intervention: galantamine (16 mg/day to 24 mg/day), administered orally twice daily for 24 months

Comparison: placebo, administered orally twice daily for 24 months

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Galantamine				
Cognitive function, ADAS-cog/MCI (change from baseline at 24 months, ITT) ADAS-cog/MCI scale: 1 (no impairment) to 85 (severe impairment) Follow-up: 24 months	The mean change from baseline in ADAS-cog/MCI in the control groups was -0.7 .	The mean change from baseline in ADAS-cog in the intervention groups was -0.21 (95% CI -0.78 to 0.37)		1901 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ Low^{a,b}	
Global function	Not typically assessed in mild cognitive impairment studies					
Activities of daily living, ADCS-ADL-MCI (change from baseline at 24 months, ITT) ADCS-ADL-MCI scale: 0 to 53; lower scores indicate greater severity Follow-up: 24 months	The mean change from baseline in ADCS-ADL-MCI ranged across control groups from -0.9 to -0.5 .	The mean change from baseline in ADCS-ADL-MCI in the intervention groups was 0.30 higher (95% CI -0.26 to 0.86)		1901 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ Low^{a,b}	
Behavioural function	Not measured in the included mild cognitive impairment studies					
Adverse events: all-cause discontinuation (proportion of all-cause discontinuations) Follow-up: 24 months	286 per 1000	407 per 1000 (363 to 451)	OR 1.71 (1.42 to 2.05)	2057 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ Moderate^a	
Adverse events: nausea (proportion of participants experiencing nausea) Follow-up: 24 months	107 per 1000	294 per 1000 (247 to 346)	OR 3.49 (2.75 to 4.44)	2057 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ Moderate^a	Data were not reported by the individual trials, but were instead reported as a combined effect estimate in a separate published paper.
Adverse events: death (proportion of participants deceased) Follow-up: 24 months	1 per 1000	5 per 1000 (1 to 28)	OR 5.03 (0.87 to 29.10)	2057 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ Low^{a,b}	

*The basis for the **assumed risk** is the median control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale; **ADCS-ADL-MCI:** Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment; **CI:** confidence interval; **ITT:** intention-to-treat; **OR:** odds ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded by one level for risk of bias: high risk of attrition bias.

^bDowngraded by one level for imprecision: wide confidence intervals.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared to placebo, galantamine (when given at a total dose of 16 mg to 24 mg/day) slows the decline in cognitive function, functional ability, and behaviour at six months in people with dementia due to Alzheimer's disease. Galantamine probably also slows declines in global function at six months. The changes observed in cognition, assessed with the ADAS-cog scale, were clinically meaningful. Gastrointestinal-related adverse events are the primary concerns associated with galantamine use in people with dementia, which may limit its tolerability. Although death rates were generally low, participants in the galantamine groups had a reduced risk of death compared to those in the placebo groups.

There is no evidence to support the use of galantamine in people with mild cognitive impairment.

3.2 Systematische Reviews

Zhang X et al., 2022 [5].

Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This study intends to systematically evaluate the efficacy and safety of donepezil for improving cognitive function in patients with mild cognitive impairment (MCI), and to provide evidence-based foundation for donepezil in MCI treatment.

Methodik

Population:

- Any ones who met the MCI diagnostic criteria

Intervention:

- Donepezil or combined with basic treatment

Komparator:

- Placebo or conventional treatment

Endpunkte:

- Mini—mental state examination scale (MMSE), Alzheimer`s disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-cog) and Montreal Cognitive assessment scale (MoCA)
- Secondary outcome indicators included number of patients who progressed to dementia during the trial and the occurrence of various adverse reactions

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched in PubMed, Embase, Cochrane Library, Clinical trials.gov, Web of Science, CQVIP, and CNKI databases up to June 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias (RCT)
- MINORS for non-randomised studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 randomized controlled trials (RCTs) and 5 non-randomized concurrent controlled trials (CCTs) were included, and a total of 2847 patients were included.

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1
Summarized designs of the included studies and the baseline characteristics.

First author	Year of publication	Country	Age	n		Intervention (dose, mg/day)		Study design	duration
				Test group	Control group	Test group	Control group		
Salloway S	2004	America	55–90	132	137	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 42d)	placebo	DBRCT	24 weeks
Petersen RC	2005	America, Canada	55–90	253	259	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 6 weeks)	placebo	DBRCT	3 years
Doody RS	2009	America	45–90	409	412	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d from 6th week)	placebo	DBRCT	48 weeks
Yu LL	2013	China	No limitation	32	28	Donepezil(10 mg/d)	Conventional treatment	RCT	12 months
Dubois B	2015	France	> 50	113	103	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 6 weeks)	placebo	DBRCT	52 weeks
Montero-Odasso M	2018	Canada	> 65	31	29	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 4 weeks)	placebo	DBRCT	6 months
Reynolds CP	2011	America	≥ 65	30	27	Antidepressant treatment + Donepezil(5 mg/d)	Antidepressant treatment + placebo	DBRCT	24 months
Gu XY	2011	China	55–80	33	34	Donepezil(5 mg/d)	Conventional treatment	RCT	12 weeks
Ke TX	2015	China	No limitation	75	75	Donepezil(5 mg/d)	Conventional treatment	RCT	3 years
Devanand DP	2018	America	55–95	30	31	Antidepressant treatment + Donepezil(5–10 mg/d)	Antidepressant treatment + placebo	DBRCT	48 weeks
Yarkın Özenli	2007	Turkey	No limitation	26	25	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 30d)	Conventional treatment	RCT	24 weeks
Wang ZQ	2007	China	No limitation	50	50	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 1 month)	Conventional treatment	RCT	1 year
Peng DT	2007	China	≥ 55	42	56	Donepezil(5 mg/d)	No Intervention	CCT	2 years
Ran SL	2010	China	≥ 55	33	27	Donepezil(5 mg/d)	No Intervention	CCT	12 months
Wang LH	2004	China	55–85	21	12	Donepezil(2.5 mg/d)	Conventional treatment	CCT	3 months
Zhang B	2008	China	No limitation	45	44	Donepezil(5 mg/d)	Conventional treatment	CCT	6 months
Zhang LF	2016	China	No limitation	72	71	Donepezil(5 mg/d)	Conventional treatment	CCT	24 weeks

Qualität der Studien:

- The quality of the literature is generally high
 - Detaillierte Darstellung der Risk-of-Bias-Bewertung nicht verfügbar.

Studienergebnisse:

- **MMSE**
 - 12 articles evaluate efficacy of donepezil; there was high heterogeneity among the studies ($I^2=95,1\%$, $p=0,000$), division into RCT and CCT did not reduce heterogeneity.
 - meta-analysis showed that donepezil could significantly improve the MMSE (SMD: 0.85, 95%CI: 0.40-1.31). Whether in the RCT subgroup or the CCT subgroup, we could observe this difference
 - GRADE: quality of evidence was low
- **ADAS-cog**
 - 5 articles evaluate the efficacy of donepezil; there was high heterogeneity among the studies ($I^2=98,8\%$, $p=0,000$), division into RCT and CCT did not reduce heterogeneity.
 - There was no statistically significant difference between the groups. There was no significant difference whether in the RCT subgroup or the CCT subgroup.
 - GRADE: quality of evidence was low
- **MoCA**
 - 4 articles evaluate the efficacy of donepezil; there was high heterogeneity among the studies ($I^2=96,0\%$, $p=0,000$), division into RCT and CCT did not reduce heterogeneity.
 - The meta-analysis showed that donepezil could significantly improve the MoCA score (SMD: 1.88, 95%CI: 0.32-3.45) of MCI patients.
 - GRADE: The quality of the evidence was low overall.

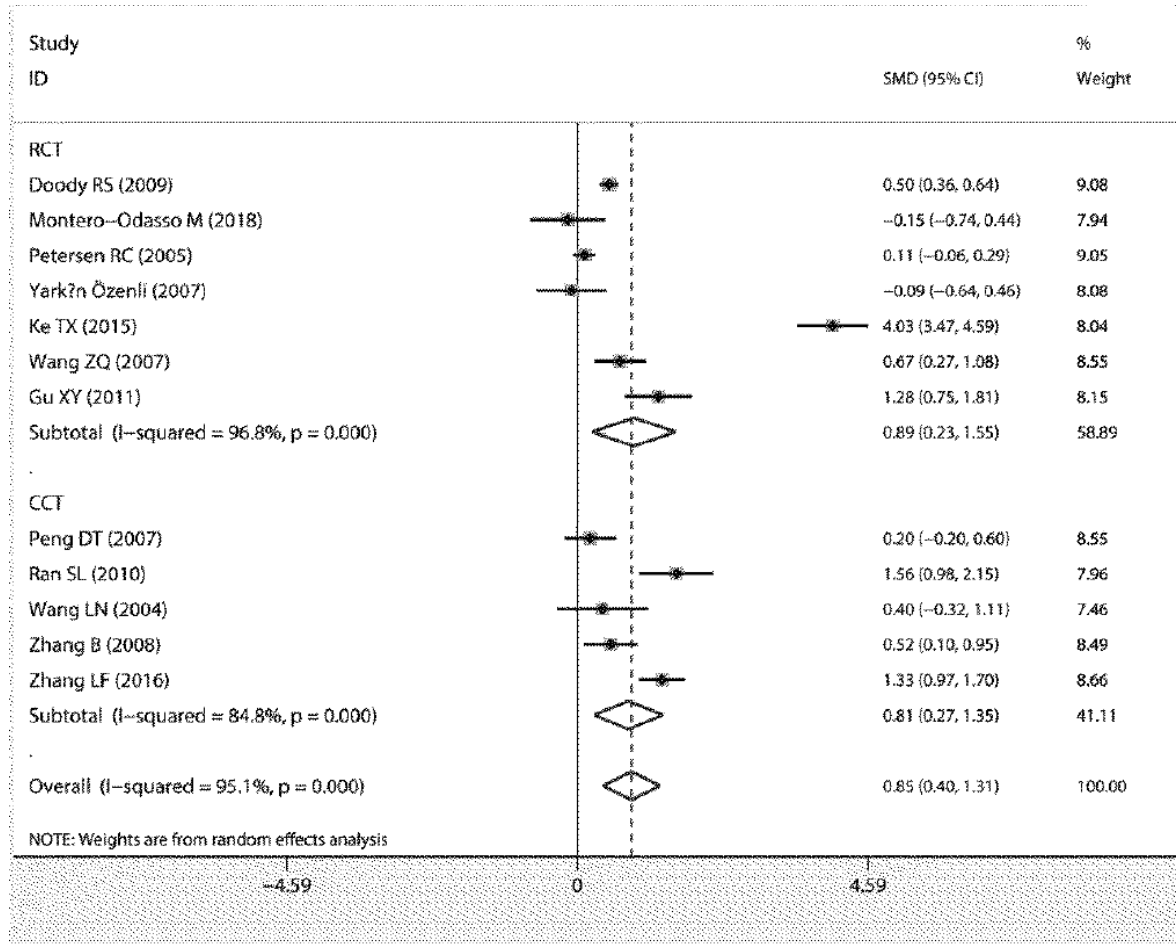


Fig. 2. Forest plot of MMSE.

• Safety

- In terms of safety, donepezil could significantly increase the risk of adverse reactions such as nausea, vomiting, diarrhea in patients with MCI.
- GRADE: The quality of the evidence was high

Table 3
Meta-analysis in Safety outcomes.

Outcome	Tevent (n)	Tsample (n)	Cevent (n)	Csample (n)	RR (95%CI)	Heterogeneity (P, I ²)	Quality of evidence	Publication bias	
								Begg's (P)	Egger's (P)
Total ADRs(n = 5) ^a	769	920	509	915	1.64(1.13, 2.38) ^b	P = 0.000, I ² = 96.5%	Moderate	0.086	0.243
Nausea/Vomiting(n = 5)	116	837	39	843	3.01(2.12, 4.27) ^b	P = 0.725, I ² = 0.0%	High	1.000	0.574
Diarrhea/loose stools(n = 5)	172	837	53	843	3.29(2.46, 4.40) ^b	P = 0.184, I ² = 35.6%	High	0.221	0.280
Musculoskeletal and connective tissue disorders (n = 5)	130	837	20	843	6.43(4.08, 10.14) ^b	P = 0.972, I ² = 0%	High	0.806	0.762
Insomnia/fatigue(n = 5)	85	837	35	843	2.45(1.68, 3.58) ^b	P = 0.324, I ² = 14.1%	High	0.462	0.491
Headache/dizziness(n = 3)	42	452	20	447	2.08(1.25, 3.46) ^b	P = 0.741, I ² = 0.0%	High	1.000	0.837
Abnormal dreams(n = 5)	83	837	22	843	3.81(2.41, 6.02) ^b	P = 0.410, I ² = 0.0%	High	0.221	0.246

Tevent: Number of events in test group; Tsample: Sample size of test group; Cevent: Number of events in control group; Csample: Sample size of control group.

^a This analysis did not include clinical studies where the number of adverse events in the experimental group > the sample size of the experimental group.

^b This symbol means that there is a significant difference between the experimental group and the control group.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Donepezil can improve the cognitive function of MCI patients to a certain extent. However, there is no trend of significantly delaying the progression of the disease, and it is easy to lead to the occurrence of adverse reactions.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2025 [1,2].

Demenzen; S3-Leitlinie, Living Guideline, Langfassung, Version 5.1

Zielsetzung/Fragestellung

Inhalt dieser evidenz- und konsensusbasierten Leitlinie sind Aussagen zu Diagnostik, Therapie und Prävention von Demenzerkrankungen. Die Leitlinie bezieht sich hierbei auf die Demenz und leichte kognitive Störung bei Alzheimer-Krankheit (Alzheimer-Demenz), die vaskuläre Demenz, die gemischte Demenz, die frontotemporale Demenz, die Demenz bei Parkinson-Krankheit und die Demenz mit Lewy-Körpern. Seltene Formen der Demenz bei anderen Erkrankungen des Gehirns und Demenzsyndrome bei z. B. internistischen Erkrankungen sind nicht Thema dieser Leitlinie. Die Leitlinie umfasst Aussagen zu Kernsymptomen der Demenz inklusive psychischer und Verhaltenssymptome. Sie umfasst keine Aussagen zu anderen Symptombereichen, die bei o. g. Erkrankungen relevant sein können (z. B. Behandlung der Bewegungsstörungen bei Parkinson-Krankheit, Behandlung und Prävention der zerebralen Ischämie bei der vaskulären Demenz). Hierzu wird auf die entsprechende jeweilige Leitlinie verwiesen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche am 17.10.2024
- Als zentrale Grundlage der Literaturrecherche diente die Datenbank der National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike Bethesda, MD 20894, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)

LoE

- Bewertung Evidenz nach GRADE
- Die Graduierung der Empfehlungsstärken der evidenzbasierten Empfehlungen erfolgte nach dem zweistufigen GRADE-Schema, wonach in „stark dafür“ (A) bzw. „stark dagegen“ (A), „schwach dafür“ (B) bzw. „schwach dagegen“ (B) eingeteilt werden kann (siehe Tabelle 2). Bei der Leitlinienerstellung wurde entsprechend der GRADE-

Empfehlung, dass Unsicherheiten im Hintergrundtext zu formulieren sind, auf den früheren Empfehlungsgrad 0 („kann“) verzichtet.

Bewertung Evidenz nach GRADE

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hoch	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderat	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Niedrig	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr niedrig	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Zweistufige Empfehlungsgraduierung nach GRADE

Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
Starke Empfehlung	Wir empfehlen/empfehlen nicht	↑↑ / ↓↓
Empfehlung	Wir schlagen vor/schlagen nicht vor	↑ / ↓

GoR

Tabelle 1: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

Was gibt es Neues?

Im Rahmen der Aktualisierung dieser Living-Guideline-Version 2025 wurde ergänzt:

- Aufnahme der Diagnosekriterien für LATE
- Eine neue Empfehlung zu blutbasierten Biomarkern für die Alzheimer-Krankheit
- Eine neue Empfehlung zur visuellen Bewertung der Hippocampus-Atrophie im MRT
- Eine neue Empfehlung zur [18F]-Tau-PET-Bildgebung
- Eine neue Empfehlung zum Einsatz von Musiktherapie zur antidementiven Behandlung
- Eine neue Empfehlung zur kognitiven Verhaltenstherapie bei Depression bei MCI
- Modifikationen der Empfehlungen 9, 59, 68, 99, 103, 114
- Die palliative Versorgung wurde als neues Kapitel integriert.

Empfehlungen

5.2 ANTIDEMENTIVE BEHANDLUNG

Der Begriff der antidementiven Therapie bezieht sich auf die Behandlung kognitiver Symptome sowie auf die Behandlung von Einschränkungen von Alltagsfunktionen. Unterschieden werden psychosoziale (nicht pharmakologische) Interventionen und pharmakologische Behandlung. Beides sollte im Regelfall gemeinsam angewendet werden.

5.2.1.1.1 Kognitives Training bei Demenz

54	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, kognitives Training mit Personen mit leichter und mittelschwerer Demenz zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (263) PMID: 30909318	
	91 % Konsens	

Hintergrundinformationen:

In einer Metaanalyse über 33 Studien zum kognitiven Training bei leichter bis mittelschwerer Demenz mit einer großen Variabilität in der Größe der Stichproben und der Länge der Behandlungen sowie oft potenzieller Verzerrungen durch unklare Zuordnung der Patient:innen zu den Gruppen und unklarer Verblindung zeigte sich ein moderater Effekt (SMD: 0,42; 95 % KI 0,23 bis 0,62; n = 1389) im Vergleich zu einer Kontrollbedingung auf die Kognition mit Hinweisen für überdauernde Effekte nach Beendigung der Intervention. Im Vergleich zu alternativen Interventionen zeigte sich kein sicherer Hinweis für Überlegenheit (263).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von kognitivem Training. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von den Betroffenen als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, zumeist geringe Studienqualität in Bezug auf Patient:innen-Allokation und Verblindung

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: moderat. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz kognitives Training wünschen. Im Einzelfall wird kognitives Training aversiv erlebt.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten und stationären Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

5.2.1.1.1.2 Kognitive Stimulation bei Demenz

55	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, kognitive Stimulation bei Personen mit leichter und mittelschwerer Demenz zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (264) PMID: 34292011 Weitere Hintergrundliteratur: (265) PMID: 35940038 (266) PMID: 31371930 (267) PMID: 29960104 (268) PMID: 29042888 (269) PMID: 35149325 (270) PMID: 35348260 (271) PMID: 34588315 (272) PMID: 29493789	
	88 % Konsens	

Hintergrundinformationen:

In einer Metaanalyse über 45 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 2.444 Menschen mit leichter und mittelschwerer Demenz zeigte kognitive Stimulation, typischerweise in Gruppen durchgeführt, teilweise inklusive Realitätsorientierung und Reminiszenz-Therapie über mindestens 4 Wochen, im Vergleich zu einer Kontrollbedingung eine moderate Effektstärke von $g = 0,49$ (95 % KI: 0,35–0,63) auf den primären Endpunkt globale Kognition jeweils am Ende der Behandlung. Die metaanalytische Effektgröße betrug bei aktiver Kontrolle $g = 0,41$ (95 % KI: 0,18–0,65) und bei passiver Kontrollbedingung $g = 0,51$ (95 % KI: 0,34–0,68). Es zeigte sich eine hohe Varianz der Effektstärken über alle Studien. Es zeigte sich kein signifikanter metaanalytischer Effekt bei Untersuchungen nach therapiefreiem Intervall (264). Weitere Metaanalysen zur kognitiven Stimulation kommen zu ähnlichen Ergebnissen (265) (268, 269, 271). Chen et al. betonen in einer Metaanalyse, dass kognitive Stimulation in Kombination mit antidementiver Pharmakotherapie wirksamer ist als antidementive Pharmakotherapie allein und dass eine langfristige kognitive Stimulationsintervention stärkere Effekte auf die Kognition zeigt als eine zeitlich begrenzte oder niederfrequente Erhaltungstherapie (266). In Metaanalysen speziell zur Reminiszenz-Therapie oder Realitätsorientierung bei Demenz wurden in einzelnen Studien kleine bis moderate positive Effekte auf die Kognition beschrieben. Es wurde auf die hohe Variabilität der Studienqualität und der Ergebnisse hingewiesen (267, 270, 272). Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für kognitive Stimulation siehe Tabelle 24 im Anhang.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von kognitiver Stimulation. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von den betroffenen Personen als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, nahezu keine größeren doppelblinden Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: moderat. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz kognitive Stimulation wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten und stationären Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

5.2.1.1.1.3 Selbstdurchgeführtes computerbasiertes kognitives Training bei Demenz

56	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↓ schwach dagegen (B)	Wir schlagen keine Anwendung von selbst durchgeführten, computerbasierten kognitiven Trainingsprogrammen für Menschen mit Demenz vor.	
Evidenz für: Kognition: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: (273) IQWiG-Bericht V20-03A	
	94 % Konsens	

Hintergrundinformationen:

Menschen mit Demenz und Angehörige stellen häufig die Frage, ob selbst durchgeführte, computerbasierte kognitive Trainings zur Verbesserung der Kognition empfohlen werden können. Die Leitliniengruppe hat das IQWiG mit der Recherche und Bewertung der Evidenz zu dieser Frage beauftragt. Anzumerken ist, dass die Entwicklung in dem Feld sehr dynamisch ist und die Formen des Trainings kontinuierlich weiterentwickelt werden.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben keinen sicheren Nutzen von der Anwendung selbst durchgeführter computerbasierter kognitiver Trainingsprogramme. Ein relevantes

Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Risiko für Bias: hoch, keine größeren doppelblinden Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: sehr gering

Dosis-Wirkungs-Beziehung: unklar

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass bei Menschen mit Demenz der Wunsch nach einem selbst durchgeführten computerbasierten kognitiven Training variabel ausgeprägt ist.

Ressourcen

Selbst durchführbares kognitives Training am Computer ist verfügbar.

5.2.1.1.1.4 Kognitive Verfahren bei leichter kognitiver Störung

57	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, kognitives Training oder kognitive Stimulation mit Personen mit leichter kognitiver Störung zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕○○	Literatur: (278) PMID: 30682429 Weitere Hintergrundliteratur: (279) PMID: 29282641	
	97 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen

Bei einer leichten kognitiven Störung wird oft die Frage nach der Effektivität eines kognitiven Trainings gestellt.

In einer Netzwerk-Metaanalyse zu den Effekten von kognitivem Training, kognitiver Stimulation und kognitiver Rehabilitation auf Kognition bei leichter kognitiver Störung zeigten Liang et al. einen

signifikanten Effekt für kognitives Training (mean difference (MD) = 0,70; 95 % KI: 0,11–1,30; n = 433 vs. 414) und für kognitive Stimulation (MD = 0,95; 95 % KI: 0,27– 1,70; n = 433 vs. 414). Für kognitive Rehabilitation zeigte sich kein signifikanter Effekt (n = 48 vs. 52). Subgruppenanalysen bestätigten die Effekte für das Gruppen- und Einzelsetting. Es besteht das Risiko für Bias in Bezug auf unzureichende Verblindung (278). In einer Metaanalyse beschreiben Sherman et al., dass Interventionen, die spezifisch auf Gedächtnisleistungen fokussieren, die größten Effekte auf Kognition bei Menschen mit leichter kognitiver Störung erreichen (279).

Die digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) NeuroNation Med hat eine vorläufige Zulassung des BfArM bis zum 12.05.2025 für ein selbst gesteuertes kognitives Training für die Indikation leichte kognitive Störung (F06.7) erhalten. Die Daten aussagekräftiger Wirksamkeitsstudien sind bisher nicht in einem Peer-Review-Journal erschienen. Eine Empfehlung kann erst nach Veröffentlichung dieser Daten formuliert werden. Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für kognitives Training und kognitive Stimulation siehe Tabelle 24 im Anhang.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit leichter kognitiver Störung haben einen potenziellen Nutzen von kognitiver Stimulation oder kognitivem Training. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, nahezu keine größeren doppelblinden Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit leichter kognitiver Störung kognitive Stimulation oder kognitives Training wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

5.2.1.1.2 Künstlerische Therapie: Musiktherapie bei Demenz

58	Empfehlung	Neu Stand 2025
Empfehlungsgrad: II schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, mit Menschen mit Demenz aktive und rezeptive Musiktherapie zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (280) PMID: 36973733	
	96 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Musiktherapie kann rezeptiv in Form von Musikhören (z. B. persönlich präferierte Musik) oder aktiv, z.B. in Form von Singen oder dem Spielen von Instrumenten, durchgeführt werden. In einer systematischen Übersichtsarbeit über 8 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 689 Patient:innen wurden mit verschiedenen Ansätzen signifikante Effekte auf die globale Kognition oder Teilleistungen, z. B. Gedächtnisleistung, im Vergleich zu z. T. auch aktiven Kontrollbedingungen gezeigt. Aufgrund einer zu großen Heterogenität der Studien war eine Metaanalyse nicht möglich (280).

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für psychosoziale, nichtpharmakologische Interventionen siehe Tabelle 24 im Anhang.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von Musiktherapie für die Kognition und für darüber hinausgehende weitere Bereiche (z. B. psychische und Verhaltenssymptome). Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, wenige randomisierte kontrollierte Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet.

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden.

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit (fehlende graue Literatur)

Effektstärke: moderat

<i>Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich</i>
<i>Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering</i>
<u>Wertvorstellung und Präferenzen</u>
Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz Musiktherapie zur Verbesserung der Kognition positiv bewerten.
<u>Ressourcen</u>
Die Verfügbarkeit von Musiktherapeut:innen ist begrenzt.

5.2.1.1.3 Körperliche Aktivierung bei Demenz und leichter kognitiver Störung

59	Empfehlung	Modifiziert Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, dass Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz körperliches Training (Krafttraining und/oder aerobes Training (größter Effekt bei 150 Minuten pro Woche) zur Verbesserung der kognitiven Leistung erhalten.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕○○	Literatur: (281) PMID: 34004389 (282) PMID: 38824515 Weitere Hintergrundliteratur: (283) PMID: 36436448 (284) PMID: 35577539 (285) PMID: 34490652 (286) PMID: 36497772 (287) PMID: 36042589	
	100 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Körperliche Aktivität hat verschiedene positive Effekte bei Menschen mit Demenz und leichter kognitiver Störung. Zahlreiche Studien haben die Effekte auf Kognition untersucht. Körperliche Aktivierung in Studien ist im Regelfall angeleitete Aktivierung. In einer Netzwerk-Metaanalyse zu körperlichen Übungen (exercise intervention) über insgesamt 71 randomisierte kontrollierte klinische Studien mit insgesamt 5.606 Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung zeigten sich signifikant positive Effekte auf die globale Kognition (45 Studien) für Krafttraining (SMD: 1.05, 95 % KI: 0.56–1.54), aerobes Training (SMD: 0.67, 95 % KI: 0.32–1.01), Multikomponentenübungen (SMD: 0.60, 95 % KI: 0.28–0.92) und Mind-body-Übungen (z. B. Yoga) (SMD: 0.64, 95 % KI: 0.25–1.03). Signifikante Effekte auf spezifische kognitive Funktionen zeigten sich für die exekutiven Funktionen (28 Studien) für Krafttraining (SMD: 0.85, 95 % KI: 0.21–1.49) und für aerobes Training (SMD: 0.47, 95 % KI: 0.06–0.88). Für Gedächtnisfunktionen (27 Studien) zeigte nur Krafttraining einen signifikanten Effekt (0.32, 95 % KI: 0.01–0.63) (281). Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen weitere Metaanalysen zu körperlichem Training bei Demenz (284, 286) und bei leichter kognitiver Störung (283, 288). In einer weiteren Metaanalyse zeigte sich kein Moderatoreffekt verschiedener Demenzformen (284). In einer vergleichenden Metaanalyse wurden eine vergleichbare Effektgröße von körperlichen Aktivitätsinterventionen und die Behandlung mit dem Acetylcholinesterasehemmer bei Demenz beschrieben (285). In einer Netzwerk-Metaanalyse über 27 Studien mit 2.242 Patient:innen wurde der quantitative Zusammenhang von körperlicher Aktivität und Kognition bei Menschen mit Demenz untersucht. Es zeigte sich ein nicht linearer Zusammenhang zwischen der Trainingsdosis und der kognitiven Verbesserung. Die optimale Dosis für körperliche Betätigung liegt bei 650 METs/min/Woche (metabolic equivalents), was etwa 150 Minuten mäßig intensiver Bewegung pro Woche oder 75 Minuten intensiven Übungen pro Woche entspricht. Die verschiedenen Trainingsarten (aerobes Training, gemischtes Training, Widerstandstraining, Tai-Chi) waren unterschiedlich wirksam, wobei aerobes Training den größten Effekt auf die kognitiven Funktionen zeigte (282). Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für körperliches Training siehe Tabelle 24 im Anhang.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz haben einen potenziellen Nutzen von körperlicher Aktivierung für die Kognition und für darüber hinausgehende weitere Bereiche (z. B. körperliche Fitness). Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, wenige größere doppelblinde Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden.

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit (fehlende graue Literatur)

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz eine Verbesserung der Kognition wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

5.2.1.1.4 Verbesserung der Kognition bei Menschen mit leichter kognitiver Störung und Biomarker-Nachweis der Alzheimer-Krankheit durch nicht pharmakologische Verfahren

60	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
EK	Für Menschen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung mit zusätzlichem Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Krankheit können kognitives Training oder kognitive Stimulation und körperliches Training vorgeschlagen werden (analog zu Empfehlungen 54 und 55). Darüber hinausgehend kann keine weitere nicht pharmakologische Interventionen zur Behandlung empfohlen werden.	
	Weitere Hintergrundliteratur: (289) V20-03F	
	100 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Bei Personen, bei denen eine Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung mittels Biomarker diagnostiziert wurde, stellt sich häufig die Frage nach nicht pharmakologischen Ansätzen zur Behandlung der kognitiven Beeinträchtigung. Die Leitliniegruppe hat das IQWiG beauftragt, die Recherche und die Bewertung der Evidenz für diese Fragestellung durchzuführen.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es gibt unsichere Hinweise für einen Effekt von körperlichem Training oder einer multimodalen Intervention im Vergleich zu einer Kontrollbedingung auf die Kognition bei Menschen mit einer leichten kognitiven Störung und Biomarker-Nachweis für eine Alzheimer-Krankheit. Ein Schaden ist durch die genannten Interventionen nicht zu erwarten.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Risiko für Bias: hoch

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering, kleine Stichproben

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: klein bis mittelgradig

Dosis-Wirkungs-Beziehung: unklar

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass bei Menschen mit einer leichten kognitiven Störung und Biomarker-Nachweis für eine Alzheimer-Krankheit der Wunsch nach einer wirksamen nicht pharmakologischen Intervention zur Verbesserung der Kognition vorhanden ist.

Ressourcen

Nicht pharmakologische Interventionen sind grundsätzlich verfügbar. Die tatsächliche Verfügbarkeit ist häufig aber limitiert.

5.2.1.2 Psychosoziale, nicht pharmakologische Behandlung zur Verbesserung der Alltagsfunktionen

61	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, dass Menschen mit Demenz körperliches Training (Krafttraining und/oder aerobes Training) zur Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens angeboten wird.	
Evidenz für: Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (288) PMID: 35162238 Weitere Hintergrundliteratur: (291) PMID: 35171074	
	83 % Konsens	

Hintergrundinformationen:

Neben der Kognition ist die Alltagsfunktionsfähigkeit bei der Demenz eingeschränkt. Im Folgenden werden psychosoziale bzw. nicht pharmakologische Verfahren zur Behandlung der Alltagsfunktionalität in Bezug auf die vorliegende Evidenz dargestellt. In einer Metaanalyse über 9 Studien (n = 449) mit Menschen mit Demenz verschiedener Schweregrade zeigte sich ein positiver Effekt von körperlicher Aktivität im Vergleich zu Kontrollbedingungen auf die Fähigkeiten zur Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens, gemessen auf verschiedenen Skalen (SMD: 0.56, 95 % KI: 0.32–0.79) (288). In einem systematischen Review über 13 randomisierte klinische Studien mit insgesamt n = 811 Menschen mit Alzheimer-Demenz wird bei geringer Qualität der Evidenz ein Effekt von körperlichen Übungen, auch im häuslichen Umfeld unter Einbezug der versorgenden Angehörigen, auf die Fähigkeit zur Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens beschrieben. Die Übungen umfassten sowohl aerobische Übungen als auch Kraftübungen und Übungen zu Balance und Flexibilität (291).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von körperlicher Aktivierung für die Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens und für darüber hinausgehende weitere Bereiche (z. B. körperliche Fitness). Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz



Niedrig

Risiko für Bias: hoch, wenige größere doppelblinde Studien

Direktheit: indirekt. Es werden validierte Skalen zur Messung der Durchführung Alltagsaktivitäten verwendet, die auf Beobachtungen von Angehörigen basieren.

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden Skalen verwendet, die auf Beobachtung durch Angehörige basieren

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz körperliche Aktivierung wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel. Angeleitetes Training ist in der Verfügbarkeit limitiert. Lokale Sportangebote sollten bezüglich der Möglichkeit der Teilnahme von Menschen mit Demenz geprüft werden.

5.2.2 Antidementive Pharmakotherapie

5.2.2.1 Antidementive Alzheimer-Demenz

62	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz einzusetzen.	
Evidenz für: Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: (292) Abschlussbericht Weitere Hintergrundliteratur: (293) S3-Leitlinie Demenzen (117) (294) PMID: 36096687	
	91 % Konsens	

62.1	Sondervotum der DEGAM	Stand 2023
	Wir schlagen vor, Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz einzusetzen. Wir schlagen zudem vor, bei Einleitung einer Therapie mit Antidementiva Betroffene und/oder ihre Angehörigen über die Notwendigkeit der Therapiekontrolle und gegebenenfalls über die Notwendigkeit des Absetzens zu informieren. Begründung: Die DEGAM spricht sich für einen schwächeren Empfehlungsgrad aus, da der Nutzen nur marginal ist bei durchaus relevanten unerwünschten Wirkungen. Literatur: (295, 296)	

Hintergrundinformationen:

Die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind in Deutschland zugelassen zur Therapie der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz (s. Tabelle 18). Es handelt sich um symptomatische Therapien. Sie sind wirksam hinsichtlich Besserung kognitiver Funktionen (Donepezil: Cohen's d: -0.51 (0.60, -0.42), Galantamin: Cohen's d: -0.51 (-0.59, -0.43), Rivastigmin: Cohen's d: -0.42 (-0.65, -0.19) und der Verrichtung von Alltagsaktivitäten (Donepezil: Cohen's d: -0.44 (-0.66, -0.21); Galantamin: Cohen's d: -0.18 (-0.26, -0.10), Cohen's d: Rivastigmin: -0.27 (-0.37, -0.16) (IQWiG-Bericht. Jahr: 2007, Nr. 17 (292)). Die Auswahl des Acetylcholinesterasehemmers sollte sich primär am Neben- und Wechselwirkungsprofil orientieren, da keine Hinweise für klinisch relevante Unterschiede in der Wirksamkeit der verfügbaren Substanzen vorliegen. Es sollte immer die höchste zugelassene Dosis angestrebt werden. Die Nebenwirkungen treten dosisabhängig auf und sind im Regelfall transient. Persistierende Nebenwirkungen, z. B. in Form von Übelkeit, Diarrhoe, Urininkontinenz, Schlafstörungen oder erhöhter Reizbarkeit, können im Einzelfall zu einer Beendigung der Therapie führen, wobei eine Dosisreduktion die Verträglichkeit erhöhen kann. Bei der Pflasterapplikation von Rivastigmin können

Hautreaktionen auftreten, die auch zu einer Beendigung der Therapie führen können. Ein Wechsel des Präparats bei Nebenwirkungen innerhalb der Substanzklasse ist sinnvoll, da eine unterschiedliche Nebenwirkungssensitivität bei den einzelnen Präparaten bei einer Person beobachtet wird. Für die vollständige Darstellung der Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Acetylcholinesterasehemmer wird auf die Fachinformation verwiesen.

Eine Metaanalyse über 24 Studien (12 RCTs, 12 Kohortenstudien, mittlere Nachbeobachtungszeit 6–120 Monate) mit insgesamt 79.153 Patient:innen mit Alzheimer-Krankheit (13 Studien), Parkinson-Krankheit (1 Studie), vaskulärer (1 Studie) oder anderen Demenzdiagnosen (9 Studien) zeigte eine gepoolte Gesamtmortalität von 15,1 pro 100 Personenjahre. Die Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern war mit einer niedrigeren Gesamtmortalität verbunden (RR: 0,74, 95 % KI 0,66–0,84; bereinigte HR 0,77, 95 % KI 0,70–0,84). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Untergruppen nach Demenzdiagnose, Alter, individuellem Medikament oder Schweregrad der Demenz. Für die Bewertung der kardiovaskulär bedingten Mortalität standen weniger Studien zur Verfügung (3 RCTs, 2 Kohorten, 9.182 Patient:innen), so dass die Aussagen weniger robust sind, aber auch hier war das Risiko niedriger (RR: 0,61, 95 % KI 0,40–0,93, bereinigte HR 0,47, 95 % KI 0,32–0,68) (294).

Tabelle 18: Zugelassene Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz

Wirkstoff	Initial-dosis (pro Tag)	Steigerung	Minimal wirksame Dosis (pro Tag)	Maximal-dosis (pro Tag)	Anmerkung	Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikation, Kontrolluntersuchungen
Donepezil	5 mg	nach 4 Wochen um 5 mg	5 mg	10 mg	auch als Schmelztablette erhältlich	s. Fachinformation
Galantamin	8 mg	nach je 4 Wochen um 8 mg	16 mg	24 mg	auch als Tropfen (2 × tgl.) erhältlich	s. Fachinformation
Rivastigmin	2 × 1,5 mg	nach je 2 Wochen um 2 × 1,5 mg	2 × 3 mg oder 9,5 mg transcutan	2 × 6 mg oder 13,3 mg transcutan	auch als Pflaster (4,6 mg/d, nach 4 Wochen 9,5 mg/d) oder Tropfen (2 × tgl.) erhältlich nach 6 Monaten Therapie mit 9,5 mg/d (Pflaster) und Verschlechterung Aufdosierung auf 13,3 mg/d	s. Fachinformation

Hintergrundinformationen:

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein symptomatischer Nutzen in den Bereichen Kognition und Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsaktivitäten von kleiner bis moderater Effektgröße durch die Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmern bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz. Nebenwirkungen sind typischerweise dosisabhängig und transient. Persistierenden Nebenwirkung, z. B. in Form von Übelkeit, Diarrhoe, Urininkontinenz, Schlafstörungen oder erhöhter Reizbarkeit, können im Einzelfall zu einer Beendigung der Therapie führen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu den Acetylcholinesteraseinhibitoren wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer-

Pathologie. Es ist davon auszugehen, dass auch Menschen mit Mischdemenzen und Nicht-Alzheimer-Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20%).

Konsistenz der Ergebnisse: konsistent über die Studien hinweg

Präzision: hoch

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: schwach bis moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: vorhanden

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Therapie mit Acetylcholinesterasehemmer wünschen. Im Fall von Nebenwirkungen kann sich diese Einschätzung ändern und eine Behandlung kann nicht mehr gewünscht sein.

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

63	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ⊕⊕ stark dagegen (A)	Wir empfehlen, Memantin aufgrund fehlender Evidenz für Wirksamkeit bei der leichten Alzheimer-Demenz nicht einzusetzen.	
Evidenz für: Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: (297) PMID: 30891742	
	100 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Der N-methyl-d-aspartate (NMDA)-Rezeptor-Antagonist Memantin ist in Deutschland zugelassen zur Therapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz. Es handelt sich um eine symptomatische Therapie. Memantin ist für die Behandlung der leichten Alzheimer-Demenz in Deutschland nicht zugelassen.

In einer Metaanalyse zu Memantin bei leichter Alzheimer-Demenz mit 600 Patient:innen aus 4 Studien zeigte sich kein signifikanter Effekt für Kognition (0.21 ADAS-Cog Punkte (95 % KI – 0.95 bis 1.38) oder Aktivitäten des täglichen Lebens (–0.07 ADL 23 Punkte (95 % KI –1.80 bis 1.66) im Vergleich zu Placebo (297). Die Verträglichkeit von Memantin ist im Regelfall sehr gut. Bei Niereninsuffizienz muss eine Dosisanpassung erfolgen. Für die vollständige Darstellung der Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Memantin wird auf die Fachinformation verwiesen.



Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Memantin hat keinen Effekt auf Kognition oder Alltagsfunktionen bei der leichten Alzheimer-Demenz. Die Verträglichkeit von Memantin ist gut. Das Schadensrisiko ist sehr gering

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu Memantin wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer-Pathologie. Es ist davon auszugehen, dass auch Menschen mit Mischdemenzen und Nicht-Alzheimer-Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20 %).

Konsistenz der Ergebnisse: konsistent über die Studien hinweg

Präzision: hoch

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: kein Effekt

Dosis-Wirkungs-Beziehung: kein Effekt

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Therapie ohne Wirksamkeitsnachweis nicht wünschen.

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

8 PRÄVENTION VON DEMENZ UND LEICHTER KOGNITIVER STÖRUNG

114	Empfehlung	Modifiziert Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, eine arterielle Hypertonie* auch mit dem Ziel einer Senkung des Risikos für eine kognitive Verschlechterung zu behandeln.	
Evidenz für: Risikoreduktion für inzidente Demenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: (410) PMID: 34028812	
	100 % (starker) Konsens	

*Zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie wird auf die „NVL Hypertonie“ (Stand 2023) (411) verwiesen.

Hintergrundinformationen:

Ein systematischer Review und Metaanalyse der Cochrane Library umfasste 12 RCTs (8 Placebo-kontrollierte Studien, n = 30.412) mit einer Interventionsdauer von mindestens 12 Monaten und kam zu dem Schluss, dass die blutdrucksenkende Medikation eine Wirksamkeit auf den Parameter kognitive Verschlechterung (gemessen mit dem MMST; 5 Studien; mittlerer Unterschied 0,20, 95 % KI: 0,10–0,29) hat. Ein signifikanter Unterschied in der Demenzzinzidenz zeigte sich nicht (4 Studien; OR 0,89, 95 % KI: 0,72–1,09; n = 236/7.767; vs. n = 259/7.660) (410).

Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Die Behandlung einer Hypertonie und die Kontrolle der Risikofaktoren für eine Demenz haben wahrscheinlich neben einem möglichen Effekt auf das individuelle Demenzrisiko auch andere gesundheitsbezogene protektive Effekte. Mögliche Risiken sind von den spezifischen Maßnahmen abhängig, die zur Behandlung einer Hypertonie oder zur Reduktion anderer Risikofaktoren angewendet werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Hypertoniebehandlung)

Moderat

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: Der Übergang zu einer Demenz wurde in den Studien zur Hypertonie nur als sekundärer oder explorativer Endpunkt mitgeführt

Konsistenz der Ergebnisse: moderate Konsistenz über die Studien hinweg

Präzision: gut, große Patient:innenzahl aus RCTs mit im Mittelwert 4,6 Jahren Behandlungszeit

Publikations-Bias: unwahrscheinlich

Effektstärke: kleiner Effekt

Dosis-Wirkungs-Beziehung: nicht gezeigt
Einfluss von Confoundern: Komorbiditäten

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen Maßnahmen zur Demenzprävention wünschen, insbesondere, wenn sie zusätzliche gesundheitliche Effekte haben und keine oder nur sehr geringe Nebenwirkungen oder andere Belastungen haben.

Ressourcen

Maßnahmen, inklusive Medikamente, zur Behandlung der Hypertonie sind in Deutschland verfügbar.

115	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
EK	Wir empfehlen, potenziell modifizierbare Risikofaktoren für eine Demenz bei der Beratung zur Demenzprävention zu berücksichtigen.	
Evidenz für: Reduktion inzidenter Demenz, Risikofaktoren für Demenzentwicklung: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Hintergrundliteratur: (412) PMID: 32690803 (413) PMID: 39096926	
	100 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Die Frage nach Prävention von kognitiver Verschlechterung und Demenz wird zunehmend durch einzelne Personen und auch durch Akteur:innen im Gesundheitssystem gestellt.

Eine umfassende Metaanalyse zur Prävention der Alzheimer-Demenz über 153 randomisierte klinische Studien und 243 Beobachtungsstudien zu 104 verschiedenen Risikofaktoren zeigte für kein Medikament oder Nahrungssupplement oder andere Substanzen oder nicht

pharmakologische Interventionen Evidenz für Wirksamkeit in Bezug auf eine Reduktion inzidenter Demenz, basierend auf prospektiven randomisierten klinischen Studien (412). Ein Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass die RCTs zu kurze Zeiträume umfassen, um Effekte von Prävention durch Risikofaktorreduktion abzudecken.

Die Metaanalyse gibt darüber hinaus eine Negativempfehlung zur Hormonersatztherapie und zur Gabe von Acetylcholinesterasehemmern mit dem Ziel einer Demenzprävention (412).

Basierend auf allen eingeschlossenen Studien (n = 396), inklusive Beobachtungsstudien, beschreibt die Arbeit von Yu et al., 2020 (412), folgende 19 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz als bedeutsam im Kontext von Demenzprävention:

Hohe Evidenz: niedrige Bildung, geringe kognitive Aktivität, hoher Body-Mass-Index im höheren Alter, Hyperhomocysteinämie, Depression, Stress, Diabetes, Kopfverletzungen, Hypertonie im mittleren Alter und orthostatische Hypotension; geringere Evidenz:

Übergewicht im mittleren Alter, Gewichtsverlust im höheren Alter, geringe körperliche Aktivität, Rauchen, nicht erholsamer

Schlaf, Vorhofflimmern und Vitamin C (412).

In der Übersichtsarbeit der Lancet Commission werden folgende 14 potenziell modifizierbare Risikofaktoren genannt (413): niedrige Bildung, Hörstörungen, hohes

LDL-Cholesteroll, Depression, traumatische Kopfverletzungen, Bewegungsmangel, Diabetes, Rauchen, Hypertonie, Übergewicht, > 168 g Alkohol pro Woche, soziale Isolation, Luftverschmutzung, Sehstörungen.

Basierend auf der epidemiologischen Evidenz, wird eine Beratung zu und eine Behandlung von den o. g. Risikofaktoren empfohlen.

Monash University, 2023 [4].

National Health and Medical Research Council (NHMRC)

Clinical practice guidelines for the appropriate use of psychotropic medications in people living with dementia and in residential aged care

Zielsetzung/Fragestellung

The scope of the Guideline was determined through evidence review, group consensus with a multidisciplinary team of experts and individuals with lived experience and stakeholder consultation. The Guideline relates to appropriate medication use and does not seek to provide guidance in relation to the overall management of changed behaviours. Medications are not considered the first line strategy for managing changed behaviours and this Guideline should be read in conjunction with other evidence-based resources related to non-pharmacological strategies.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; **trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; **trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, **unklar**.

Recherche/Suchzeitraum:

- Guideline recommendations are based on a series of systematic searches of evidence published up until April 2021.
- The Guideline will be updated within five years or when new evidence becomes available.
- The Guideline has been developed on the MAGICapp platform that facilitates more frequent updates if required.

LoE/ GoR

- Recommendations and Good Practice Statements
- The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach has been used to develop this Guideline [299][300][301][302][303][304]. The development of the Guideline was supported by a GRADE methodological expert.
- All of the recommendations in this Guideline are conditional recommendations.
- A conditional recommendation does not imply a lack of sufficient evidence to support action or that the Guideline Development Group was uncertain regarding the right recommendation [316].
- A conditional recommendation implies:
 - Most informed people would choose the recommended course of action, but an appreciable number of people may not.

- Clinicians and other healthcare providers need to devote more time to the process of shared decision-making by which they ensure that the informed choice reflects individual values and preferences.
- Conditional recommendations imply variability and that shared decision-making is necessary when implementing a conditional recommendation.
- Conditional Recommendation For: A conditional recommendation is given when it is considered that the benefits of the intervention are greater than the disadvantages, or the available evidence cannot rule out a significant benefit of the intervention while assessing that the adverse effects are few or absent. This recommendation is also used when individual preferences are likely to vary.
- Conditional Recommendation Against: A conditional recommendation is given against the intervention when it is judged that the disadvantages of the intervention are greater than the benefits, but where this is not substantiated by strong evidence. This recommendation is also used where there is strong evidence of both beneficial and harmful effects, but where the balance between these harmful effects is difficult to determine. Likewise, this recommendation is also used when individual preferences are likely to vary.

Sonstige methodische Hinweise

/

Empfehlungen

Antipsychotics

What recommendations and principles should be followed if an antipsychotic is being considered?

Conditional Recommendation 1

- For people living with dementia and changed behaviours, the Guideline Development Group recommends against the use of first-generation antipsychotics as the risk of harms outweigh the potential benefits.

Conditional Recommendation 2

- For people living with dementia and changed behaviours, the Guideline Development Group recommends against the routine use of second-generation antipsychotics as the risk of harms outweigh the potential benefits.

Conditional Recommendation 3

- For people living with dementia who have distressing psychotic symptoms and/or aggression/agitation that represents a direct threat to themselves or others, short-term use of risperidone may be considered. The prescriber should conduct an individual harm-benefit analysis. The specific target symptoms should be documented in the medical record, behaviour support plan and nursing progress notes as applicable. Antipsychotics do not benefit symptoms such as calling out, wandering or disinhibition.

Good Practice Statement 15

- The individual harm-benefit analysis should be conducted by the prescriber prior to initiating an antipsychotic. Analysis should include consideration of the person living with dementia's risk of cardiovascular events, stroke, falls and drowsiness. Current medications should be reviewed to assess possible drug-drug and drug-disease interactions.

Good Practice Statement 16

- Where possible, antipsychotics should be avoided in people living with dementia with Lewy bodies and changed behaviours due to the risk of severe untoward reactions, particularly extrapyramidal side effects. An acetylcholinesterase inhibitor may be considered as an alternative to antipsychotic treatment in people living with dementia with Lewy bodies and changed behaviours. If an antipsychotic is to be used, select a second-generation antipsychotic with lower propensity to cause extrapyramidal side effects such as quetiapine. A low dose should be used, with close monitoring for adverse events.

Good Practice Statement 17

- The decision to prescribe, dispense and administer an antipsychotic to a person living with dementia for the first time should be discussed with at least one other healthcare professional (for example, geriatrician, psychiatrist, general practitioner, nurse practitioner, registered nurse, allied health professional or pharmacist) involved in the direct care of the person living with dementia. The prescriber, supply pharmacist and nurse should document this discussion in the medical record, dispensing history and nursing progress notes respectively.

What principles should be followed if an antipsychotic is being initiated for a person living with dementia?

Good Practice Statement 18

- If a decision is made to initiate an antipsychotic for changed behaviours, the initial dose should be low and only be titrated upwards if necessary. Treatment effectiveness and dose should be reviewed every one to two weeks. The date of next review should be planned and discussed with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker, nurse and aged care staff. The date for next review should be documented in the medical record, behaviour support plan and nursing progress notes where applicable.

Good Practice Statement 19

- Total initial antipsychotic treatment duration for changed behaviours should not exceed 12 weeks. The planned treatment end date should be recorded in the medical record, behaviour support plan, pharmacy dispensing history and nursing progress notes. Exceptions for continuation beyond 12 weeks include a period of dose tapering as part of planned treatment reduction or discontinuation. Continuation beyond 12 weeks should not occur without either:
 - review by a psychiatrist or geriatrician;
 - a formal documented discussion between the prescriber and a psychiatrist or geriatrician in which both practitioners agree; or
 - a documented clinical review involving the prescriber and at least one other medical practitioner in which both practitioners agree.

Good Practice Statement 20

- All residents of aged care facilities who use antipsychotics for changed behaviours should have an adverse event monitoring protocol. The protocol should outline the specific roles and responsibilities of different health and care professionals in monitoring for specific adverse events. The protocol should outline the health or care professional involved in monitoring for adverse events such as falls, drowsiness, anticholinergic effects (e.g. urinary retention, constipation, dry mouth, worsened cognitive function),

cardiometabolic effects, extrapyramidal side effects, sedation, orthostatic hypotension and for high risk residents monitor for QT-interval prolongation. The protocol should outline when the monitoring will take place. The protocol should include confirmation that prescribers, pharmacists, nurses, allied health and aged care staff have been trained in signs and symptoms of antipsychotic adverse events, and what steps are to be taken if a serious adverse event occurs. The protocol should be available to people living with dementia and/or their substitute decision-maker, prescribers, supply and other pharmacists, nurses and aged care staff as applicable.

Discontinuation of Antipsychotics

What recommendations and principles should be followed if an antipsychotic is being discontinued for a person living with dementia?

Conditional Recommendation 4

- For people living with dementia using antipsychotics for changed behaviours, review the harms and benefits of continuation in consultation with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker and discuss the option of discontinuation.

Good Practice Statement 21

- Treatment discontinuation should be attempted no later than 12 weeks after treatment initiation if there is no documented sustained improvement in psychotic symptoms or aggression/agitation, or if these symptoms appear stable. Other triggers for discontinuation include adverse events or an inappropriate indication.

Good Practice Statement 22

- For people living with psychiatric comorbidities (e.g. schizophrenia, bipolar disorder) who develop dementia, antipsychotic maintenance treatment may be continued according to the person's treatment plan that has been developed in consultation with a psychiatrist. Regular review of the harms and benefits should be undertaken by, or in consultation with, a psychiatrist.

Good Practice Statement 23

- Antipsychotic discontinuation should be undertaken slowly using a tapering plan (see GPS 12) individualised to the person living with dementia to reduce the risk of discontinuation symptoms. The Guideline Development Group recommends commencing tapering by reducing the dose by 25 to 50% every one to two weeks until the lowest practical dose is reached, then after one to two weeks, stop the antipsychotic. Antipsychotic tapering should occur more slowly for people who experienced severe distressing psychosis and aggression/agitation, who are using higher doses, or who may have been prescribed antipsychotics for period greater than 12 weeks. Regular monitoring should occur for discontinuation symptoms or reoccurrence of symptoms.

Good Practice Statement 24

- Any recurrence of distressing psychotic symptoms or aggression/agitation following antipsychotic discontinuation should be quantified and qualified, documented in the medical record, behaviour support plan and nursing progress notes. If treatment of these recurrent symptoms is not possible with adequate non-pharmacological strategies, restarting of the antipsychotic or trialling a different medication may be considered. If there is not a significant reduction in symptoms advice should be sought from a psychiatrist, geriatrician, outreach team or behavioural management advisory service.

Benzodiazepines

What recommendations and principles should be followed if a benzodiazepine is being considered?

Conditional Recommendation 5

- For people living with dementia and sleep disturbances, the Guideline Development Group recommends against routine use of benzodiazepines. Special considerations may apply to benzodiazepine use for conditions including but not limited to significant alcohol withdrawal, acute seizures or end-of-life care in the last days of life.

Good Practice Statement 25

- Prior to prescribing a benzodiazepine, an individual harm-benefit analysis should be performed and include consideration of sedative load, risk of central nervous system depression, respiratory conditions, depression, excess sedation and falling.

What principles should be followed if a benzodiazepine is being initiated for a person living with dementia?

Good Practice Statement 26

- Benzodiazepine prescribing for sleep disturbance should only occur after possible underlying causes of sleep disturbance have been investigated and an adequate trial of non-pharmacological strategies alone has been unsuccessful. Treatment duration should not exceed two weeks. The prescriber, supply pharmacist and nurse should document the treatment end date in the medical record, dispensing history and nursing progress notes, respectively.

Good Practice Statement 27

- If a decision is made to prescribe a benzodiazepine for sleep disturbance, a benzodiazepine with a short half-life and no active metabolites (e.g. oxazepam) is preferred.

Good Practice Statement 28

- All residents of aged care facilities who use a benzodiazepine for sleep disturbance should have an adverse event monitoring protocol. The protocol should outline the specific roles and responsibilities of different health and care professionals in monitoring for specific adverse events. The protocol should outline the health or care professional involved in monitoring for adverse events such as excess sedation, daytime drowsiness, central nervous system depression, respiratory depression, cognition, falls, drug interactions and dependence, and when this monitoring will take place. The protocol should include confirmation that prescribers, pharmacists, nurses, allied health and aged care staff have been trained in signs and symptoms of benzodiazepine adverse events, and what steps are to be taken if a serious adverse event occurs. The protocol should be available to people living with dementia and/or their substitute decision-maker, prescribers, supply and other pharmacists, nurses and aged care staff as applicable.

Discontinuation of Benzodiazepines

What recommendation and principles should be followed if a benzodiazepine is being discontinued for a person living with dementia?

Conditional Recommendation 6

- For people living with dementia who have used a benzodiazepine on a long-term basis for sleep disturbance, the Guideline Development Group recommends a review of the

harms and benefits of continuation, in consultation with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker, and to discuss the option of discontinuation. For those recently initiated on a benzodiazepine for sleep disturbance, discontinuation should be considered after a maximum of two weeks.

Good Practice Statement 29

- Benzodiazepine discontinuation should be undertaken slowly using a tapering plan (see GPS 12) that is individualised to the person living with dementia to reduce the risk of discontinuation symptoms. People should be reassured that most discontinuation symptoms are mild and last for a few days up to a month. For people using benzodiazepines at night for sleep disturbance, tapering could commence by reducing the dose by 25 to 50% every one to two weeks until the lowest practical dose is reached, then after one to two weeks, stop the benzodiazepine. In long-term benzodiazepine users or people with other risk factors for reoccurrence of symptoms, the Guideline Development Group recommends a longer tapering schedule may be needed to avoid discontinuation symptoms and prevent reoccurrence of symptoms. Tapering should be performed slowly and individualised to the person living with dementia with regular monitoring (every one to two weeks) and dose adjustments made if required to help reduce discontinuation symptoms.

Good Practice Statement 30

- Recurrence of sleep disturbance following benzodiazepine discontinuation should be identified, quantified, and documented in the resident's notes. If treatment of these recurrent symptoms is not possible with adequate non-pharmacological strategies, discuss with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker about the possibility of restarting or maintaining the current dose for one to two weeks, then continue to taper.

Antidepressants

What recommendations and principles should be followed if an antidepressant is being considered?

Conditional Recommendation 7

- For people living with dementia and agitation, the Guideline Development Group recommends against routine use of antidepressants for the treatment of agitation, on the basis of evidence of adverse events and limited effectiveness. If a person living with dementia is experiencing agitation and has not responded to adequate non-pharmacological strategies and a medication is considered, a trial of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) may be safer than antipsychotics depending on the individual's harm-benefit profile. Citalopram has the strongest evidence for agitation in people living with dementia.

Conditional Recommendation 8

- For people living with dementia who develop clinically significant depressive symptoms, the Guideline Development Group recommends assessment by a psychiatrist, geriatrician and/or older person's mental health team as early as possible.

Conditional Recommendation 9

- For people living with dementia who newly develop depressive symptoms or mild-to-moderate major depressive disorder, the Guideline Development Group recommends against routine initiation of antidepressants.

- For people living with dementia who develop moderate major depressive disorder AND who have previously responded to an antidepressant, consider prescribing an antidepressant when an adequate trial of non-pharmacological strategies alone has been unsuccessful.
- For people living with dementia who develop severe major depressive disorder or depressive disorder with suicidal ideation and/or risk of self-harm, consider prescribing an antidepressant alongside non-pharmacological strategies. Assessment by a psychiatrist is recommended for people living with dementia who develop severe major depressive disorder or depressive disorder with suicidal ideation and/or risk of self-harm.

Conditional Recommendation 10

- For people living with dementia, the Guideline Development Group recommends against the routine use of antidepressants for sleep disturbance on the basis of lack of available evidence of efficacy and indirect evidence of harm.

What principles should be followed if an antidepressant is being initiated for a person living with dementia?

Good Practice Statement 31

- If an antidepressant is indicated for a person living with dementia and major depressive disorder, selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) generally have the most favourable safety profile in older people, however, are also associated with adverse events such as sleep disturbance, falls, bleeding risk and hyponatremia (see GPS 36).

Good Practice Statement 32

- When initiating an antidepressant, the need for adherence, time to onset of action, possible adverse events, and risk of discontinuation symptoms should be explained to the person living with dementia and/or their substitute decision-maker. Good Practice Statement 33
- For people living with dementia, avoid antidepressants with strong anticholinergic properties (e.g. tricyclic antidepressants) where possible due to the risk of adverse events including cognitive impairment.

Good Practice Statement 34

- Concurrent use of multiple antidepressants is not advised for people living with dementia and may increase the risk of harm (see GPS 36).

Good Practice Statement 35

- Within two to four weeks of antidepressant initiation, review effectiveness and adverse events with a view to optimise dose. Full antidepressant effectiveness should be apparent in four to six weeks. Treatment duration should be specific to the person living with dementia. If the person fully responds within four to six weeks, continue at the same dose for 6 months and then review harms and benefits for consideration to discontinue.

Good Practice Statement 36

- All residents of aged care facilities who use an antidepressant should have an adverse event monitoring protocol. The protocol should outline the specific roles and responsibilities of different health and care professionals in monitoring for specific adverse events. The protocol should outline the health or care professional involved in

monitoring for specific adverse events such as falls, central nervous system adverse events (e.g. insomnia, fatigue, agitation), anticholinergic effects, hyponatraemia, bleeding risk, diarrhoea, nausea, serotonin toxicity and drug interactions and for high risk residents monitor for QT-interval prolongation. The protocol should outline when the monitoring will take place. The protocol should include confirmation that prescribers, pharmacists, nurses, allied health and aged care staff have been trained in signs and symptoms of antidepressant adverse events, and what steps are to be taken if a serious adverse event occurs. The protocol should be available to people living with dementia and/or their substitute decision-maker, prescribers, pharmacists, nurses and aged care staff as applicable.

Discontinuation of Antidepressants

What recommendations and principles should be followed if an antidepressant is being discontinued for a person living with dementia?

Conditional Recommendation 11

- For people living with dementia using an antidepressant for mild-to-moderate major depressive disorder, the Guideline Development Group recommends a regular review of the harms and benefits of continuation, in consultation with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker, and to discuss the option of discontinuation.
- For people living with dementia with a first-time episode of severe major depressive disorder who respond to treatment, the antidepressant should be continued for six months after symptoms have resolved then a trial of discontinuation should be considered.
- For people living with dementia who develop severe major depressive disorder, who have had a history of one or more episode/s of severe major depressive disorder or a depressive disorder with suicidal ideation and/or risk of self-harm, consider continuing treatment and reviewing regularly for harms. This review should be undertaken by, or in consultation with, a psychiatrist, geriatrician and/or older person's mental health team.

Conditional Recommendation 12

- For people living with dementia using an antidepressant for agitation, without evidence of concomitant major depressive disorder or another appropriate indication, the Guideline Development Group recommends that discontinuation be considered.

Good Practice Statement 37

- Antidepressant discontinuation should be undertaken slowly using a tapering plan (see GPS 12) that is individualised to the person living with dementia to reduce the risk of discontinuation symptoms. Commence tapering by reducing the dose by 25% every week to month with regular monitoring (every one to two weeks) and dose adjustment if required to help reduce discontinuation symptoms. Longer tapering schedules may be needed for long-term antidepressant users. When discontinuing an antidepressant, clinicians should perform appropriate assessment to recognise and discriminate between reoccurrence of symptoms and discontinuation symptoms (e.g. insomnia, irritability, sweating). Discontinuation symptoms can last up to six to eight weeks in long-term antidepressant users.

PRN Use

What recommendation and principles should be followed for PRN prescribing, dispensing and administration of antipsychotics or benzodiazepines?

Conditional Recommendation 13

- For people living with dementia and changed behaviours, the Guideline Development Group recommends against the routine prescribing of PRN antipsychotics or benzodiazepines. PRN antipsychotic or benzodiazepine use may be acceptable as part of a stepdown or staged discontinuation protocol. A PRN antipsychotic or benzodiazepine should only be prescribed for a specific target symptom and this should be documented in the medication chart, medical record, behaviour support plan and nursing progress notes where applicable. PRN benzodiazepine use could be considered for conditions such as significant alcohol withdrawal, acute seizures or end-of-life care in the last days of life.

Good Practice Statement 38

- PRN antipsychotic and benzodiazepine use is not necessarily safer than regular use. PRN prescribing, dispensing and administration requires trained staff with the clinical judgement to comprehensively assess unmet needs and monitor for adverse events. Concurrent administration of different PRN medications for the same target symptom should generally be avoided.

Good Practice Statement 39

- If a PRN antipsychotic or benzodiazepine is prescribed for a resident of an aged care facility, there should be an audit of the number of times the PRN medication is administered to the resident over the first month. Results of the audit should be documented in the medical record, behaviour support plan and nursing progress notes where applicable. Frequent PRN administration might indicate the need for a comprehensive assessment of unmet needs, changes to non-pharmacological strategies or alternative treatment options.

Good Practice Statement 40

- Prescribers should be trained to understand the needs and requirements for clinical supervision of PRN administration. Nurses and aged care staff who care for residents prescribed PRN antipsychotics or benzodiazepines should be trained to recognise antipsychotic or benzodiazepine adverse events.

Good Practice Statement 41

- Those who prescribe or administer PRN antipsychotics or benzodiazepines should act in accordance with the laws for informed consent in their jurisdiction and understand the conditions under which the medication can be used. Consent should be obtained from the person living with dementia and/or their substitute decision maker before prescribing PRN antipsychotics or benzodiazepines. If it would be unsafe to delay prescription then consent should be obtained as soon as possible afterwards.

Good Practice Statement 42

- Clear records of PRN administration for each person should be available to those involved in prescribing, dispensing and administering medications. The efficacy and outcome of each PRN administration should be documented in the nursing progress notes.

Interventions to Improve Medication Use and Appropriateness in Residential Aged Care

What recommendations and principles should be followed to improve medication use and appropriateness?

Conditional Recommendation 14

- For people living with dementia, the Guideline Development Group recommends that medication regimens should be reviewed regularly. The medication review should be discussed with the person living with dementia and/or their substitute decision maker and medication-related goals of care documented. Multidisciplinary involvement in the review is encouraged, including the resident's usual prescriber.

Conditional Recommendation 15

- Those involved in prescribing, dispensing and administering psychotropic medications should undertake education about safe and effective use of psychotropic medications. Professional education programs that are structured and interactive are preferred over those that are passive and didactic. Professional education programs should be targeted to health and care professionals with different levels of health and medication literacy. Providing education as one component of multicomponent intervention strategies is preferred over providing education alone.

Good Practice Statement 43

- For people living with dementia, comprehensive medication management reviews (e.g. residential medication management reviews [RMMRs]) should occur within three months of admission to a residential aged care facility (or earlier if appropriate for the resident's needs). Comprehensive medication management reviews should be multidisciplinary. The person living with dementia and/or their substitute decision-maker should be involved in deciding which medication review recommendations are implemented. Follow up should occur within three months after the comprehensive medication management review is completed (and earlier if appropriate for the resident's needs). Repeat comprehensive medication management reviews may be required if medication-related problems have not been resolved, if resident's goals of care have changed, or if there are significant changes to a resident's medications or medical conditions.

Good Practice Statement 44

- Comprehensive medication management review reports should be available to people living with dementia and/or their substitute decision-maker. The report should be uploaded to the aged care provider organisation's electronic medical record system and to the resident's MyHealth record if applicable.

What principles should be followed to improve medication use and appropriateness?

Good Practice Statement 45

- Medication Advisory Committees (MACs) should monitor the provision of comprehensive medication management reviews for individuals in residential aged care facilities. MACs should oversee the development, implementation and evaluation of local strategies to support comprehensive medication management reviews. These reviews should be prioritised for residents at higher risk of medication-related harm, including residents using antipsychotics, benzodiazepines or antidepressants.

Good Practice Statement 46

- MACs should maintain and review a register of professional education programs about psychotropic medications that have been undertaken by health and care professionals employed by the aged care provider organisation. If participation in education activities is sub-optimal, MACs should oversee the provision and evaluation of education activities for health and care professionals employed by the aged care provider organisation.

Good Practice Statement 47

- Professional education programs for health and care professionals should promote person-centred care and best practice in obtaining and documenting informed consent.

Good Practice Statement 48

- MACs should use quarterly medication quality indicator data to develop, implement and evaluate local quality improvement programs. This should involve using medication quality indicator data for audit and feedback.

Good Practice Statement 49

- Prescribers and aged care providers should implement procedures to ensure accurate documentation of prescribing and administration of psychotropic medications on electronic medication charts. When consent is obtained, medication information should be transferred onto My Health Record. My Health Record should be updated so that current medication information is available to those involved in prescribing, dispensing, administering and monitoring medications, including at transitions of care.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2025) am 01.07.2025

#	Suchschritt
1	[mh "alzheimer disease"]
2	(alzheimer* OR dement*):ti,kw
3	[mh "Cognitive Dysfunction"]
4	(mild NEAR/3 cognitive NEAR/3 impair*):ti,ab,kw OR (mild NEAR/3 neurocognitive NEAR/3 disorder*):ti,ab,kw OR (cognitive NEXT (disorder* OR impair*)):ti,ab,kw OR (neurocognitive NEXT disorder*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jul 2020 to present, in Cochrane Reviews
7	#5 with Cochrane Library publication date from Jul 2023 to present, in Cochrane Reviews
8	#6 NOT #7

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 01.07.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"alzheimer disease"[majr]
2	alzheimer*[ti] OR dement*[ti]
3	"Cognitive Dysfunction"[majr:noexp]
4	mild[ti] AND cognitive[ti] AND impair*[ti]
5	mild[ti] AND neurocognitive[ti] AND disorder*[ti]
6	cognitive disorder*[ti] OR cognitive impair*[ti] OR neurocognitive disorder*[ti]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2020/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])

#	Suchschritt
	systematische Reviews
11	"alzheimer disease/therapy"[majr]
12	(#2) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
13	"Cognitive Dysfunction/therapy"[majr]
14	(#4 OR #5 OR #6) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
16	(#15) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
17	(#16) AND ("2020/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
19	(#18) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])

#	Suchschritt
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#19) NOT (#10)
21	(#20) AND ("2023/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
22	#20 NOT #21

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.07.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Demenzen; S3-Leitlinie, Living Guideline, Langfassung, Version 5.1 [online]. AWMF-Registernummer 038-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 02.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3_Demenzen_2025-04.pdf.
2. **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Demenzen; S3-Leitlinie, Living Guideline, Leitlinienreport, Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 038-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 02.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013m_S3_Demenzen_2025-03.pdf.
3. **Lim AW, Schneider L, Loy C.** Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2024(11):Cd001747. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001747.pub4>.
4. **Monash University, National Health and Medical Research Council (NHMRC).** Clinical practice guidelines for the appropriate use of psychotropic medications in people living with dementia and in residential aged care [online]. Parkville (AUS): Monash University; 2023. [Zugriff: 02.07.2025]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/822106cf-d2e9-4d79-bfd1-814133496188/published_guideline_7881-1_8.pdf.
5. **Zhang X, Lian S, Zhang Y, Zhao Q.** Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg 2022;213:107134.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO