



Mündliche Anhörung

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

hier: Donanemab (D-1254)

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

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, wofür es geht. Also die CDR Global nutzen wir, wenn wir Diagnosen für Arztbriefe stellen, damit den Kostenerstattern 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, wohlgernekt 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 Folgeerhebung 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 Folgeerhebung 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