

Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Lecanemab (D-1054)

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Pfeiffer

Herr Mehlig

Herr Dr. Kockelmann

Herr Eheberg

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

Herr Prof. Dr. Drzezga

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

Herr Prof. Dr. Jessen

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

Herr Prof. Dr. Dodel

Herr Prof. Dr. Schulz

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

Herr Prof. Dr. Frölich

Herr Prof. Dr. Perneczky

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

Herr Prof. Dr. Grimmer

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

Frau Dr. Köbcke

Frau Prof. Dr. von Arnim

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Prof. Dr. Lempert

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

Herr Prof. Dr. Duning

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

Herr Prof. Dr. Petzold

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

Herr Dr. Möllers

Herr Hummel

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

Herr Dr. Dichter

Herr Dr. Heisser

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

Frau Schalabi

Frau Hemstedt

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

Herr Dykukha

Frau Oehler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GE HealthCare:**

Frau Dr. Scharl

Herr Dr. Rode-Kluge

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

Frau Dr. Simon

Herr Martin

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

Frau Dr. Kluth-Pepper

Frau Dr. Hoppe

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

Frau Dr. Libri

Herr Dr. Jumpertz

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

Frau Scheumann

Frau Kretschmer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Biogen GmbH:**

Frau Patel

Frau Henning

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

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

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

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

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

und Frau Kretschmer, für Biogen Frau Patel und Frau Henning sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Dann machen wir das mit dem Chat und dem X. Vielen Dank. – Ich möchte einleitend sagen, dass passend zu dieser ganz großen Runde von Experten und Kolleginnen und Kollegen, die ich herzlich grüße, wir mit Herrn Lempert aus der AkdÄ und meiner Wenigkeit zu zweit hier sitzen, aber ich kann Ihnen versichern, dass wir selten eine so große Beteiligung an der Formulierung unserer Stellungnahmen hatten. Es waren zwölf

außerordentliche und ordentliche Mitglieder, und selten habe ich eine derartig homogene Übereinstimmung unserer Stellungnahmeformulierung erlebt. Das heißt also, ich drücke hier ganz klar eine große Anzahl von Experten aus der AkdÄ aus.

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

Deshalb müssen wir uns für die Bewertung des Zusatznutzens an die Zulassungsstudie halten, und die Zulassungsstudie zeigt in Tendenzen das, was Frau Pfeiffer gesagt hat, aber in weit geringerem Ausmaß, und das macht mir persönlich als Arzt wirklich Sorgen. Wir haben einen absoluten Effektunterschied von minus 4,5 Punkten in den 18 Monaten der kontrollierten Phase gesehen. Wenn ich richtig informiert bin, dann ist für MCI die klinische Relevanzschwelle bei einem Punkt und bei der leichten Alzheimer-Demenz bei zwei Punkten. Wir sind also weit weg davon, und wir haben ein wirklich ernsthaftes Nebenwirkungsrisiko zu berücksichtigen. Die Bezeichnung „ARIA“ ist vielleicht etwas beschönigend oder klingt beschönigend, weil sie sozusagen auf die Bildgebung abzielt. Aber wir reden davon, dass es bis zu Hirnblutungen mit schlaganfallähnlicher Symptomatik kommen kann, und das halte ich für tatsächlich bedenklich.

Ich möchte meinen Kommentar kurzhalten. Ich habe noch einzelne methodische Kommentare dazu, aber ich empfinde das als eine ohne Zweifel plausible pathophysiologische Strategie, die aber noch einer weiteren systematischen Forschung bedarf. Ich denke, zum gegenwärtigen Zeitpunkt von einem Zusatznutzen zu sprechen, als sei es ein neuer therapeutischer Standard, das muss man ganz klar ablehnen, zumal der direkte Vergleich mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren, auch wenn deren Effekt gering sein mag, aber er ist zumindest in kürzeren Phasen, wie wir in mehreren Reviews gesehen haben, sogar noch größer als der, den wir bei Lecanemab in der Zulassungsstudie gesehen haben. Dementsprechend halte ich die Einschätzung, dass wir hier einen beträchtlichen Zusatznutzen haben, für völlig fehl am Platze. Vielleicht mag das in einigen Jahren mit zusätzlicher Forschung so sein, aber im Moment ist der Status sicher nicht erreicht. – Vielen Dank, das war der Kommentar der AkdÄ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Jetzt Frau Preukschat vom IQWiG, danach Herr Professor Jessen und Frau Pfeiffer vom pU. Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat (IQWiG): Da der Hersteller in seinem Eingangsstatement gerade in großem Umfang auf die mit der Stellungnahme nachgereichten Daten verwiesen hat, möchte ich diesbezüglich einmal alle abholen, damit wir auf dem gleichen Stand sind. Was hat der Hersteller nun mit seiner Stellungnahme nachgereicht und was nicht? Positiv ist anzumerken, dass wir nun für diese beiden relevanten Teilpopulationen gemäß G-BA, deren Bildung umfangreich kritisiert wird, das haben wir wahrgenommen, aber wir haben für diese beiden Teilpopulationen, die die Basis unserer Bewertung waren, nun entscheidende Ergebnisse zu den Patientencharakteristika, zu den Rücklaufquoten, zu den symptomatischen ARIAs nachgereicht bekommen, sodass wir dann für ein mögliches Addendum unserer Bewertung in Bezug auf die Ergebnisse eine vollständige Datenlage haben.

Der Hersteller hat auch in seinem Eingangsstatement angemerkt, dass er jetzt die von uns angeregte Ereigniszeitanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung für den CDR-SB nachgereicht hat. Das ist richtig, nur an dieser Stelle möchte ich anmerken, dass diese Analyse in dieser Form so für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden kann, da in diese Analyse nur Patienten mit einer bestätigten Verschlechterung eingehen und Patienten mit einer Verschlechterung, die erst zum Monat 18 stattfindet, das heißt am Ende der

Beobachtungsdauer, nicht als Patienten mit Ereignis in die Analyse eingehen. Das ist der Grund eins.

Der zweite Grund ist, dass wir auch über die Zeit differenzielle Rückläufe haben zwischen Lecanemab und dem Kontrollarm in dem Fragebogen und dass deshalb die Tatsache, dass auch Patienten, die im Verlauf eine Verschlechterung hatten und dann einen fehlenden Wert, nicht als Patienten mit Ereignis in diese Analyse eingehen, insgesamt zu einer verzerrten Analyse führt, die ohne weitere Sensitivitätsanalysen nicht so nicht interpretiert werden kann.

Der Hersteller hat auch erwähnt, dass er eine gepoolte Analyse zu diesen Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz vorgelegt hat, die unbehandelt waren. Das ist richtig, dass auch aus unserem Bericht hervorgeht und ich auch in diesem Pressbriefing gesagt habe, dass ich finde, darüber sollte man noch einmal nachdenken, ist das auch eine für den G-BA relevante Fragestellung, die Patienten, die aus gutem Grund mit leichter Alzheimer-Demenz keine Acetylcholinesterase-Inhibitoren bekommen, weil sie diese nicht wollen, nicht vertragen oder warum auch immer. Darüber sollte man nachdenken. Nichtsdestotrotz sind die Daten aus der Studie zu diesen Patienten nicht für die Nutzenbewertung verwertbar, weil wir nicht wissen, ob die Patienten in der Studie aus gutem Grund keine Acetylcholinesterase-Inhibitoren bekamen oder nur, weil diese beispielsweise nicht verfügbar waren oder die Therapie zu Studienbeginn nicht adäquat optimiert wurde.

Als letztes möchte ich noch etwas zu den Langzeitdaten sagen. Herr Mühlbauer hat das schon ausgeführt. Natürlich würden wir uns grundsätzlich diese auch nicht randomisierten Daten in der Dossierbewertung anschauen. Das wäre nicht ausgeschlossen. Aber die Datenbasis zu diesen Analysen, wie sie sich jetzt nach der Stellungnahme darstellt, ist viel zu dünn für eine Bewertung durch uns und ist auch nicht gemäß Dossiervorlage. Ich meine, wir wissen alle, welche Fallstricke mit nicht randomisierten Vergleichen einhergehen. Wir brauchen hier Angaben zu Patientencharakteristika, zu fehlenden Werten, zu den Begleittherapien der Patienten. Wie wurden diese Patienten überhaupt therapiert? Zu dem Umgang mit Confoundern. Wenn ich allein schon auf die Patientencharakteristika zum CDR-SB schaue, sehe ich, dass dort im Mittelwert Patienten verglichen werden, Mittelwert 3,2 in der CLARITY-Studie, in der ADNI-Kohorte 2,6, in der BioFinder-Kohorte, die nur MCI-Patienten enthält, 1,4. Also da stellen sich bei mir schon sehr viele Fragen.

Zusätzlich ist der große Umfang an fehlenden Werten in der ADNI-Kohorte schon im EPAR erwähnt. Hier bräuchten wir für eine adäquate Bewertung dieser Daten eine adäquate Aufbereitung gemäß Dossiervorlage. Dann würden wir uns auch mit diesen Daten auseinandersetzen. Angesichts dessen, dass diese Daten in der öffentlichen Diskussion und so eine große Rolle spielen, finde ich es sehr schade, dass wir die hier nicht transparent und differenziert bewerten und diskutieren können. Ich fände es auch sehr unglücklich, wenn diese Daten im weiteren Verlauf des Verfahrens der Preisfindung bei einem möglichen Schiedsstellenverfahren noch irgendeine Rolle spielen. Denn der Hersteller hat verhindert, dass diese Daten durch uns bewertet werden, weil er keine transparente Aufarbeitung dieser Daten für das Verfahren zur Verfügung gestellt hat. Ich denke, er hat das aus gutem Grund getan, weil sie unseren Qualitätsanforderungen nicht genügen würden.

Ganz zuletzt würde ich noch das unterstreichen wollen, was Herr Mühlbauer gesagt hat und auf die Effekte in der Gesamt- und in der Zulassungspopulation – der pU nennt diese Population EU-Gesamtpopulation – Bezug nehmen; denn diese ganze Diskussion über die geringe Populationsgröße unserer Teilpopulation und einen möglichen Powerverlust in diesen Populationen ist eigentlich hinfällig, weil wir schon in den größeren Populationen weder bei der Morbidität noch bei der Lebensqualität Endpunkte oder Auswertungen haben, die die Ableitung eines Zusatznutzens begründen können. Die stetigen Auswertungen wurden schon erwähnt. Es wird in keiner dieser Auswertungen die Grenze der standardisierten Mittelwertdifferenz für einen relevanten Unterschied gerissen. Auch im EPAR ist übrigens

beschrieben, dass die Studie von vornherein auf einen Unterschied gepowert war. Das waren diese 0,337 im CDR-SB, dessen klinische Relevanz nicht gegeben ist.

Wir wissen alle, dass man mit einer ausreichend großen Fallzahl gerade bei einem sehr kleinen Effekt leicht eine Signifikanz erreichen kann. Natürlich kann es sein, dass sich über die Jahre dieser Unterschied zu einem relevanten Ausmaß aufaddiert, ja, und das würden wir uns, glaube ich, alle wünschen. Aber genau dazu bräuchte man vergleichende Langzeitdaten, die wir, wie ich gerade beschrieben habe, nicht haben. Auch in den Responderanalysen, die relativen Risiken, die wir heranziehen, sehen wir auch nicht in der Gesamtpopulation oder der Zulassungspopulation einen Effekt, auf dessen Basis wir einen Zusatznutzen aussprechen würden.

Dagegen muss ich tatsächlich in einem Punkt der Stellungnahme der DGPPN recht geben, die sagt, wir haben in diesen kleinen Teilpopulationen ein Problem mit den Nebenwirkungsendpunkten, und wir übersehen in diesen kleinen Populationen die Nachteile, die Lecanemab hat. Es ist tatsächlich so, dass in den größeren Populationen da Nachteile sichtbar werden bei Abbruch wegen UE, bei den symptomatischen ARIAs, die wir in dieser Form in unseren kleinen Populationen nicht sehen. Da gebe ich der DGPPN vollkommen recht. Da sollten wir auch in Zukunft ein Vorgehen entwickeln, das es uns erlaubt, unter bestimmten Voraussetzungen gerade bei den Nebenwirkungen die Daten der größeren Populationen unterstützend heranzuziehen. So weit von meiner Seite. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. Als Nächstes Herr Professor Jessen, dann Frau Pfeiffer, Herr Professor Grimmer, Frau Bickel, Herr Professor Lempert und Herr Dr. Carl. Herr Professor Jessen, bitte.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Ich möchte zunächst zum Verständnis noch etwas zu dem CDR-Sum of Boxes sagen. Was misst dieses Instrument? Es ist ein klinisches Instrument, das in einem größeren Interview den Patienten und den Angehörigen bezüglich der Symptome befragt. Es misst quasi die Kernsymptome der Demenz im Sinne von Kognition und Alltagsfunktion, ist also per se genommen als Skala sehr relevant. Die Skala hat eine Spannbreite von 0 bis 18 Punkte. 0 ist jemand, der vollständig gesund ist. 18 ist jemand, der schwerst demenzkrank ist, also fernab von der Population, über die wir sprechen. Der mittlere Wert, das sieht man auch hier, die Baseline-Stichprobe von CLARITY AD ist, wie wir eben gehört haben, 3,2 Punkte, und wir sehen in der Placebogruppe eine Verschlechterung von 1,6 Punkten über 18 Monate, in der Verumgruppe von 1,2 Punkten. Das ist also ungefähr diese 30-prozentige Reduktion des Fortschreitens.

Was klinisch relevant auf der CDR ist, ist völlig umstritten. Es gibt zwei Publikationen, die unterschiedliche Werte zeigen. Es ist also in keinem Fall so, dass es einen robusten Konsens gibt, was eine klinisch relevante Veränderung auf der CDR-Sum of Boxes ist. Die Literatur sagt für MCI andere Werte, als wir eben gehört haben, auch zum Beispiel 0,5 oder 1,0 bei Demenz. Aber wenn man sich die Studien anschaut, worauf dies basiert, dann sind das relativ alte Befragungsstudien von Ärzten, was die denken, was klinisch relevant ist. Es ist hier also wirklich kein stark abgesichertes Relevanzkriterium.

Wie man die CDR-Sum of Boxes auch sehen kann, ist als Global-Score, der 0,5 oder 1 sein kann, oder auch 0 sein kann, ganz gesund 0,5, MCI 1 leichte Demenz, 2 mittelschwere Demenz, 3 schwere Demenz. Das sind also höchst klinisch relevante Schritte im Verlauf der Erkrankung. Der Unterschied zwischen MCI und leichter Demenz ist: Ein MCI-Patient kann grundsätzlich selbstständig leben, hat kognitive Störungen. Ein Patient mit einer leichten Demenz kann nicht mehr selbstständig leben, und ein Patient mit einer mittelschweren Demenz braucht weitgehende Alltagsunterstützung. Wenn man diese Übergänge innerhalb von 18 Monaten anschaut, dann sieht man durch die Behandlung mit Lecanemab eine Reduktion des Risikos, in ein nächst schweres Krankheitsstadium überzugehen, von ungefähr 30 Prozent. Wenn man das noch in anderen Maßen sehen will, nämlich gewonnene Zeit, sage ich einmal, wann ist ein Patient, der mit Lecanemab behandelt wird, auf dem gleichen Niveau wie ein Placebopatient

innerhalb von den 18 Monaten von CLARITY AD, dann liegt das bei ungefähr sechs Monaten, also auch hier ein Drittel Zeitgewinn. Das heißt, dieser Ein-Drittel-Zeitgewinn zieht sich durch die gesamte Datenanalyse und ist insbesondere, wenn man den Übergang in nächst schwere Krankheitsstadien sieht, die extrem relevant sind, auf jeden Fall signifikant und meiner Meinung nach auch klinisch bedeutsam.

Bei der IQWiG-Analyse wurde jetzt für die Responderanalyse eine Mindestveränderung des CDR-Sum of Boxes von drei Punkten gefordert, um quasi ein Responsekriterium auszulösen. Nun ist die mittlere Veränderungsrate innerhalb der CLARITY AD-Studie, wie eben gesagt, bei Verum 1,2 und bei Placebo 1,6 Punkte. Das heißt, in dieser Responderanalyse wird ausschließlich die kleine Gruppe der sehr schnell fortschreitenden Patienten betrachtet, sodass man hier tatsächlich von einer Subgruppe der Fast-D decline, wenn man das so sprechen möchte, ausgehen muss, die quasi der Responderanalyse vom IQWiG zugrunde liegen. Meiner Meinung nach wird das der Gesamtveränderung zwischen Placebo und Verum dieser beiden Gruppen in der Studie in keiner Weise gerecht.

Noch ein Wort zu den Nebenwirkungen: Die ARIA gibt es. Die in CLARITY AD, insbesondere nach Ausschluss der ApoE4-Homozygoten und der Patienten mit Antikoagulanzen, beträgt die Wahrscheinlichkeit, eine ARIA zu bekommen, unter 10 Prozent, und die Wahrscheinlichkeit, eine symptomatische ARIA zu bekommen, also überhaupt etwas von der ARIA zu merken, liegt bei ungefähr 2 Prozent. Das heißt, von 100 Patienten werden 2 Prozent eine merkbare ARIA bekommen, die transient ist und wieder weggeht. Es findet sich unter der Berücksichtigung der EU-Ausschlusskriterien kein Hinweis für Todesfälle. Alle tragischen größeren Hirnblutungen, die in CLARITY AD aufgetreten sind, sind Fälle von Patienten, die unter den aktuellen Zulassungsbedingungen ausgeschlossen wären. Man sieht also tatsächlich bei aller Betrachtung, wenn man CLARITY AD anschaut, kein besonders hohes Patientenrisiko. Interessanterweise ist das das, was wir aus den Real-World-Erfahrungen aus den USA und aus anderen Ländern genauso sehen. Die echten Behandlungserfahrungen weltweit zeigen, dass es keine erhöhte Nebenwirkungsrate im Vergleich zu den klinischen Studien gibt.

Mein allerletzter Punkt zur Standard-Vergleichstherapie: Ich persönlich sehe die Acetylcholinesterase-Hemmer nicht als Standardvergleichstherapie. Es ist eine komplementäre Therapie, eine Zusatztherapie, weil sie auch in der Versorgungspraxis kombiniert gegeben werden würde. Lecanemab verzögert den Krankheitsverlauf, hat also einen Effekt auf die Krankheitsprogression. Cholinesterase-Hemmer sind symptomatisch breit einsetzbar bei Menschen mit Demenzen verschiedener Ursachen, auch ohne Hintergrundwissen über die zugrunde liegende Pathologie. Ich vergleiche das gerne mit einem Schmerzmedikament und einem Chemotherapeutikum. Das Chemotherapeutikum greift den Krebs an, und die Schmerztherapie sorgt dafür, dass die Schmerzen weniger sind. So kann man das auch vergleichen. Ich halte den ganzen Ansatz der Standard-Vergleichstherapie der Acetylcholinesterase-Hemmer hier nicht für zielführend und nicht für inhaltlich korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Jessen. – Dann habe ich jetzt Frau Pfeiffer vom pU.

Frau Pfeiffer (Eisai): Herr Mühlbauer und Frau Preukschat haben eine ganze Reihe von Themen aufgemacht. Ich versuche einmal, das für Eisai etwas abzuschichten. Da war einmal die Thematik zur Open-Label-Extension, dann die Effekte aus der RCT, die wir, glaube ich, nicht wiederholen müssen. Das hat Herr Jessen eben ausgeführt, auch die Vergleichsthematik zu Acetylcholinesterase-Inhibitoren, dann die Thematik der aus Sicht des IQWiG intransparenten Datenlieferungen und noch einmal die Populationsgrößen. Wenn ich darf, Herr Professor Hecken, würde ich das gerne im Hinblick auf die Antworten im Team verteilen. Herr Kockelmann würde gerne zum Thema Open-Label-Extension ausführen, dann würde Herr Mehlig etwas zu dem Thema der Datenlieferung sagen, eventuell ergänzt durch Herrn Eheberg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann sollen sie es tun.

Frau Pfeiffer (Eisai): Dann würde Herr Mehlig beginnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mehlig, bitte. – Man hört nichts, und Zeit ist knapp.

Herr Mehlig (Eisai): Geht es jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Mehlig (Eisai): Das ist gut. Entschuldigung. – Dunja Pfeiffer hat es eben gesagt, das war eine ganze Reihe von Themen und Einlassungen. Ich würde gerne noch einmal auf die Schwellenwerte zurückkommen, die Herr Professor Mühlbauer angeführt hat. Ich bin für die Erwähnung des Themas dankbar, denn das erlaubt mir, vielleicht ein Missverständnis dazu aufzuklären. Immer wieder zitiert in dem Zusammenhang mit Minimally Clinically Important Differences, zum Beispiel für den CDR-SB, aber auch andere, wird eine Arbeit von Claire Landsall und eine Publikation von 2023 im „Journal of the Prevention of Alzheimer's Disease“.

Die Zielsetzung darin war das Objective to estimate within-patient change thresholds for the CDR-SB und andere Instrumente wie den ADAS und den MMST. Diese Schätzung von within-patient changes war nicht gedacht und nicht konzipiert, um als Schwellenwerte zur klinischen Relevanz von gruppenunterschiedenen RCT-Studien hinsichtlich der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert herangezogen zu werden, und genau das wird immer wieder – erlauben Sie mir, dass ich das sage – fälschlicherweise, missverständlicherweise gemacht. Frau Landsall und andere haben das kürzlich erneut betont und herausgestellt. Ich darf das zitieren: “Meaningful within-person change thresholds are not intended to inform the required magnitude of between group differences in mean change from baseline.”

Das sind also nicht die gesuchten minimally important clinical differences, die in den Arbeiten angesprochen werden. Vielmehr sollen diese Schwellenwerte einen Anhaltspunkt geben, wann eine Änderung des klinischen Managements für einen individuellen Patienten vorzunehmen ist. Der Vergleich mit Cholinesterase-Hemmern, der maximal ein deskriptiver, interessanter Eindruck sein kann, der angeführt wird, ist – Sie erlauben mir, das zu sagen – aus meiner Sicht nicht statthaft. Es werden Werte aus Studien über einen 6-Monats-Zeitraum für ein – Herr Professor Jessen hat das ausgeführt – symptomatisches Therapeutikum angeführt und das mit Lecanemab-Daten verglichen, die über 18 Monate in einem Doppelblindvergleich mit einem anderen Therapieziel und einem anderen Wirkmechanismus entstanden sind. Die Werte vergleichen zu wollen, ist sehr schwierig.

Ich gebe wegen der Langzeitdaten gleich an Dr. Kockelmann weiter, wenn ich darf, weil wir doch eine deutlich andere Ansicht zu der Bedeutung dieser Daten haben als Frau Dr. Preukschat, die – erlauben Sie mir, dass ich das sage, Frau Dr. Preukschat - leider nicht gesagt hat, dass die Responderanalysen, die wir für die Gesamtpopulation in dem Nutzendossier aufgeführt haben, statistisch signifikant und klinisch relevant sind. Deshalb haben wir sehr wohl in dem Nutzendossier für die Gesamtpopulation unter der angesetzten zVT – – Die Begründung hat Frau Pfeiffer in ihrem Eingangsstatement dann auch einmal wiederholt sehr wohl nachgewiesen.

Ich würde aber zunächst an Herrn Dr. Kockelmann wegen der insbesondere Open-Label-Extension übergeben wollen, vielleicht abschließend mit dem Satz: Wir haben sowohl im Nutzendossier sehr umfangreiche Analysen eingebracht, auch in 4G, was Ihnen die Möglichkeit gegeben hat, eine ganze Reihe von Analysen, wie Sie es für sinnvoll erachten, durchzuführen. Wir haben auch in der Stellungnahme, um das aufgegriffen zu haben, die, wie Sie es nennen, zulassungskonforme Population, die EU-Population, vollständig ausgewertet, einschließlich einer Auswertung der zulassungskonformen Population gemäß zVT des G-BA, wie Sie es nennen, und wir haben die gepoolte Analyse Ihrer Anregung bei dem Pressbriefing am 1. Dezember folgend vorgelegt. All diese Daten zeigen etwas, was wir, glaube ich, nicht unterschätzen dürfen, dass wir eine sehr hohe Datenkonsistenz haben, egal wie der Zuschnitt dieser Daten, dieses wundervollen Datenschatzes erfolgt. Wir sehen immer Konsistenz, und immer wieder sehen wir, dass die Wirksamkeit von Lecanemab bestätigt wird und wir zum

ersten Mal nach sehr vielen Dutzend Fehlschlägen in sehr vielen randomisiert kontrollierten Studien einen Datensatz zeigen können, der die Wirksamkeit von Lecanemab bestätigt. Das ist in der Doppelblindphase so, und die Open-Label-Extension gibt uns weitere Zuversicht, dass das, was Lecanemab leisten kann, nämlich erstmalig die Krankheit zu verzögern und den Patienten Zeit zu geben, bestätigt wird. Jetzt würde ich gerne weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Weitergabe, das haben wir schon gehört. Der letzte Teil wurde bereits mehrfach vorgetragen. Bitte schön, Herr Kockelmann.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Ich möchte noch auf einen Punkt bezüglich der 18-Monats-Daten zu sprechen kommen. Wir halten die Ergebnisse zur Wirksamkeit aufgrund der Ergebnisse im CDR-Sum of Boxes für überzeugend, aber auch bezüglich der anderen klinischen Endpunkte, die alle überzeugend erreicht wurden, beispielsweise die im Rahmen der frühen Alzheimer-Krankheit besonders beeinträchtigten Bereiche, speziell fokussierter reiner Kognitionstest, den ADAS-Cog in seiner 14er-Version. Wir haben Tests zur Alltagsfunktionalität wie den ADCS, ADL, und wir haben vielfältige Fragebögen zur Lebensqualität und zur Belastung von betreuenden Angehörigen. Wie bereits gesagt, nach 18 Monaten halten wir diesen Unterschied für klinisch relevant und umso mehr noch nach den 36 und 48 Monaten.

Man darf diese Diskussion aus meiner Sicht um diesen 0,5-Unterschied auf einer Skala, die von 0 bis 18 Punkten gehen kann, nicht so verstehen, als bestünde auch nur im Entferntesten die Möglichkeit, im Rahmen einer 18-monatigen Studie diese Bandbreite auszuschöpfen. Herr Jessen hat es gesagt, die CLARITY-AD-Patienten starteten im Mittel mit 3,2 und haben sich dann entsprechend um die 0,5 auseinanderentwickelt und damit diesen 30 Prozent-Unterschied generiert. Aber auch schon diese 0,5 am Ende der doppelblinden Phase sind klinisch relevant. Das kann man sich leicht anschauen, wenn man sich die Operationalisierung der Domänenbewertung im CDR-Sum of Boxes anschaut. Dann macht ein Punktwertunterschied von 0,5 in der Domäne Gedächtnis beispielsweise den Unterschied zwischen einer leichten, gutartigen Vergesslichkeit und einem moderaten Gedächtnisverlust mit Störungen von Alltagsaktivitäten aus.

Ein weiteres Beispiel für eine andere Domäne Haushalt und Hobbys: Da bedeutet eine Bewertung von 0,5, dass das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen leicht beeinträchtigt sind, wohingegen eine 1 mit leichter, aber deutlicher Beeinträchtigung in Haushaltsführung operationalisiert ist, wobei schwierige Aufgaben liegen gelassen und kompliziertere Hobbys und Interessen aufgegeben werden. Im Zeitverlauf, und da geht es auf die Langzeitdaten und Hypothesen konform mit der Wirkung eines auf die zugrunde liegenden Erkrankungsprozesse abzielenden Medikaments, nimmt der Effekt weiter zu versus ADNI versus BioFinder. Wir sprechen dann nicht mehr von dem Punktwertunterschied im CDR-Sum of Boxes im Bereich 0,5, sondern im Bereich 1,75.

Noch kurz zu den Langzeitdaten: Man hat für den Vergleich jenseits der doppelten placebokontrollierten Studienphase Patientinnen und Patienten der ADNI-Kohorte herangezogen. Das stimmt. Das sind Personen mit MCI und beginnender Alzheimer-Demenz. Die sind einer nordamerikanischen Bildgebungsstudie entnommen, wo über verschiedene Zeitpunkte, auch über diese langen Zeiträume, Kognition und Funktionen getestet worden sind und man daraus natürliche Verlaufsdaten ziehen kann. Wir haben diese ADNI-Kohorte nicht auch erst mit der offenen Verlängerungsstudie herangezogen, sondern diese ADNI-Kohorte, deren Patienten gematcht waren, exakt nach den Ein- und Ausschlusskriterien der CLARITY AD. Die hat man auch schon für die Poweranalyse herangezogen und geschaut, wie sich die Patienten bezüglich der Endpunkte unbehandelt im Verlauf von 18 Monaten verhalten. Wenn man sich die Placebogruppe und die Patienten der ADNI-Kohorte gegenüber anschaut, dann liegen die in ihrem Verlauf fast übereinander. Von daher glauben wir, dass diese ADNI-Kohorte durchaus geeignet ist, den langfristigen Verlauf darzustellen, dementsprechend auch der Unterschied, der durch das Lecanemab in der kontinuierlichen Behandlung gezeitigt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Jetzt kommen Herr Professor Grimmer, dann Frau Bickel, Herr Professor Lempert, Herr Dr. Carl, Herr Professor Mühlbauer, Herr Dr. Hälbig und Herr Professor Petzold. Das sind die, die ich jetzt auf dem Zettel habe. Herr Grimmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimmer (Zentrum für Kognitive Störungen am Universitätsklinikum der TU München): Ich versuche, mich kurz zu halten. Ich wollte nur auf die Frage der Vergleichbarkeit zu den Antidementiva hinweisen. Da ist sicher der G-BA in der Zwischenzeit auch schlüssig, zumindest schriftlich mit Änderung der Arzneimittelrichtlinienverordnung, dass es sich bei Lecanemab tatsächlich um eine andere Art von Arzneimittel zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit handelt. Ich denke, da sind wir uns alle einig, wie Herr Jessen und andere ausgeführt haben, dass man deshalb bei der Frage des Zusatznutzens dieser Therapie jetzt keinen Vergleich zu einer anderen Medikamentenklasse wie Antidementiva ziehen sollte. Deshalb glaube ich auch, dass die Phase-III-Studie an sich schon sehr geeignet ist, um den Zusatznutzen zu bewerten. In beiden Gruppen war eine Hintergrundtherapie erlaubt, wie es dem Standard-of-Care in Deutschland entspricht. Patienten haben oder haben nicht aus unterschiedlichsten Gründen einen Cholinesterase-Hemmer.

Die Frage, ob diese Art von Therapie einen Zusatznutzen hat, denke ich, ist ziemlich hinweisend. Dass quasi alle Endpunkte dieser Studie positiv geworden sind, ist für mich als Kliniker ein sehr starker Hinweis, dass es hier wohl um einen Zusatznutzen geht. Bei der bereits angesprochenen Analyse, zum Beispiel Progression zur nächsten Stufe auf der Dementia-Rating-Scale, kommt man auf eine Hazard-Ratio von unter 0,7. Ich glaube, das ist für jeden Kliniker ein Effekt, der eindrücklich ist, sodass man da von einem Zusatznutzen ausgehen kann. Ich versuche, mich aus Zeitgründen kurz zu halten.

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

Frau Bickel (KBV): Eine kleine Anmerkung: Wir bestimmen eine zweckmäßige Vergleichstherapie und müssen nur den Status betrachten. Was hätte man vorher gemacht, bevor man jetzt diese neue Therapie mit Lecanemab gibt? Da sagen die Leitlinien zumindest bei der leichten Alzheimer-Demenz ganz klar, dass man auch Cholinesterase-Hemmer einsetzt. Deshalb unabhängig davon, ob der Therapieansatz ein anderer ist, einmal kausal und möglicherweise dann eher symptomatisch, muss der G-BA eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmen. – Das ist nur die erste Anmerkung.

Aber jetzt habe ich eine Frage. In der Studie der MCI-Patienten waren 40 Prozent, die einen Cholinesterase-Hemmer bekommen haben, was nicht der Zulassung entspricht. Das muss man ganz klar sagen. Deshalb die Frage: Wie erklären Sie sich das? Ist das wirklich durch Evidenz erklärbar? Wir haben die Stellungnahmen gelesen, ganz überzeugt hat uns das nicht. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, dass so ein großer Prozentsatz Cholinesterase-Hemmer in der nicht zugelassenen MCI-Population bekommen hat.

Das Zweite ist: Wie setzt man Lecanemab ein? Setzt man das als Add-on zu Cholinesterase-Hemmern ein? Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung zwei Teilpopulationen unterschieden, einmal die Monotherapie, also Lecanemab alleine, und dann die zweite Lecanemab plus Cholinesterase-Hemmer. Das war letztendlich das, was in der Studie gelaufen ist. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer von den Klinikern kann uns dazu einen Hinweis geben? – Herr Professor Grimmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimmer (Zentrum für Kognitive Störungen am Universitätsklinikum der TU München): Ich mache seit 30 Jahren Alzheimer-Therapie. Wir untersuchen tatsächlich biomarkerbasiert, ob Menschen eine zugrunde liegende Alzheimer-Alzheimer-Krankheit haben. Bei Menschen mit Alzheimer-Krankheit helfen Cholinesterase-Hemmer. Tatsächlich ist die Frage: Ob ein Patient im In-Label leichte, mittelschwere Demenz ist oder noch außerhalb

des Labels einer leichten kognitiven Störung, hängt nicht entscheidend davon ab, wie viel Resilienz, wie viel kognitive Reserve das Gehirn hat. Das heißt, bei gleicher Pathologie kann ich bereits eine leichtgradige Demenz oder ein MCI haben, je nach dem, was das Gehirn entgegenhält. Das heißt im Umkehrschluss, die Wirkung ist bei beiden Patientengruppen anzunehmen, sodass wir auch Patienten Off-Label im Stadium der MCI bei Alzheimer-Krankheit eine Cholinesterase-Hemmer-Therapie anbieten und diese natürlich auch hinsichtlich Verträglichkeit und Wirksamkeit kontrollieren und nur fortführen, wenn sie wirksam ist.

Das heißt, der Umstand, dass in einer klinischen Prüfung Patienten die bestmögliche Standard-of-Care-Therapie gewährleistet bekommen, insbesondere wenn man versucht, über eineinhalb Jahre die Begleittherapie stabil zu halten, ist also nicht überraschend, dass es da zu 40 Prozent von Patienten kommt, die einen Cholinesterase-Hemmer bekommen; immer unter dem Gedanken, dass Teilnehmer einer klinischen Prüfung nicht schlechter behandelt werden dürfen oder sollen als Patienten außerhalb einer klinischen Prüfung. Das heißt, wir wollen denen natürlich nicht die Standard-Therapie vorenthalten. Wie Sie richtig sagen, ist Lecanemab dann als ein Add-on zu einer stabilen Hintergrundtherapie, symptomatischen Hintergrundtherapie zu betrachten, die aus einem Cholinesterase-Hemmer bestehen kann, wenn wirksam, wenn gewünscht, wenn verträglich, und da kommen solche Zahlen dann zustande. Ich hoffe, das beantwortet die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimmer. – Frau Bickel?

Frau Bickel (KBV): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Herr Professor Lempert, bitte, und anschließend Herr Carl von der KBV.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Noch einmal zu diesem Thema Stadium MCI und Acetylcholinesterase-Hemmer: Die Frage ist, warum sich das nicht in den Leitlinien wiederfindet. Weicht hier die gängige Praxis von der Studienlage und der Leitlinienlage ab und wird deshalb zur Norm gemacht? Ich glaube, so darf man nicht vorgehen. Soweit ich weiß, gibt es keine Studie, die zeigt, dass MCI-Patienten mit einer nachgewiesenen Alzheimer-Pathologie von den Acetylcholinesterase-Hemmern profitieren. Es ist ein echtes Manko in dieser Studie, dass viele Kliniker das gegeben haben, weil sie ihre Patienten einem Risiko ausgesetzt haben; denn Nebenwirkungen haben diese Medikamente auf jeden Fall, ohne irgendwo aus Studiendaten einen Nutzen für dieses Vorgehen ableiten zu können.

Noch eine zweite Bemerkung zur Betreuung von Alzheimer-Patienten: Jeder, der damit Erfahrung hat, weiß natürlich, wie viel Leid diese Krankheit erzeugt. Gleichzeitig ist es erstaunlich, wie groß das Spektrum an Beeinträchtigungen der Lebensqualität ist. Es gibt auch glückliche Alzheimer-Patienten. Das sage ich nicht, um das zu bagatellisieren, sondern um zu überlegen, was es eigentlich ausmacht, ob ein Patient mit seiner Alzheimer-Krankheit gut leben kann und auch Momente der Zufriedenheit erlebt oder ob das sozusagen alles nur ein großes Nightmare ist. Da wissen wir aus den Studien und auch aus der klinischen Erfahrung, dass die Korrelation mit dem kognitiven Status gar nicht der Hauptpunkt ist, sonst müssten die Patienten jedes Jahr oder jedes halbe Jahr, wo wir sie erneut sehen, eine Stufe in ihrer Lebenszufriedenheit abgerutscht sein, was keineswegs der Fall ist. Ich glaube, da hilft es besser, mit einem biopsychosozialen Krankheitsverständnis heranzugehen, und das machen Sie natürlich alle in Ihrer täglichen Arbeit. Wenn es einen Partner gibt, der sich kümmert und der liebevoll ist, das hat eine ganz große Bedeutung. Ob dieser Partner selbst wiederum entlastet wird, ob es ein großes Unterstützernetz gibt und ob Aktivitäten da sind, Erinnerungsarbeit, singen – –

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt ist Herr Professor Lempert weg.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Da ist es sehr wohl sinnvoll zu schauen, ob diese Zeit auf Krankenhausfluren und mit Infusionstherapien und Infusionsreaktionen verbracht wird oder tatsächlich mit den Dingen, die Menschen glücklich machen können. Wie für mich die Entscheidung ausgeht, weiß ich schon. Natürlich, einen Patienten, der diese Behandlung wünscht, vermittele ich an Kollegen, die das durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lempert. – Herr Jessen, Sie haben sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Ich wollte dazu kurz Stellung nehmen, weil ich die Leitlinie für die Demenzen koordine: Mit der MCI-Behandlung ist es so: Die Cholinesterase-Hemmer sind vor ungefähr 20 Jahren evaluiert worden. Damals gab es dieses Biomarker-Konzept der Früherkennung der Alzheimer-Erkrankung noch nicht. Da sind Studien durchgeführt worden, die das klinische MCI-Syndrom als Einschluss hatten und wo höchstens die Hälfte aller Patienten eine echte Alzheimer-Krankheit hatte. Dort wurde keine Wirksamkeit bei MCI im klinischen Syndrom gezeigt.

Es gibt keine einzige durchgeführte randomisierte klinische Studie mit Cholinesterase-Hemmern bei MCI mit nachgewiesener Alzheimer-Pathologie. Es gibt auch keine negative Evidenz, es gibt überhaupt keine Evidenz. Nun ist es so, dass der Übergang von MCI zu Demenz nicht knallhart ist, sondern, wie Herr Grimmer ausgeführt hat, einen gewissen Übergang hat. Wir wissen, dass die Cholinesterase-Hemmer bei der frühen Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden sollen und nicht erst bei der mittleren oder späten, sodass es dazu kommt, dass in dieser Grauzone Cholinesterase-Hemmer im klinischen Kontext eingesetzt werden, auch in Deutschland. Man muss auch in Rechnung stellen, dass diese Studie international durchgeführt wurde und dass zum Beispiel in den USA viel mehr Patienten schon MCI Cholinesterase-Inhibitoren erhalten, die dann auch in der Studie sind. Insofern ist das Teil der Erklärung. Was das Biosoziale angeht, das tun wir natürlich auch. Aber ich glaube nicht, dass das eine Alternative zu einer kausal wirksamen Therapie ist, sondern eine Kombination, ähnlich wie die Cholinesterase-Hemmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Jessen. – Jetzt Herr Dr. Carl, bitte.

Herr Dr. Carl (KBV): Ich habe mehrere Fragen zu den ARIAs. Ich würde gerne wissen, welche Symptome die symptomatischen ARIA-Patienten hatten. Zweitens würde ich gerne wissen, in welchen Hirnlokalisationen ARIAs besonders auftraten, beispielsweise in den Lokalisationen, wo sich auch das Amyloid gerne anreichert, und letztendlich die Frage: Gibt es eine Subgruppenanalyse zu den ARIA-Patienten, ob ARIA-Patienten einen anderen Endpunkt hatten, als die übrigen behandelten Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Carl. Wer kann dazu etwas sagen?

Frau Pfeiffer (Eisai): Herr Professor Hecken, das würde Herr Dr. Kockelmann von unserer Seite aus übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bitte. – Herr Kockelmann? Hallo?

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Ja, ich bin da. Entschuldigung, ich musste nur den richtigen Knopf finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben ihn gefunden, dann bitte.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Ich würde versuchen, das Thema ARIA einzuordnen: Zunächst einmal sind die ARIA Ausdruck des Vorliegens einer mit der Grunderkrankung Alzheimer-Krankheit verbundenen Pathologie, nämlich der sogenannten zerebralen Amyloidangiopathie, abgekürzt CAA, und das ist die Einlagerung von Amyloid in die Gefäßwände hirnersorgender Blutgefäße. Die gibt es in zwei Formen. Die ARIA ist einmal ARIA-E, die Ödemform, und ARIA-H, die Blutungsform. Diese treten folglich als Ausdruck der Grunderkrankung ohne die

Einwirkung von Anti-Amyloid-Therapien auf, unter der Einwirkung von Anti-Amyloid-Therapien jedoch, und das weiß man auch nicht erst, seit Lecanemab kommt, das ist vereinfacht dargestellt, zum einen durch die Mobilisierung von Amyloid aus dem Gehirn, durch das Herauslösen von Amyloid aus dem Endothel der Gefäßwände und dadurch bedingter Inflammation vorübergehend und verstärkt zum Auftreten dieser amyloidassoziierten Bildgebungsanomalien.

Wie schon mehrfach gesagt, treten diese ARIA bei einem Teil der Patienten auf und sind bei diesen dann auch zumeist asymptomatisch. Nichtsdestoweniger kann es sowohl unter ARIA-E als auch unter ARIA-H zu schwerwiegenden Verläufen kommen. Deshalb ist eine sorgfältige Anamnese-Abklärung insbesondere vaskulärer Risikofaktoren wichtig und auch ein engmaschiges Monitoring per MRT. Die ARIAs haben im Endeffekt dazu geführt, dass die ApoE4-homozygoten Patienten per EU-Label ausgeschlossen wurden, weil sie ein deutlich erhöhtes Risiko für ARIA haben.

Was die Symptomausprägung angeht, das ist in der Fachinformation festgelegt, häufig Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Gangunsicherheit und Krampfanfälle. Das sind die führenden Symptome bei ARIA. Unter Lecanemab ist das Risiko für ARIA-E und ARIA-H erhöht. Auch das ist schon mehrfach gesagt worden. Man muss bei der Bewertung aber aus unserer Sicht im Auge behalten, dass zum einen, auch das wurde gesagt, die Herausnahme der homozygoten Population eine klare Reduktion der ARIA-Inzidenz bewirkt und wir für die EU-Subpopulation am Ende dann noch 1,6 Prozent symptomatische ARIA-E und 0,8 Prozent symptomatische ARIA-H übrig haben. Es gibt viele Maßnahmen zur Verbesserung der Patientensicherheit, die im Rahmen der Neueinreichung der Zulassung umgesetzt wurden: häufige MRT, besonders in den ersten sechs Monaten usw., Aufklärungsmaterialien für Ärzte und Patienten. Ich bin gleich fertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, das wissen wir. Lokalisation und Subgruppenanalysen. Das waren die beiden weiteren Fragen.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Okay, zur Subgruppenanalyse kann ich an Herrn Eheberg weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Carl hat auch gefragt, ob es bei den symptomatischen Patienten spezifische Lokalisationshauptpunkte gibt oder ob das irgendwie, sage ich einmal, nicht feststellbar ist. Und dann die Subgruppen. Also ist es da, wo die Plaques sind, oder ist es an anderer Stelle?

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Nein. Mir sind keine dezidierten Angaben zur Lokalisation bekannt. Für das Lecanemab muss ich passen bzw. an die Kliniker verweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Subgruppen. – Man hört nichts. Ich höre Sie nicht. – Man hört nichts. Wer wollte zu den Subgruppen etwas sagen?

Frau Pfeiffer (Eisai): Das übernimmt Herr Eheberg, der allerdings gerade auch den Entmutter-Knopf sucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das sollte besser funktionieren.

Frau Pfeiffer (Eisai): Ich mache einmal Folgendes: Ich reiche Herrn Eheberg mein Headset weiter, dann sollte das funktionieren. Mich hören Sie ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte. Wir haben heute noch neun Anhörungen. Vor diesem Hintergrund möchte ich nicht drängen, aber trotzdem – –

Herr Eheberg (Eisai): Hier ist wieder Dirk Eheberg für Eisai.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eheberg, bitte.

Herr Eheberg (Eisai): Wunderbar. Vielen Dank. Ich wollte mich kurz zu den Subgruppenanalysen äußern. Wir haben keine Subgruppenanalysen für die ARIA und die

anderen Endpunkte gemacht; denn eine solche Subgruppenanalyse würde das IQWiG zu Recht als nicht geeignet, nicht statthaft einkassieren; denn das ist eine Subgruppenanalyse, die auf einem Merkmal beruht, das nach der Randomisierung eintritt und somit die Randomisierung bricht und keinen Mehrwert in einer RCT hätte. Das würde uns maximalst bei der Hypothesengenerierung und nicht bei der Bewertung helfen. Insofern haben wir das leider nicht vorliegen. Von den reinen Häufigkeiten hat Herr Dr. Kockelmann schon gesagt, wie wir dort stehen.

Ich möchte noch etwas zu einer Sache sagen, weil das vorhin bei der Frage von Frau Preukschat hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse übrig geblieben ist. Wir haben die unerwünschten Ereignisse für die Gesamtpopulation und die EU-Gesamtpopulation vorliegen. Ich möchte darauf hinweisen, dass wir hier für alle schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen haben. Wir haben diese nicht nur für die Teilpopulation vorliegen, die zu gering gepowert sind, sondern auch für die richtig gepowerten, bei denen wir bei dem CDR-SB, der analysiert worden ist, mit der 15 Prozent-Schwelle des Gesamtwertes in beiden Analysen signifikante und klinisch relevante Ereignisse finden. Ich habe mir noch einmal die Return-Rates zu dem CDR-SB angeschaut und sehe hier an keinem Punkt, dass die Return-Rates unter die 80 Prozent rücken. Bei den meisten sind sie sogar über 90 Prozent. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen sind maximal ein paar Prozent. Also aus meiner Sicht sehe ich keinen Grund, warum hier die Return-Rates nicht geeignet wären, den CDR-SB zum Beispiel für die EU-Gesamtpopulation oder die Gesamtpopulation heranzuziehen und dessen Ergebnisse entsprechend zu bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Eheberg. Das war die Wortmeldung, die Sie eben abgegeben hatten. Jetzt haben sich Herr Grimmer und Herr Jessen gemeldet, ich nehme an zu dem offengebliebenen Punkt, ob es eine spezielle Lokalisation gibt. Herr Professor Grimmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimmer (Zentrum für Kognitive Störungen am Universitätsklinikum der TU München): Wie bereits von Herrn Kockelmann ausgeführt, gehen wir davon aus, dass die ARIA überwiegend dadurch bedingt sind, dass der Antikörper an das in den Gefäßwänden der Hirngefäße befindliche Amyloid bindet. Es tritt zwar schon dort auf, wo das Amyloid in den Gefäßwänden ist, sichtbar wird es dann allerdings in dem Gehirn, weil wir einen Flüssigkeitseinstrom sehen. Wenn man Hirnregionen anschaut, dann sind es immer eher posteriore Regionen, weil dort aus welchen Gründen auch immer diese CAA, diese Amyloid-Angiopathie ausgeprägter ist. – Das zu dem Punkt.

Zu der Frage, wenn ich Sie richtig verstanden habe, ob die Patienten mit ARIA einen anderen klinischen Verlauf haben: Es mag sein, dass jetzt nicht im Nutzenbewertungsverfahren dazu Analysen eingereicht wurden. Wenn ich mich aber recht entsinne, hat das die Aufsichtsbehörden damals sehr interessiert, und entsprechende Subanalysen wurden gerechnet, dass Patienten mit ARIA nicht einen klinisch schlechteren Verlauf haben. Genaueres dazu müsste der Hersteller sagen.

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

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Ich hatte mich zu diesem Punkt nicht gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Dann können wir das streichen. – Herr Professor Mühlbauer, bitte, danach Herr Hälbig, Herr Petzold und Frau Duszka. Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich finde, wir gleiten jetzt in eine sehr methodisch-akademische Diskussion ab, die mir sozusagen von der ärztlichen Seele ein wenig wehtut. Ich finde, wir sollten noch einmal ein paar Kernpunkte in den Fokus nehmen, und das ist der fehlende Vergleich zu Acetylcholinesterase-Inhibitoren. Ich habe da ein bisschen ein Déjà-vu. Vor einigen Jahren wurde ich auf einer DGPPN-Tagung, ich glaube, es war in Berlin, ziemlich ausgebuht, als ich einige Studiendaten von Donepezil vorgestellt habe. Es wurde damals

tatsächlich als der absolute Therapiestandard erklärt, und ich habe gesagt, na ja, also die Daten sind so ein wenig fragwürdig. Ich zeige jetzt kurz – – Aber wir führen ein Wortprotokoll. Deshalb werde ich noch einmal ein paar Daten vorlegen:

Da gab es vor einiger Zeit, noch nicht so lange her, 2024, eine Arbeit von Espay, Kepp und Herrup. Ich glaube, alle Anwesenden werden diese Arbeit kennen. Das ist tatsächlich etwas, sagen wir, methodisch eher unterhaltsam. Es nennt sich "Lecanemab and Donanemab as Therapies for Alzheimer's Disease: An Illustrated Perspective on the Data". Ich möchte darauf hinweisen, selbstverständlich ist das keine richtig methodisch saubere Metaanalyse in dem Sinne. Es werden einfach die Daten gegeneinander gehalten, und da sehen wir bei Donepezil durchaus ähnliche, wenn nicht sogar stärkere Effekte, in diesem Fall auf den ADAS-Cog. Ich glaube, es ist der ADAS-Cog 14, spielt aber keine so große Rolle. Dementsprechend nach wie vor die Forderung: Warum hat man eigentlich in der Zulassungsstudie gegen Placebo geprüft und nicht gegen das, was viele neurologische Fachgesellschaften über Jahre für den therapeutischen Standard hielten?

Ich möchte noch einige Dinge richtigstellen: Ich denke, Herr Kockelmann hat gesagt, im ADAS-Cog, den ich gerade erwähnt habe, hätte man signifikante Unterschiede bei Lecanemab gesehen. Das ist meines Wissens zumindest in der kontrollierten Phase bis 18 Monate weder in der Gesamtpopulation noch in den Teilpopulationen der Fall. Selbstverständlich können wir uns um irgendwie Einzelheiten des Datenmaterials hervorragend akademisch und methodisch streiten. Ich kann auch einfach nur noch einmal sagen, aus Patientensicht finde ich die Daten bisher nicht überzeugend, zumindest die Evidenzdaten nicht überzeugend bei einem erheblichen Nebenwirkungsrisiko. Ich finde, der Therapieansatz ist aus Forschungssicht absolut interessant. Er sollte einzelnen wenigen Patienten und dann mit einer intensiven Forschung vorbehalten bleiben. Einen neuen Therapiestandard sehe ich bisher tatsächlich nicht, und einarmige Nachbeobachtungen liefern keine Evidenz. Ich weiß nicht, wie oft man das noch wiederholen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Hälbig vom GKV-SV, bitte.

Herr PD Dr. Hälbig (GKV-SV): Kurze Frage und zwar primär an die Stellungnehmer bzw. klinischen Experten, die nach unserer Kenntnis keine Interessenkonflikte mit Bezug auf den pharmazeutischen Unternehmer haben, und das sind die Herren Lempert, Mühlbauer von der AkdÄ, Professor Petzold und Frau Dr. Köpcke, und zwar geht es um die nicht medikamentösen Verfahren. Das IQWiG hat darauf hingewiesen, dass wir keine Informationen zur Art und Durchführung nicht medikamentöser Maßnahmen für die Studie haben. Es gibt klare Leitlinienempfehlungen dazu. Wir würden kurz um die Einschätzung zur aktuellen Evidenzlage und zur Relevanz der Effekte nicht medikamentöser kognitiver Verfahren bitten, insbesondere kognitive Stimulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Hälbig. Wer möchte antworten? – Herr Professor Drzezga.

Herr Prof. Dr. Drzezga (DGN): Sorry, nicht zu diesem Thema. Ich wollte noch zu den Ablagerungen sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich denke, das geht sehr genau in die Richtung, die uns Herr Professor Lempert gerade aus seinem klinischen Alltag beschrieben hat. Deshalb würde ich sagen, ist er genau für diese Frage der nicht medikamentösen weiteren Therapie, Begleittherapie, Basistherapie der richtige Ansprechpartner.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann – –

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Ja, allerdings kann ich auch nicht viel zur Evidenzlage sagen. Mein Wissensstand ist, dass all diese Therapiemodalitäten nicht ausreichend nach den

Standards der evidenzbasierten Medizin untersucht sind, weil es da sehr schwer ist, Kontrollbedingungen und Randomisierungen herzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jessen, Sie haben sich gemeldet. Bitte.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Ja, vielleicht noch aus Sicht der Leitlinie: Es gibt schon Evidenz für zahlreiche nicht pharmakologische Therapieansätze, wobei die Verfügbarkeit in der Breite begrenzt ist. Das hängt immer sehr stark von dem lokalen Angebot ab. Natürlich muss man sagen, dass die CLARITY AD-Studie international durchgeführt wurde und dass es in vielen Ländern überhaupt keine Leitlinien zur Demenztherapie gibt, die diese nicht pharmakologischen Therapien ansprechen, sodass gerade aus internationaler Sicht eine standardisierte nicht pharmakologische Vergleichstherapie zum einen nicht dem Standard of Care entspricht und zum anderen extrem herausfordernd in der Umsetzung wäre. Aber auch hier denke ich, es handelt sich eher um Kombinationen und nicht um Alternativtherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jessen. – Herr Hälbig, haben Sie eine Nachfrage?

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Als Nächstes folgen Herr Professor Petzold, Frau Duszka und Herr Drzezga.

Herr Prof. Dr. Petzold (DZNE): Ich möchte in aller gebotenen Kürze aus wissenschaftlichen Gesichtspunkten auf zwei Punkte eingehen, weil durch die Frage von Herrn Hälbig, aber auch davor immer wieder der Punkt der supportiven Therapien genannt wird, also der Acetylcholinesterase-Inhibitoren oder nicht pharmakologischer Interventionen unter Therapien und Lecanemab auf der anderen Seite. Aus wissenschaftlicher Sicht, sozusagen sprechend für ein Institut, das sich sehr stark mit den molekularen biologischen Grundlagen der Pathogenese der Erkrankung beschäftigt, muss man sagen, dass der Vergleich zwischen den rein supportiven Therapien, also Acetylcholinesterase-Inhibitoren oder nicht pharmakologische Therapien und Lecanemab aus wissenschaftlicher Sicht nicht statthaft ist, da es zwei grundsätzlich unterschiedliche Ansatzpunkte sind, von denen wir hier reden.

Das eine ist sozusagen die Progressionsverzögerung der Pathologie durch ein Medikament. Das andere ist die, wenn man so will, symptomatische Stützung durch Medikamente, die beispielsweise die Konzentration von Acetylcholin an der neuronalen Synapse erhöhen. Das sind sozusagen aus molekularer Ebene gesehen zwei völlig unterschiedliche Ansatzpunkte, sodass der Vergleich eigentlich zwischen beiden aus wissenschaftlicher Sicht nicht statthaft ist, sondern man bei Lecanemab eher von einem First-in-Class-Medikament reden müsste, das für die erstmalig definierte Indikation der frühen Alzheimer-Erkrankung zugelassen ist und für das es aus wissenschaftlicher Sicht keine zweckmäßige Vergleichstherapie gibt.

Das Zweite ist die Dichotomisierung in MCI und Demenz, die, das möchte ich auch kurz beleuchten, aus wissenschaftlicher Sicht mittlerweile zu einem historischen Konzept geworden ist, weil man quasi aus einer Zeit kommt, in der es noch keine gut definierten In-vivo-Biomarker gab und wo sozusagen die Demenz, aber auch das MCI rein syndromal diagnostiziert worden ist. Mittlerweile liegen aber unter anderem auch durch Forschung des DZNE sehr gute, sehr prädiktive Biomarker vor, sodass diese Dichotomisierung in MCI und Demenz aus biologisch-molekularer Sichtweise, wenn man so will, oder wissenschaftlicher Sicht, nicht mehr statthaft ist, sondern mittlerweile von einem Kontinuum geredet werden muss und es daher auch, wenn man so will, nicht dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht, hier die Wirkung von Lecanemab auf diese beiden Gruppen getrennt zu betrachten, sondern Lecanemab wirkt auf Amyloid, und zwar in beiden Gruppen, in der Biomarker-positiven Gruppe der MCI als auch in der Biomarker-positiven Gruppe der frühen Demenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Petzold. – Frau Duszka, GKV-SV, bitte.

Frau Duszka (GKV-SV): Ich hätte eine Frage bzw. Bitte an den pharmazeutischen Unternehmer: Es ist in der Nutzenbewertung des IQWiG aufgelistet worden, was überhaupt an Informationen fehlte, gerade mit Blick auf die Vor- und Begleittherapie, auf die Anwendung der Acetylcholinesterase-Inhibitoren im Verlauf der Studie, die Dosierung, Zeitpunkte von Anpassungen, auch die Frage, wie mit fehlender Wirksamkeit und Progression umgegangen wurde, und zur Anwendung nicht medikamentöser Maßnahmen. Können Sie uns diesbezüglich weitere Informationen geben, auch eventuell sonst noch Informationen nachreichen? Das hatten wir in der Stellungnahme vermisst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Duszka. Was sagt der pU?

Frau Pfeiffer (Eisai): Das würde seitens des pU Herr Eheberg übernehmen-

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eheberg, bitte. – Man hört ihn wieder nicht.

Frau Pfeiffer (Eisai): Wir machen wieder das Spielchen mit dem wandernden Kopfhörer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er redet immer noch.

Herr Eheberg (Eisai): Bitte entschuldigen Sie. Wir haben diese Informationen so vollinhaltlich wie möglich herangezogen. Sehr viele dieser Informationen waren bereits im ursprünglichen ... (akustisch unverständlich), also alles in die Richtung, welche Begleittherapien gegeben wurden und Anpassungen und dergleichen. Alles, was wir diesbezüglich haben, liegt unserer Stellungnahme in den beiden Anhängen bei. Ich wüsste nicht, dass wir dort noch irgendwelche Punkte offengelassen haben. Insofern müssten Sie diese eigentlich alle finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das bejahen wir hier auch, Frau Duszka. Ich sehe bei der Geschäftsstelle Nicken. Ist die Frage beantwortet, Frau Duszka? Wir sehen auch, dass die Sachen vorliegen.

Frau Duszka (GKV-SV): Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt Herrn Professor Drzezga, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin. Sie wollten zu den Ablagerungen etwas sagen, wahrscheinlich auch zur Diagnostik.

Herr Prof. Dr. Drzezga (DGN): Ja, ganz kurz: Erst einmal würde ich mich gerne der Aussage von Herrn Petzold anschließen wollen, der es, glaube ich, gerade sehr gut auf den Punkt gebracht hat. Diesen Punkt First in Class hätte ich gerne auch ansprechen wollen, weil das auch nach dem Eindruck unserer Fachgesellschaft genauso ist, dass wir hier erstmalig eine wirklich kausale Therapie zur Verfügung haben und das auch mittels der PET-Bildgebung belegen können. Die Entfernung des Amyloids aus dem Gehirn kann hier mittels Bildgebung in vivo dokumentiert werden. Man kann im Prinzip auf dem Bild erkennen, dass das funktioniert.

Ich wollte das auch anbringen, weil Herr Carl diese Frage mit den ARIA, mit der regionalen Assoziation hatte. Die ist in einem gewissen Sinne gegeben. Hier gibt es nur ganz kleine Studien, die das systematisch zueinander in Bezug gesetzt haben. Es sieht so aus, dass die Bereiche im Gehirn, die ARIA aufweisen, sogar eine stärkere Reduktion von Amyloid zeigen als andere. Das spricht für einen wirkungsassoziierten Effekt hier in der Form.

Vielleicht kurz noch als Anmerkung: Wir haben mit der Amyloid-PET-Bildgebung in der Vergangenheit oft die Problematik gehabt, auch in Einzelfallanträgen diese Methode durchzuführen, weil wir keine EBM-Möglichkeit haben, sie erstattet zu bekommen, und bekamen damals seitens des MDK immer wieder diese Rückmeldung, dass die Diagnostik keinen Wert hätte, weil es keine kausalen Therapien gibt. Das war zu einem Zeitpunkt, als es die Cholinesterase-Inhibitoren in der Anwendung durchaus schon gab. Jetzt haben wir aber die kausalen Therapien. Das vielleicht noch als Hinweis, dass der Vergleich dieser beiden Ansätze sicherlich hinkt.

Hier fand ich den Hinweis von Herrn Jessen mit der Chemotherapie und der Schmerztherapie sehr passend. Genauso würden wir das auch aus unserer Fachgesellschaft sehen. Ich wollte

nur zum Schluss, weil das hier noch nicht das zentrale Thema ist, darauf hinweisen, dass wir die Diagnostik für diese Art der Therapie auch in der Form diskutieren sollten, dass die Amyloid-Bildgebung tatsächlich den In-vivo-Nachweis der Pathologie für die Auswahl der Therapie erlaubt und auch den Nachweis des Therapieeffektes, dass das Amyloid aus dem Gehirn quantitativ entfernt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich sehe mich jetzt genötigt, einen Satz zur zVT zu sagen, First in Class. Die Situation ist diejenige, dass wir gehalten sind, im Rahmen der Nutzenbewertung den bis zur Einführung des Wirkstoffs in der Versorgung gegebenenfalls vorzufinden, auch leitliniengerecht empfohlenen Therapiestandard darzustellen und zugrunde zu legen, unabhängig davon, ob wir jetzt, sage ich einmal, möglicherweise einen Quantensprung vornehmen. Wir haben sehr häufig auch im Bereich der Onkologie die Situation, dass wir ganz neue Wirkstoffklassen haben, dass wir vom palliativen in kuratives Setting kommen. Insofern ist der Vergleich mit der Schmerztherapie und der Chemotherapie, wobei Chemo heute, sage ich einmal, nicht mehr das Gängige im Bereich der Onkologie ist, auch nicht unbedingt der Richtige, sondern wir sollten uns überlegen, was ist, wenn ich vorher irgendwie mit Cisplatin behandelt habe und das auch noch in der einen oder anderen Leitlinie steht und wir jetzt eine CAR-T-Zelle oder irgendetwas haben, wo wir dann wirklich einen kurativen Anspruch haben.

Vor diesem Hintergrund ist es müßig, jetzt über die Frage zu sprechen, war das, was wir in der Vergangenheit hatten, toll oder nicht. Je blöder und je weniger wirkungsvoll es war, umso einfacher müsste dann der Nachweis des Zusatznutzens sein, um das einmal ganz einfach und platt auszudrücken, nur damit wir hier die Zeit nicht mit Diskussionen vergeuden, die am Ende nicht weiterführen. – Frau Teupen von der Patientenvertretung, anschließend Herr Mühlbauer, Frau Preukschat und Frau Bickel. Danach würde ich die Rednerliste schließen.

Frau Teupen (PatV): Eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zum Stellenwert der PET-CT. Wir haben es gerade aus der Versorgung gehört. Es würde uns interessieren, wie Sie den Stellenwert für das Arzneimittel sehen. Vielleicht noch ein kleiner Hinweis, dass wir eine Heilmittelrichtlinie haben, in der gerade im Bereich Demenz-Hirnleistungstraining und ... Behandlung verordnet werden können und auch sollten. Das war vielleicht noch ein kleiner Hinweis, aber vielleicht noch einmal zum PET-CT, wie Sie das als pharmazeutischer Unternehmer sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. Der pU wird jetzt wahrscheinlich aus der Fachinformation vorlesen, und in der Fachinformation wird das PET-CT neben der entsprechenden Hirnwasseruntersuchung als probates Mittel angesehen. Ob der pharmazeutische Unternehmer da eine Vorliebe hat, weiß ich nicht, aber man möge uns das kundtun.

Herr Dr. Kockelmann (Eisai): Ja, das kann ich sehr gerne tun, es ist, wie Sie sagen. Es steht in der Fachinformation, wie Sie richtig gelesen haben, dass die Amyloid-Beta-Pathologie mittels eines geeigneten Tests bestätigt werden muss. Wir gehen davon aus, dass die Bestätigung in der großen Mehrzahl der Fälle für Lecanemab über Liquor-CSF erfolgen kann. Das schließen wir aus zwei Dingen: Zum einen gibt es Daten einer longitudinalen Studie mit Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit, die gezeigt hat, dass bei 93 Prozent der Patienten keine Kontraindikation für die Durchführung einer Lumbalpunktion vorlagen. Theoretisch, wenn sie denn wollten, hätten sie CSF abgenommen bekommen können. Zum anderen gibt es Daten aus einer Publikation aus dem Jahr 2024 aus zwei deutschsprachigen spezialisierten Zentren, die zeigen, dass die Bestimmung von A β 42/40-Verhältnis aus dem CSF unter Verwendung einer Double-Cut-Off-Methode sehr gut in der Lage ist, die zugrunde liegende Amyloid-Pathologie zu detektieren und genauso wichtig auszuschließen. Es gibt einen Rest von Patienten mit einer CSF-Diagnostik mit unklaren grenzwertigen Befunden und der liegt bei ungefähr 15 Prozent, die von einem Amyloid-PET profitieren könnten. Für die Behandlung mit Lecanemab ist die Durchführung eines PETs zur Therapiekontrolle nicht notwendig.

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

Frau Teupen: Nein, danke. Die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlbauer, bitte, danach Frau Preukschat, Frau Bickel, Herr Jessen und Frau Pfeiffer mit dem Schlusswort.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ja, ich fasse mich ganz kurz. Ich möchte noch einmal an das ärztliche Denken und unsere Verpflichtung erinnern, den Patienten das Bestmögliche angedeihen zu lassen. Wir reden hier über den Zusatznutzen, und für mich ist das sozusagen der Effekt, der für den Patienten aus Patientensicht übrigbleibt. Ein berühmter FDA-Kollege hat mir einmal gesagt: what at the end of the day remains for the patient. Wir behandeln bei Alzheimer oder überhaupt, wir behandeln grundsätzlich keine Bildgebung, sondern den Zustand des Patienten. Jeder hat diese beeindruckenden Bilder und die Veränderungen gesehen. Da gebe ich Ihnen allen recht. Was mich aber verwundert, ist die relativ geringe klinische Ausbeute. Ich erinnere noch einmal an die minus 4,5 Punkte in der kontrollierten Phase, was ich über 18 Monate bei diesen beeindruckenden Bildgebungsveränderungen doch als relativ bescheiden empfinde. Ich denke, wir müssen da einfach noch weiter in der Forschung bleiben. Das Beta-Amyloid alleine kann es wohl offensichtlich nicht sein. Da muss es noch andere Dinge geben. Dementsprechend appelliere ich noch einmal und sage, der Zusatznutzen bezieht sich nicht auf Bildgebung, sondern auf das Patientenwohl, und das Patientenwohl spiegelt die Datenlage bisher meiner Ansicht nach aus ärztlicher Sicht nicht ausreichend wider, hier von einem neuen Therapiestandard auszugehen

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

Frau Preukschat (IQWiG): Ich wollte noch auf die Frage von Frau Duszka von der GKV antworten. Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben, dass wir eine reduzierte Aussagesicherheit haben und deshalb keine Hinweise wie sonst bei einer vorliegenden RCT, sondern nur Anhaltspunkte abzuleiten sind und haben dafür im Wesentlichen drei Gründe aufgeführt, dass wir keine Angaben zur Dosierung der Acetylcholinesterase-Therapie haben, dass wir keine Angaben zur Anwendung nicht medikamentöser Therapien haben und dann diese Frage, wie eigentlich Therapien bei Übergang ins nächste Stadium optimiert wurden. Da wollte ich noch einmal richtigstellen, dass wir weder zur Dosierung der Acetylcholinesterase-Inhibitor-Therapie noch zur Anwendung nicht medikamentöser Verfahren jetzt mit der Stellungnahme Angaben bekommen haben. Ich nehme einfach an, dass der Hersteller diese nicht hat.

Außerdem noch kurz: Mehrfach wurden große Effekte in den Ereigniszeitanalysen genannt. Dazu noch einmal die Information, dass die mit der Stellungnahme nachgereichten Ereigniszeitanalysen für den CDR-SB ohne weitere Sensitivitätsanalysen nicht aussagekräftig sind und dass die im Dossier vorliegenden Ereigniszeitanalysen zum CDR-GS, diesem Global Score, wie aus gutem Grund und wie umfangreich beschrieben in der Dossierbewertung wir nicht herangezogen haben, sondern uns für den CDR-SB entschieden haben und da dann die Responderanalysen und da noch einmal die Richtigstellung, und das ist in Übereinstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmer. Ja, da haben wir signifikante Effekte, die aber in diesen nachgereichten stratifizierten Analysen knapp signifikant sind und die dann letztlich in Abwägung mit den Nebenwirkungen für uns insgesamt auch in diesen größeren Populationen keinen Zusatznutzen rechtfertigen würden.

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

Frau Bickel (KBV): Ich habe noch eine Frage an die Kliniker, ob sie sagen können, wie viel Prozent der Patienten mit leichter Demenz in der Versorgungsrealität keine Cholinesterase-Hemmer bekommen, also wie hoch sie den Anteil einschätzen. Dann habe ich noch eine Frage zur Versorgung, wenn Sie es danach noch erlauben, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich erlaube Ihnen beide Fragen. Wir sind jetzt ohnehin jenseits der Zeitplanung. Ich bitte nur darum, auf ständige Wiederholungen von bereits

mehrfach protokollierten Fakten zu verzichten. Wer möchte von den Klinikern antworten? – Herr Professor Grimmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimmer (Zentrum für Kognitive Störungen am Universitätsklinikum der TU München): Nur zur Frage des Einsatzes der Cholinesterase-Hemmer bei den Patienten mit leichtgradiger Demenz: Das ist in der Versorgungslandschaft heterogen und setzt eine Diagnostik voraus, die leider nicht bei allen Patienten erfolgt. Wir gehen davon aus, dass nur ein Bruchteil der Patienten mit Alzheimer-Demenz auch eine solche Diagnose hat, in der Regel ohne Diagnose auch keine Therapie. Wenn wir bei spezialisierten Zentren ankommen wie bei uns, wird natürlich allen Patienten diese Therapie angeboten. Zieht man die Patienten ab, die Kontraindikationen, Verträglichkeitsprobleme haben, kommt man ungefähr auf über 90 Prozent. Wie gesagt, das geht dann aber graduell nach unten. Wir wissen tatsächlich von eigenen Katamnesen, dass diese Therapie von niedergelassenen Fachärzten abgesetzt wird, manchmal mit dem Verweis auf mangelnde Wirksamkeit, solche Dinge und wie gesagt, ohne Diagnose natürlich keine Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Frölich hat sich auch dazu gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Frölich (DNG): Ja, nur um eine Zahl zu den Nichtverordnungshäufigkeiten zu nennen: Nach GKV-Analysen erhalten von mehr als 100 000 Patienten etwa 40 Prozent der klinisch diagnostizierten Alzheimer-Patienten keine Cholinesterase-Inhibitor-Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Frölich. – Frau Bickel, zweiter Teil Ihrer Frage.

Frau Bickel (KBV): Ja, das ist eher eine grundsätzliche zu der Versorgung, weil Lecanemab mit MRT-Kontrollen etc. verbunden ist. Auch die Applikation und Nachbeobachtung sind kein ganz einfaches Setting. Da ist die Frage: Wie ist im Moment die Versorgung? Wir haben das Medikament, glaube ich, seit vier Monaten irgendwie auf dem Markt. Wo werden die Patienten behandelt? Vielleicht können Sie dazu noch kurz etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. Wer möchte? – Herr Professor Jessen hat sich ohnehin gemeldet.

Herr Prof. Dr. Jessen (DGPPN): Im Moment werden die Patienten entsprechend der G-BA-Richtlinie an Expertenzentren versorgt. Das sind entweder Ambulanzen an größeren Kliniken oder spezialisierte neurologische Praxen, die schon die Infrastruktur für Infusionstherapien und die Zusammenarbeit mit radiologischen Praxen aus anderen Indikationen haben. Das ist im Moment meine Wahrnehmung der Situation.

Um noch kurz meinen allerletzten Punkt zu machen, wenn man vergleicht Cholinesterase-Hemmer – Lecanemab: Die längsten randomisierten klinischen placebokontrollierten Studien von Cholinesterase-Hemmern waren immer sechs Monate. Dafür sind sie zugelassen. Mit Lecanemab haben wir erstmalig in der ganzen Geschichte der Alzheimer-Erkrankung ein Therapieprinzip, das über 18 Monate im Vergleich zu Placebo getestet wurde. Das nur als kurzer Zusatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Die Frage, die sich für mich an den pU anschließt, ist: Sie haben die Nummernvergabe, sage ich einmal untechnisch, für die Patienten. Wie viele Patienten haben wir im Augenblick in aktiver Behandlung, Frau Pfeiffer?

Frau Pfeiffer (Eisai): Gerne. Wir haben momentan mit Stand Freitagabend 381 Patienten in Deutschland in dem kontrollierten Zugangsprogramm registriert. Ich muss das Kaviat machen, dass wir nicht wissen, ob alle diese Patienten die Therapie schon begonnen haben. Aber das ist die Zahl der Registrierten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar, danke, damit man einmal eine Größenordnung hat. Jetzt habe ich noch Herrn Professor Drzezga. Ich nehme an, das ist die

Replik auf die Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers zu Hirnwasseruntersuchung und PET-CT oder Amyloid-PET. Bitte schön, Herr Professor.

Herr Prof. Dr. Drzezga (DGN): Vielen Dank, Herr Hecken, dass ich noch kurz Stellung nehmen darf, nur kurz in einem Satz. Ich wollte, ich glaube, auch im Sinne der Kliniker noch einmal unterstreichen, dass es eine Reihe von Fällen gibt, bei denen die CSF-Analyse nicht durchführbar ist. Es gibt Patienten mit Kontraindikationen. Es gibt Patienten, bei denen auch der Versuch dieser Diagnostik scheitert. Es gibt einen nicht geringen Anteil, etwa um die 15 Prozent, bei denen sich inkonklusive Ergebnisse ergeben, sodass man nicht weiß, was man mit den Patienten weiter machen soll. Man muss auch betonen, die beiden Verfahren sind nicht eins zu eins austauschbar. Die CSF-Diagnostik weist frühere Veränderungen nach, nicht die aggregierten Formen, die für die Therapie eigentlich relevant sind, sodass man gerade in früheren Stadien hier eigentlich komplementären Nutzen sieht. Das nur, um zu unterstreichen, dass wir denken, es sollten nicht Patienten von der Therapie ausgeschlossen werden, bei denen die CSF-Diagnostik nicht möglich ist, sodass wir die Möglichkeit, die Option der Amyloid-PET in diesen Fällen schon für sehr wichtig halten würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Dann gebe ich jetzt Frau Pfeiffer die Möglichkeit, kurz in einigen Sätzen zusammenzufassen, was wir in den letzten anderthalb Stunden diskutiert haben. Bitte schön, Frau Pfeiffer.

Frau Pfeiffer (Eisai): Vielen Dank. Ich halte mich kurz. Es war lang. Es war anregend. Es war wichtig, glaube ich, um aus Sicht von Eisai unser aller Geduld nicht überzustrapazieren. Einer der drei Kernpunkte, die wir diskutiert haben, ist die klinische Relevanz der Effekte, zu der wir, glaube ich, ganz spannende Anmerkungen der Kliniker gehört haben. Ich könnte es nicht besser sagen als Herr Professor Jessen in seinen letzten Ausführungen zu den Acetylcholinesterase-Inhibitoren, die ein wichtiges Thema in der Diskussion für die zVT sind, was die leisten oder was die eben nicht leisten, wie vor allen Dingen die Datenlage dafür aus der Vergangenheit ist und wie sie eigentlich aus unserer Sicht als Begleittherapie, aber keineswegs als Alternativtherapie zu Lecanemab zu sehen sind.

Ganz zum Schluss möchte ich noch einmal zu Herrn Professor Mühlbauer kommen, der meines Erachtens im Hinblick darauf, worum es eigentlich geht, etwas ganz Wichtiges gesagt hat. Was bieten wir hier den Patienten an? Was ist mit Lecanemab für die Patienten möglich? Wie ist der Zustand der Patienten? Und da noch einmal kurz den Ausflug zu der offenen Verlängerungsphase, die – ja, natürlich – nicht den gleichen Evidenzgrad liefert wie eine RCT. Darüber sind wir uns alle im Klaren. Aber es ist die bestverfügbare Evidenz, die wir derzeit für die Langzeittherapie haben mit einer, wie wir finden, doch ganz gut gematchten historischen Kontrolle. Wir haben mittlerweile die Daten von Patienten mit vier Jahren in der offenen Verlängerungsphase, und wir sehen dort Patienten, die über vier Jahre stabil sind. Das sind nicht alle Patienten, weiß Gott nicht. Aber wir geben damit Patienten die Chance, mit der Therapie unter klinischer Beobachtung, unter klinischer Beurteilung durch die Experten in einem partnerschaftlichen Entscheidungsverhältnis mit den behandelnden Ärzten womöglich die Krankheit über einen längeren Zeitraum erstens langsamer verlaufen zu lassen oder sogar in bestimmten Fällen zu stabilisieren. Und das, finden wir, ist nicht zu vernachlässigen und ist tatsächlich etwas, was aus unserer Sicht in verantwortungsvoller Art und Weise in die Versorgung gehört. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Pfeiffer, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an alle Kliniker, die uns heute die Inputs gegeben haben. Wir werden das sehr intensiv diskutieren und in unsere Entscheidung einbeziehen. Damit schließe ich diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:40 Uhr