

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lecanemab (LEQEMBI[®])

Eisai GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.08.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Lecanemab vs. Placebo (operationalisiert gemäß der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“).....	25
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-9: Demenzprädiktion im MCI-Stadium anhand von Liquorbiomarkerprofilen.....	34
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	43
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	44

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Einteilung der Stadien der Alzheimer-Krankheit	31
Abbildung 1-2: Schematische Darstellung der Auswirkungen verschiedener Behandlungsansätze im Vergleich zum natürlichen Voranschreiten der Erkrankung	37
Abbildung 1-3: ARIA-MRT-Klassifizierungskriterien.....	51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitoren
ADAS-Cog14	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item version
ADCOMS	Alzheimer's disease composite score
ADCS MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ApoE	Apolipoprotein E
ApoE ε4	Apolipoprotein E4
ARIA	Amyloid related imaging abnormality (Amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung)
ARIA-E	Amyloid-related imaging abnormalities - edema / effusion (Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung)
ARIA-H	Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits (Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVR	Arzneiverordnungsreport
AWG	Anwendungsgebiet
Aβ	Amyloid-Beta
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAA	Zerebrale Amyloidangiopathie
CAP	Controlled access programme (Programm für den kontrollierten Zugang)
CDR	Clinical Dementia Rating
CDR-SB	Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes
cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
EC	European Commission (Europäischen Kommission)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EOAD	Early Onset Alzheimer's disease (früh im Lebensalter einsetzende Form der Alzheimer-Krankheit)
EQ-5D-5L	European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related quality of life (gesundheitsbezogenen Lebensqualität)
i.v.	Intravenöse Infusion
IgG	Immunglobulin-G
IVD	In-vitro-Diagnostikums
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOAD	Late Onset Alzheimer's disease (spät im Lebensalter einsetzende Form der Alzheimer-Krankheit)
LS	Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate)
LS-MWD	Least Squares Mittelwertdifferenz
MCI	Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMRM	Mixed Model with Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomographie
PASS	Post-authorisation safety study (nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PK	Pharmakokinetische
PT	Preferred Terms (bevorzugte Bezeichnung)
p-Tau	Hyperphosphorylierte Tau-Proteine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

p-Tau181	Phospho-Tau181
PZN	Pharmazentralnummer
QALY	Quality-Adjusted Life Year (qualitätsadjustiertes Lebensjahr)
QOL-AD	Quality of life in Alzheimer's disease scale
RR	Relatives Risiko
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
sog.	sogenannt
SUE	Schwerwiegendes UE
t-Tau	Gesamt-Tau
TIA	Transitorische ischämische Attacke
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai GmbH
Anschrift:	Edmund-Rumpler-Str. 3 60549 Frankfurt

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai GmbH
Anschrift:	Edmund-Rumpler-Str. 3 60549 Frankfurt

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lecanemab
Handelsname:	LEQEMBI®
ATC-Code:	N06DX04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50217
Pharmazentralnummer (PZN)	19216398 (LEQEMBI® 200 mg, 2 ml) 19216406 (LEQEMBI® 500 mg, 5 ml)
ICD-10-GM-Code	F00.0, F00.1, F00.9, F06.7, G30.0, G30.1, G30.09
Alpha-ID	I84669, I108556, I93105, I109493, I3518, I85615, I93006, I3519, I84671, I85616, I3520, I111034, I84670, I85618, I111652, I85617, I3521, I23256, I23257, I31735, I23254, I23255, I23258, I93007, I23259, I89697, I72083, I93146, I81114, I93145, I94625

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
LEQEMBI wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (<i>mild cognitive impairment</i> , MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind (siehe Abschnitt 4.4).*	15.04.2025	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

*Der Wortlaut des Abschnitts 4.4, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von LEQEMBI® zu entnehmen.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind	<p>a) Erwachsene mit leichter kognitiver Störung aufgrund einer Alzheimer-Erkrankung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beobachtendes Abwarten <p>b) Erwachsene mit leichter Alzheimer-Demenz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Donepezil oder • Galantamin oder • Rivastigmin

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 09.02.2023 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in Form einer Videokonferenz mit der Geschäftsstelle des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Vorgangsnummer: 2022-B-315). Mit Schreiben vom 07.03.2023 übermittelte der G-BA der Eisai GmbH (nachfolgend „Eisai“) die vorläufige Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch. Im Beratungsgespräch fand eine intensive, ausführliche und teilweise kontroverse Diskussion statt, allerdings wurde diese nur eingeschränkt in der vorläufigen Niederschrift zum Beratungsgespräch berücksichtigt. Änderungswünsche und ausführliche Ergänzungen zur Niederschrift wurden von Eisai mit Schreiben vom 30.03.2023 zurück an den G-BA gesandt. Die Darstellungen der Position von Eisai wurden an einigen Stellen ergänzt und die finale Fassung der Niederschrift mit Schreiben des G-BA vom 09.05.2023 an Eisai übermittelt.

Der G-BA hat für Lecanemab im zur Beratung eingereichten Anwendungsgebiet (AWG) „krankheitsmodifizierende Behandlung der leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) bei Alzheimer-Krankheit und leichter Alzheimer-Demenz“, die zusammen das AWG der frühen Alzheimer-Krankheit von Lecanemab darstellen, eine Unterteilung in zwei Teilpopulationen vorgenommen. Das AWG für Lecanemab hat sich im Laufe des Zulassungsverfahrens bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) geändert. Das aktuelle AWG lautet „LEQEMBI wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind (siehe Abschnitt 4.4).“ Jedoch ergeben sich daraus keine Konsequenzen für die Bestimmung der ZVT. Der G-BA hat im Rahmen des Beratungsgesprächs folgende ZVT für Lecanemab bestimmt:

a) Erwachsene mit leichter kognitiver Störung aufgrund einer Alzheimer-Erkrankung:

- Beobachtendes Abwarten

b) Erwachsene mit leichter Alzheimer-Demenz:

- Donepezil oder
- Galantamin oder
- Rivastigmin

Im weiteren Verlauf von Modul 3.1 werden Erwachsene mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit als Teilpopulation a und Erwachsene mit leichter Alzheimer-Demenz als Teilpopulation b bezeichnet, gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch.

Aufgrund der Änderung des AWG während des Zulassungsverfahrens bei der EMA bezieht sich im weiteren Dossier die Teilpopulation a auf erwachsene Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind. Teilpopulation b bezieht sich im weiteren Dossier auf erwachsene Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind.

Zur Umsetzung der ZVT hat der G-BA im Beratungsgespräch ausgeführt, dass für beide Teilpopulationen der Zusatznutzen grundsätzlich über einen Vergleich gegenüber Placebo als Studienkomparator abgeleitet werden kann, sollten die Grundvoraussetzungen für die Teilpopulationen erfüllt sein. Die Grundvoraussetzungen für die beiden Teilpopulationen wurden vom G-BA im Rahmen des G-BA Beratungsgesprächs erläutert und stellen sich wie folgt dar:

- Teilpopulation a umfasst Erwachsene mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit, welche zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie nicht off-label mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) behandelt werden. Somit wird in Teilpopulation a von keiner aktiven medikamentösen Therapie ausgegangen. Für die Verblindung der Studie ist eine Gabe von Placebo im Kontrollarm der Studie angemessen.
- Teilpopulation b umfasst Erwachsene mit leichter Alzheimer-Demenz, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie mit den AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin behandelt werden. Diese Behandlung ist als symptomatische Begleittherapie zu verstehen, die sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm der Studie realisiert werden muss. Somit ist in diesem spezifischen Fall der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber den AChEI Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin über einen Nachweis des Zusatznutzens von Lecanemab zu dieser Begleittherapie zu erbringen. Hierdurch kann abgebildet werden, dass Lecanemab als krankheitsmodifizierender Behandlungsansatz gleichzeitig zu einem symptomatischen Behandlungsansatz erfolgen kann. Für die Verblindung der Studie ist eine Gabe von Placebo im Kontrollarm der Studie angemessen.

Der G-BA bestätigt, dass die definierten Teilpopulationen aus dem Datensatz der Studie Clarity AD dargestellt werden können, falls die notwendigen Informationen vorliegen.

Im Dossier wird die Ableitung des Zusatznutzens für Lecanemab in den Teilpopulationen a und b über die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD vorgenommen. Diese Vorgehensweise wird wie folgt begründet und von Eisai als sachgerechte Umsetzung der Vorgaben zur ZVT durch den G-BA erachtet.

Sowohl beobachtendes Abwarten als auch der Vergleich gegenüber der symptomatischen Begleittherapie, die in beiden Studienarmen zulässig war, kann über einen Vergleich gegenüber Placebo erfolgen. Der Einsatz von Placebo in der Studie Clarity AD diente der Verblindung, weder beobachtendes Abwarten noch die symptomatische Begleittherapie werden dadurch beeinflusst. Die Richtigkeit dieser Umsetzung der ZVT hat der G-BA sowohl im Beratungsgespräch als auch in der Niederschrift bestätigt. Der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der jeweiligen ZVT für beide Teilpopulationen a und b kann daher über einen Vergleich mit Placebo erfolgen. Weiterhin wurde aus statistischer Sicht überprüft, ob die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gemeinsame Betrachtung der Gesamtpopulation, wie sie für die Studie Clarity AD im Studienprotokoll festgelegt wurde, gegenüber der post hoc durchgeföhrten, separaten Betrachtung der beiden Teilpopulationen a und b adäquat ist. Über Interaktions-p-Werte der entsprechenden Subgruppen in der pivotalen Studie Clarity AD konnte nachgewiesen werden, dass eine Aufteilung der Gesamtpopulation in die Teilpopulationen a und b nicht notwendig ist. Die Ergebnisse der Teilpopulationen weichen nicht statistisch signifikant von den Ergebnissen der Gesamtpopulation ab. Aus statistischer Sicht ist die Betrachtung der Gesamtpopulation für beide Teilpopulationen somit zielführend. Dementsprechend werden die deutlich aussagekräftigeren Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD herangezogen und so ein unnötiger Powerverlust durch einen Zuschnitt der Studienpopulation vermieden, welcher die Interpretation der Ergebnisse erschweren würde.

Die Gabe von Placebo – mit oder ohne gleichzeitiger Verabreichung einer symptomatischen Therapie mit AChEI – wurde in der Studie Clarity AD umgesetzt. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die den beiden vom G-BA bestimmten Teilpopulationen zugerechnet werden können. Konsequenterweise wird daher der Nachweis des Zusatznutzens für beide Teilpopulationen anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD durchgeführt. Dabei wird die Kontrolle der Studie Clarity AD als „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ bezeichnet, um den unterschiedlichen Maßnahmen in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit Rechnung zu tragen. Das „krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ umfasst beobachtendes Abwarten bis hin zum Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleitherapien, wenn dies vom Arzt und dem Patienten als angemessen erachtet wird, und deckt die für beide Teilpopulationen a und b vom G-BA bestimmte ZVT ab.

Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass es auch geeignet ist, den Zusatznutzen für die Patientenpopulationen zu ermitteln, für die durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs keine ZVT bestimmt worden ist. Zum einen erhalten Patienten, bei denen ein MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorliegt, im Versorgungsalltag oftmals eine Off-Label-Behandlung mit AChEI und zum anderen gibt es einen bedeutsamen Anteil von Patienten, für die, obwohl bei ihnen eine leichte Alzheimer-Demenz vorliegt, keine Behandlung mit AChEI angezeigt ist. Beide Populationen werden vom AWG von Lecanemab abgedeckt, da die symptomatische Therapie mit AChEI kein relevantes Kriterium für den Einsatz von Lecanemab ist. Darüber hinaus geht aus den Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) zum Beratungsgespräch hervor, dass die Patientenversorgung mit und ohne Einsatz von symptomatischen Therapien in beiden Teilpopulationen in der deutschen Versorgungsrealität bei einer bedeutsamen Patientenanzahl vorkommt.

Wie Eisai im Rahmen des Beratungsgesprächs bereits ausgeführt hat, erhalten nicht alle Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz eine symptomatische Therapie mit AChEI. Gemäß der in der Stellungnahme der Fachgesellschaften aufgeführten Studie von Bohlken et al. wurden im Jahr 2015 in Facharztpraxen ca. 60 % und in Hausarztpraxen lediglich 29 % aller Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit Alzheimer-Demenz mit AChEI behandelt. Dies unterstreicht die Position von Eisai, dass bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz, insbesondere in Hausarztpraxen, nicht von einem regelhaften Einsatz der AChEI gesprochen werden kann. Diese Einschätzung wird auch seit Jahren kontinuierlich durch die Angaben zu AChEI im Arzneiverordnungsreport (AVR) bestätigt. Eisai hat zudem im Rahmen des Beratungsgesprächs angemerkt, dass insbesondere die Patienten mit MCI, die an einer über Biomarker nachgewiesenen Alzheimer-Krankheit leiden und sehr früh behandelt werden, in Deutschland oftmals AChEI off-label erhalten. Die DGPPN unterstützt gemäß ihrer Stellungnahme diese Einschätzung von Eisai. Aufgrund des fließenden Übergangs von MCI zur leichten Alzheimer-Demenz sowie der vorliegenden Evidenz für die Wirksamkeit der AChEI bei leichter Alzheimer-Demenz in Verbindung mit der Empfehlung eines frühen Behandlungsbeginns findet in der klinischen Praxis, zumindest in Facharztpraxen, der Off-Label-Einsatz von AChEI bei Patienten mit MCI und Biomarker-basiertem Hinweis für die Alzheimer-Krankheit bei einer bedeutsamen Patientenanzahl statt. Gemäß einer aktuellen Umfrage in 215 deutschen Expertenzentren leiten 40 % der dort behandelnden Fachärzte bei diesen Patienten eine Therapie mit AChEI ein. Dies bestätigt auch die Publikation von Benson et al. aus dem Jahr 2025, die Ergebnisse einer Online-Befragung von 45 Experten aus deutschen Gedächtnisambulanzen darstellt. Die Experten bestätigen, dass die Off-Label-Behandlung mit AChEI bei Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit eine gängige Praxis im Versorgungsalltag ist.

Zusammenfassend sieht Eisai die wesentlichen Elemente der vom G-BA im Beratungsgespräch bestimmten ZVT, das beobachtende Abwarten und die symptomatische Therapie mit AChEI, die begleitend zu einer krankheitsmodifizierenden Behandlung mit Lecanemab erfolgen kann, als in der zusammenfassenden ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ inhaltlich vollumfänglich erfasst. Das „krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ umfasst beobachtendes Abwarten bis hin zum Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien, wenn dies vom Arzt und dem Patienten als angemessen erachtet wird. In der Studie Clarity AD konnten die Patienten eine Begleittherapie (mit zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung der Alzheimer-Demenz) erhalten, sofern diese seit mindestens 12 Wochen vor Baseline in stabiler Dosierung verabreicht wurden. Es bestand zudem im Studienzeitraum die Möglichkeit zur Initiierung einer Therapie mit AChEI und / oder Memantin, sofern diese medizinisch angezeigt war. Darüber hinaus berücksichtigt die ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ auch die Patienten, deren Versorgungsrealität in Deutschland von der ZVT des G-BA nicht erfasst wird, wodurch eine Bewertung des Zusatznutzens für alle Patienten im AWG von Lecanemab erfolgen kann. Diese ZVT wurde in der zulassungsrelevanten Studie Clarity AD umgesetzt. Der Nachweis des Zusatznutzens von Lecanemab wird im vorliegenden Dossier für beide vom G-BA bestimmten Teilpopulationen, Erwachsene mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und für Erwachsene mit leichter Alzheimer-Demenz, anhand eines direkten Vergleichs gegenüber der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ erbracht. Damit erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für beide Teilpopulationen jeweils über die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Laufe des Zulassungsverfahrens für Lecanemab ergaben sich Änderungen im AWG, die in dem mit dem G-BA diskutierten Entwurf des AWG nicht abgebildet waren. Im zugelassenen AWG wird auf die explizite Nennung des Adjektivs "krankheitsmodifizierend" verzichtet. Außerdem ist Lecanemab nicht für Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus zugelassen. Im Abschnitt zu Gegenanzeigen wurde ergänzt, dass die Behandlung mit Lecanemab bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzien erhalten, nicht eingeleitet werden sollte.

Aktuell wird in den relevanten Leitlinien bei der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit weder der ApoE ε4-Trägerstatus noch die gleichzeitige Behandlung mit Antikoagulanzien berücksichtigt, da beide keinen Einfluss auf die Wahl der zur Verfügung stehenden symptomatischen Behandlungsoptionen haben. Aus Sicht von Eisai hat keine dieser Änderungen einen Einfluss auf die ursprünglich vorgenommene Bestimmung der ZVT durch den G-BA.

Somit werden aus Sicht von Eisai wie ausgeführt die Vorgaben zur ZVT des G-BA durch das „krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“, sachgerecht umgesetzt, da dies das beobachtende Abwarten bis hin zum Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien, wenn dies vom Arzt und dem Patienten als angemessen erachtet wird, umfasst und die vom G-BA bestimmte ZVT für beide Teilstichpopulationen a und b abdeckt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Lecanemab als First-in-Class Arzneimittel für die frühe Alzheimer-Krankheit in Europa ist ein monoklonaler, humanisierter Antikörper zur krankheitsmodifizierenden Behandlung von Erwachsenen mit MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit. Vor Lecanemab existierten für die Patienten in Europa keine Therapien, die die Alzheimer-Krankheit kausal behandeln. Mit Lecanemab steht in Europa erstmalig ein Wirkstoff zur Verfügung, der in Studien nachgewiesen kausal auf die Alzheimer-Krankheit einwirkt, indem die zugrundeliegenden pathophysiologischen und zu Neurodegeneration führenden Prozesse nachweislich relevant verlangsamt werden. Damit ist Lecanemab das erste von der Europäischen Kommission (European Commission, EC) zugelassene krankheitsmodifizierende Arzneimittel im AWG der frühen Alzheimer-Krankheit. Auch der G-BA erkennt an, dass sich Lecanemab als erster monoklonaler Antikörper zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit von den bisher verfügbaren Antidementiva dahingehend unterscheidet, dass die Therapie auf zugrundeliegende Krankheitsprozesse abzielt. Die zunehmende Prävalenz und Belastung der Gesundheitssysteme durch die Alzheimer-Krankheit hat zu enormen Investitionen zum einen in die Erforschung der Ursachen, Diagnose und Behandlung der Krankheit und zum anderen in die Pflege der Patienten geführt. Die Zulassung von Lecanemab für die Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit führt zu einem Paradigmenwechsel, auf den seit Jahrzehnten gewartet und hingearbeitet wurde, und treibt die Forschung zur Biomarker-basierten und zielgerichteten Therapie, die Entwicklung von Diagnostik sowie die Etablierung von effizienten ineinander greifenden Versorgungsstrukturen weiter voran.

Die Alzheimer-Krankheit stellt sich als Kontinuum dar, das von einer präklinischen, asymptomatischen Phase bis hin zur schweren Demenz reicht. Bei der Alzheimer-Krankheit kommt es durch charakteristische neuropathologische Prozesse zu einem stetig zunehmenden Verlust von Synapsen und Neuronen. Diese progredienten neurodegenerativen Veränderungen führen zu einem zunehmenden und irreversiblen Verlust kognitiver Fähigkeiten. Das Kontinuum der Alzheimer-Krankheit kann zwar in unterschiedliche klinische Stadien unterteilt werden, deren Übergänge sind jedoch fließend und patientenindividuell. Auf den fließenden Übergang von MCI zur leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit wird auch in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zuletzt im Juli 2025 aktualisierten S3-Leitlinie „Demenzen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie DGPPN hingewiesen. In der S3-Leitlinie werden die Phasen des MCI und der leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit unter dem Hinweis auf aktuelle Therapieentwicklungen als eine gemeinsam zu betrachtende Patientengruppe genannt, die zusammengenommen als frühe Alzheimer-Krankheit bezeichnet wird. Auch in der Stellungnahme der DGPPN und der DEGAM zum G-BA-Beratungsgespräch zu Lecanemab wird noch einmal die undeutliche Abgrenzung zwischen MCI und der leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit betont.

Für Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit existiert laut S3-Leitlinie „Demenzen“ derzeit keine Evidenz für eine wirksame Pharmakotherapie und dementsprechend keine zugelassene wirksame pharmakologische Therapieoption. Obwohl diese Patienten bereits mit objektiv nachweisbaren kognitiven Beeinträchtigungen konfrontiert sind, kann diesen Patienten bislang nicht medikamentös und zulassungskonform geholfen werden. Auch aus diesem Grund findet in der Praxis oftmals eine Off-Label-Behandlung von Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit mittels AChEI statt. Für Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit sind derzeit nur die AChEI als symptomatische Therapien zugelassen. Die AChEI greifen nicht in die für die Alzheimer-Krankheit spezifischen Pathomechanismen als Ursache für die Neurodegeneration ein. Somit haben AChEI auch keinen Einfluss auf den zunehmenden und irreversiblen Verlust kognitiver und funktioneller Fähigkeiten infolge der durch die fortschreitende Ansammlung von Amyloid-Beta (A β) verursachten Schäden und ausgelösten sekundären pathophysiologischen Prozesse, sondern erreichen lediglich eine zeitlich befristete Abschwächung der aus der Alzheimer-Krankheit resultierenden Symptome. Die symptomatischen Therapien stellen aufgrund ihres abweichenden Wirkansatzes sowie ihres unterschiedlichen Behandlungsziels keinen Ersatz für Lecanemab im Versorgungsalltag, sondern vielmehr eine mögliche Begleittherapie zu Lecanemab dar. Krankheitsmodifizierende Behandlungen stehen nicht in Konkurrenz zu den bestehenden symptomatischen Therapien. Vielmehr können die AChEI zusätzlich oder nachgelagert zu Lecanemab, das spezifisch die frühe Alzheimer-Krankheit adressiert, weiterhin eingesetzt werden, wie dies auch in vergleichbaren Konstellationen mit verfügbaren krankheitsmodifizierenden und symptomatischen Therapien in anderen neurologischen Erkrankungen wie Multiple Sklerose der Fall ist. Solche kombinierten Therapien werden auch von Experten als eine mögliche zukünftige Vorgehensweise erfolgreicher Behandlungen der Alzheimer-Krankheit gesehen.

Lecanemab erfüllt dementsprechend einen bisher nicht gedeckten therapeutischen Bedarf zur kausalen Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit.

Im Folgenden wird der medizinische Zusatznutzen von Lecanemab im gesamten AWG der frühen Alzheimer-Krankheit, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, bewertet. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der AM-NutzenV festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Dabei wird für jede Nutzenkategorie das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bestimmung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens von Lecanemab im Vergleich zur ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Lecanemab im Vergleich zur ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ wird auf Basis der Ergebnisse der pivotalen, multinationalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten Phase 3 Zulassungsstudie Clarity AD (Evidenzstufe 1b) bewertet. Die Studie Clarity AD umfasst den direkten Vergleich von Lecanemab gegenüber dem Versorgungsstandard plus Placebo (operationalisiert gemäß der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“) bei erwachsenen Patienten mit MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die zusammen das AWG der frühen Alzheimer-Krankheit darstellen.

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert dabei auf den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte der Studie Clarity AD aus den Kategorien Mortalität (Unerwünschtes Ereignis (UE), das zum Tod führte), Morbidität (globaler Clinical Dementia Rating (CDR)-Score, Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (CDR-SB), Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item version (ADAS-Cog14), Alzheimer's disease composite score (ADCOMS) und European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version (EQ-5D-5L) Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment (ADCS MCI-ADL) und Quality of life in Alzheimer's disease scale (QOL-AD) und Verträglichkeit. Ergänzend werden die Ergebnisse zu den Biomarker-assoziierten Endpunkten dargestellt.

Mortalität

Die Ableitung des Zusatznutzens von Lecanemab erfolgte in der vorliegenden Nutzenbewertung über den Endpunkt UE, das zum Tod führte. Die Analyse des UE, das zum Tod führte, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo. Insgesamt sind nur wenige Todesfälle in der Studie Clarity AD aufgetreten (Lecanemab-Arm: 0,7 % vs. Placebo-Arm: 0,8 %).

Unter Berücksichtigung dieses Ergebnisses zeigte sich somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein Beleg für einen Zusatznutzen für Lecanemab gegenüber der ZVT in der Nutzenkategorie Mortalität.

Morbidität

Hinsichtlich der ergänzend dargestellten Biomarker-assoziierten Endpunkte zeigten 60,4 % der zu Baseline Amyloid-positiven Patienten unter Lecanemab nach 18 Monaten Behandlung eine Amyloid-Negativität gemäß Centiloid-Skala. Unter Placebo waren dagegen nur 0,6 % der zu Baseline Amyloid-positiven Patienten gemäß Centiloid-Skala nach 18 Monaten Behandlung Amyloid-negativ. Damit liegt ein dramatischer Unterschied hinsichtlich des Erreichens einer Amyloid-Negativität von Lecanemab gegenüber Placebo vor.

Die Mixed Model with Repeated Measures (MMRM)-Analysen des Endpunkts mittlere Veränderung im Amyloid-Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mittels Centiloid-Skala gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 13, 27, 53 und 79 (Woche 79: Least Square Mittelwertdifferenz (LS-MWD) -59,118; 95 %- Konfidenzintervall (KI) [-62,640; -55,596]) sowie gemittelt über die Zeit (LS-MWD -42,168; 95 %-KI [-44,735; -39,601]).

Die MMRM-Analysen des Endpunkts mittlere Veränderung im Liquor A $\beta_{42/40}$ -Verhältnis gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 53 und 77 (Woche 77: LS-MWD 0,027; 95 %-KI [0,023; 0,031]) sowie gemittelt über die Zeit (LS-MWD 0,027; 95 %-KI [0,021; 0,034]). Erhöhungen des A $\beta_{42/40}$ -Verhältnisses im Liquor weisen auf eine Normalisierung bzw. einen Umkehr-Effekt von Lecanemab auf Amyloid hin.

Die MMRM-Analysen des Endpunkts mittlere Veränderung im Liquor von Phospho-Tau181 (p-Tau181) gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 53 und 77 (Woche 77: LS-MWD -28,464; 95 %-KI [-34,477; -22,451]) sowie gemittelt über die Zeit (LS-MWD -25,299; 95 %-KI [-30,286; -20,313]). Der statistisch signifikante Unterschied in Bezug auf p-Tau181 ist ein Hinweis dafür, dass das Entfernen von Amyloid durch Lecanemab die nachgeschaltete Tau-Phosphorylierung an Position 181 reduziert und zu einer Verbesserung dieses Biomarkers führt.

Die MMRM-Analysen des Endpunkts mittlere Veränderung im Liquor des Gesamt-Tau (t-Tau) gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 53 und 77 (Woche 77: LS-MWD -124,929; 95 %-KI [-169,062; -80,796]) sowie gemittelt über die Zeit (LS-MWD -117,733; 95 %-KI [-156,172; -79,294]).

Diese beeindruckenden und konsistenten Ergebnisse in den ergänzend dargestellten Biomarker-assoziierten Endpunkten bilden die biologische Basis für die im Nachfolgenden erläuterten Ergebnisse zu den direkt patientenrelevanten Endpunkten in der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Gemäß der dargestellten Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 zeigte sich in den Analysen der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 79 sowie gemittelt über die Zeit für alle Endpunkte in der Nutzenkategorie Morbidität ein statistisch signifikanter Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo.

Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung im globalen CDR-Score um $\geq 0,5$ Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit zeigte einen therapierelevanten Nutzen durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio (HR) 0,704; 95 %-KI [0,558; 0,887]). Im Vergleich zu Patienten unter Placebo hatten Patienten unter Lecanemab ein gemäß des globalen CDR-Scores um 30 % reduziertes Risiko in das nächste Krankheitsstadium fortzuschreiten. Da die Alzheimer-Krankheit eine progrediente Erkrankung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

darstellt, ist eine Verlangsamung der Verschlechterung des Schweregrades und eine damit einhergehende Verlangsamung der Krankheitsprogression als hoch patientenrelevant anzusehen. Eine Verlangsamung der Zeit bis zur Verschlechterung bedeutet für Patienten mit MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit eine Verlängerung der Zeit in früheren und symptomärmeren Stadien der Alzheimer-Krankheit und einen Gewinn von qualitätsadjustierten Lebensjahren (quality-adjusted life years, QALYs) mit größtmöglichem Erhalt von Kognition und Funktion. Zudem kommen die durch Lecanemab langsamer fortschreitende Krankheitsprogression infolge der verringerten A β -Last und die statistisch hoch signifikante Überlegenheit in kognitiven und funktionellen Endpunkten sowie Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität neben den betroffenen Patienten auch den pflegenden Angehörigen zugute. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 0,5$ Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit im globalen CDR-Score konnte nicht berechnet werden, da diese weder im Lecanemab- noch im Placebo-Arm erreicht wurde.

Die Analyse der Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte im CDR-SB zeigte einen therapierelevanten Nutzen durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (RR 0,80; 95 %-KI [0,644; 0,989]). Im Vergleich zu Patienten unter Placebo hatten Patienten unter Lecanemab ein um 20 % reduziertes Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung des Schweregrads der Erkrankung gemäß des CDR-SB-Scores.

Die Analyse der Verschlechterung um $\geq 13,5$ Punkte in der ADAS-Cog14 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo (RR 0,77; 95 %-KI [0,559; 1,061]). Unter Lecanemab zeigten 8,0 % und unter Placebo 10,6 % der Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung des Schweregrads der Erkrankung gemäß des ADAS-Cog14.

Die Analyse der Verschlechterung um $\geq 0,3$ Punkte im ADCOMS zeigte einen therapierelevanten Nutzen durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (RR 0,80; 95 %-KI [0,669; 0,965]). Im Vergleich zu Patienten unter Placebo hatten Patienten unter Lecanemab ein um 20 % reduziertes Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung des Schweregrads der Erkrankung gemäß des ADCOMS-Scores.

Die Analyse der Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D-5L VAS zeigte einen therapierelevanten Nutzen durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (RR 0,75; 95 %-KI [0,601; 0,945]). Im Vergleich zu Patienten unter Placebo hatten Patienten unter Lecanemab ein um 25 % reduziertes Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß der EQ-5D-5L VAS.

In der Gesamtschau zeigte sich bezüglich der Nutzenkategorie Morbidität eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gemäß der dargestellten Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 zeigte sich in den Analysen der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 79 sowie gemittelt über die Zeit für alle Endpunkte in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein statistisch signifikanter Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo.

Die Analyse der Verschlechterung um $\geq 7,95$ Punkte in der ADCS MCI-ADL zeigte einen therapierelevanten Nutzen durch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (RR 0,73; 95 %-KI [0,607; 0,876]). Im Vergleich zu Patienten unter Placebo hatten Patienten unter Lecanemab ein um 27 % reduziertes Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung der krankheitsbezogenen Lebensqualität und den Aktivitäten des täglichen Lebens gemäß des ADCS MCI-ADL-Scores.

Die Analyse der Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte in der QOL-AD zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo (RR 0,74; 95 %-KI [0,547; 1,007]). Unter Lecanemab zeigten 8,8 % und unter Placebo 12,0 % der Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung der krankheitsbezogenen Lebensqualität gemäß der QOL-AD.

In der Gesamtschau zeigte sich bezüglich der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Verträglichkeit

Die Analysen der Endpunkte zur Verträglichkeit zeigten für die Gesamtraten zu schwerwiegendes UE (SUE) und schweres UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo. In der Gesamtrate des UE jeglichen Schweregrads sowie des UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Jegliches UE: Relatives Risiko (RR) 1,08; 95 %-KI [1,044; 1,127]; UE, das zum Therapieabbruch führte: RR 2,28; 95 %-KI [1,479; 3,525]). Hier gilt es jedoch zu beachten, dass die krankheitsmodifizierende Behandlung mit Lecanemab ein neuartiges Wirkprinzip in der frühen Alzheimer-Krankheit darstellt. Die Entscheidung für einen Therapieabbruch aufgrund von UE erfolgte daher unter der besonderen Berücksichtigung des neuen Wirkprinzips sowie der damit einhergehenden Neuartigkeit bestimmter UE (z.B. Amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung (Amyloid related imaging abnormality, ARIA) und des frühen Krankheitsstadiums).

In den Analysen zu den UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads zeigten sich statistisch signifikante Nachteile für Lecanemab im Vergleich zu Placebo bei Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung (Amyloid-related imaging abnormalities - edema / effusion, ARIA-E) (RR 7,52; 95 %-KI [4,427; 12,792]), Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung (Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits, ARIA-H) (RR 1,91; 95 %-KI [1,485; 2,460]), ARIA-H superfizielle Siderose (RR 2,38; 95 %-KI [1,441; 3,926]), ARIA-H

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zerebrale Mikroblutung (RR 1,85; 95 %-KI [1,399; 2,449]) und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (RR 3,59; 95 %-KI [2,775; 4,636]).

Die aufgetretenen UE von besonderem Interesse hinsichtlich Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion wurden jedoch mehrheitlich als nicht-schwerwiegend oder nicht-schwer eingestuft (96 %) und traten überwiegend bei der ersten Dosis von Lecanemab auf (75 %). In der Lecanemab-Gruppe lag der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei 1,2 % und für schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei 0,8 %. Auch die aufgetretenen ARIA wurden mehrheitlich als nicht-schwerwiegend oder nicht-schwer beurteilt. Dementsprechend hatten unter Lecanemab weniger als 1 % der Patienten ein schwerwiegendes oder schweres unerwünschtes Ereignis in den einzelnen ARIA-Kategorien.

Insgesamt war der geringe Anteil der Patienten mit schwerwiegenden oder schweren UE von besonderem Interesse zwischen der Lecanemab- und Placebo-Gruppe vergleichbar und es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

In den Analysen zu den UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term, PT) jeglichen Schweregrads zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Lecanemab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der PT Anaemie (RR 0,39; 95 %-KI [0,163; 0,925]), Arthropodenbiss (RR 0,20; 95 %-KI [0,044; 0,909]) und Kopfverletzung (RR 0,12; 95 %-KI [0,027; 0,507]). Statistisch signifikante Nachteile für Lecanemab im Vergleich zu Placebo traten in der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (RR 1,40; 95 %-KI [1,131; 1,733]), Erkrankungen des Nervensystems (RR 1,34; 95 %-KI [1,190; 1,514]), Herzerkrankungen (RR 1,39; 95 %-KI [1,015; 1,908]), Infektionen und parasitaere Erkrankungen (RR 1,16; 95 %-KI [1,021; 1,325]), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (RR 1,46; 95 %-KI [1,281; 1,662]) sowie in der PT amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung (RR 1,82; 95 %-KI [1,381; 2,410]), amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung (RR 7,52; 95 %-KI [4,427; 12,792]), Haematurie (RR 3,00; 95 %-KI [1,280; 7,014]), Kopfschmerzen (RR 1,37; 95 %-KI [1,027; 1,824]), oberflächliche Siderose des Zentralnervensystems (RR 2,27; 95 %-KI [1,387; 3,716]) und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (RR 3,68; 95 %-KI [2,839; 4,778]) auf. Wie bei den UE von besonderem Interesse wurden auch die aufgetretenen UE nach SOC und PT mehrheitlich als nicht-schwerwiegend oder nicht-schwer kategorisiert. In den Endpunkten zu den SUE nach SOC und PT zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (RR 2,00; 95 %-KI [1,082; 3,687]). In den Anteilen der Patienten mit schweren UE nach SOC und PT traten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede auf.

In der Gesamtschau zeigte sich ein ähnliches Verträglichkeitsprofil von Lecanemab und Placebo in den Gesamtraten der UE, SUE und schweren UE. Die signifikanten Behandlungsunterschiede in den UE von besonderem Interesse und UE nach SOC und PT betrafen überwiegend Ereignisse, die der nicht-schwerwiegenden und nicht-schweren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie zuzuordnen sind. Die aufgetretenen UE waren im vorliegenden AWG zudem vorhersehbar und gut beherrschbar.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse zeigte sich somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein Beleg für einen Zusatznutzen für Lecanemab gegenüber der ZVT in der Nutzenkategorie Verträglichkeit.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Lecanemab vs. Placebo (operationalisiert gemäß der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“)

Endpunkt kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
UE, das zum Tod führte	RR 0,86 [0,289; 2,538]	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Morbidität		
Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 0,5$ Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit im globalen CDR-Score	HR 0,704 [0,558; 0,887]	Beleg / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte im CDR-SB	RR 0,80 [0,644; 0,989]	
Verschlechterung um $\geq 13,5$ Punkte in der ADAS-Cog14	RR 0,77 [0,559; 1,061]	
Verschlechterung um $\geq 0,3$ Punkte im ADCOMS	RR 0,80 [0,669; 0,965]	
Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D-5L VAS	RR 0,75 [0,601; 0,945]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Verschlechterung um $\geq 7,95$ Punkte in der ADCS MCI-ADL	RR 0,73 [0,607; 0,876]	Beleg / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte in der QOL-AD	RR 0,74 [0,547; 1,007]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
Verträglichkeit		
Gesamtraten		
Jegliches UE	RR 1,08 [1,044; 1,127]	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
SUE	RR 1,25 [0,975; 1,592]	
Schweres UE	RR 1,10 [0,785; 1,533]	
UE, das zum Therapieabbruch führte	RR 2,28 [1,479; 3,525]	
Jegliche UE von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied)		
ARIA-E	RR 7,52 [4,427; 12,792]	
ARIA-H	RR 1,91 [1,485; 2,460]	
ARIA-H superfizielle Siderose	RR 2,38 [1,441; 3,926]	
ARIA-H zerebrale Mikroblutung	RR 1,85 [1,399; 2,449]	
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	RR 3,59 [2,775; 4,636]	
SUE von besonderem Interesse		
Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.		
Schweres UE von besonderem Interesse		
Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.		
Jegliche UE nach SOC und PT (mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied)		
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR 1,40 [1,131; 1,733]	
SOC Erkrankungen des Nervensystems	RR 1,34 [1,190; 1,514]	
SOC Herzerkrankungen	RR 1,39 [1,015; 1,908]	
SOC Infektionen und parasitaere Erkrankungen	RR 1,16 [1,021; 1,325]	
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RR 1,46 [1,281; 1,662]	
PT Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung	RR 1,82 [1,381; 2,410]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
PT Amyloidbedingte Anomalie-Ödem/Effusion bei der Bildgebung	RR 7,52 [4,427; 12,792]	
PT Anaemie	RR 0,39 [0,163; 0,925]	
PT Arthropodenbiss	RR 0,20 [0,044; 0,909]	
PT Haematurie	RR 3,00 [1,280; 7,014]	
PT Kopfschmerzen	RR 1,37 [1,027; 1,824]	
PT Kopfverletzung	RR 0,12 [0,027; 0,507]	
PT Oberflächliche Siderose des Zentralnervensystems	RR 2,27 [1,387; 3,716]	
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	RR 3,68 [2,839; 4,778]	
SUE nach SOC und PT (mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied)		
SOC Erkrankungen des Nervensystems	RR 2,00 [1,082; 3,687]	
Schweres UE nach SOC und PT		
Keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.		
ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item version; ADCOMS: Alzheimer's disease composite score; ADCS MCI-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment; ARIA-E: Amyloid-related imaging abnormalities - edema / effusion (Amyloidbedingte Anomalien Ödeme / Effusion bei der Bildgebung); ARIA-H: Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits (Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung); CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes; EQ-5D-5L VAS: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCI: mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); PT: Preferred Terms (bevorzugte Bezeichnung); RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind	Ja (Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Insgesamt zeigte Lecanemab gegenüber der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ in der Studie Clarity AD statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in der Verlangsamung der Krankheitsprogression und in der Reduzierung des Risikos einer Verschlechterung des Schweregrads der frühen Alzheimer-Krankheit sowie in dem Erhalt von Aktivitäten des täglichen Lebens der Patienten. Die Vorteile erstrecken sich auf die nachweislich direkt patientenrelevanten Endpunkte, aber auch auf die dem klinischen Effekt zugrunde liegenden ergänzenden Ergebnisse zu den Biomarker-assoziierten Endpunkten. Diese belegen eindrücklich, dass Lecanemab die erkrankungstypische Pathologie,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bestimmt anhand von A β , p-Tau181 und t-Tau, bei Patienten mit MCI sowie Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant vermindert. Hinsichtlich der Amyloid-Negativität zeigte sich ein dramatischer Unterschied zwischen Lecanemab und Placebo. 60,4 % der zu Baseline Amyloid-positiven Patienten zeigten unter Lecanemab nach 18 Monaten Behandlung eine Amyloid-Negativität gegenüber nur 0,6 % unter Placebo. Diese beeindruckenden und konsistenten Ergebnisse in den ergänzend dargestellten Biomarker-assoziierten Endpunkten bilden die biologische Basis für die Ergebnisse zu den direkt patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich Morbidität und auch gesundheitsbezogener Lebensqualität. Es konnte für Lecanemab eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des klinischen und therapierelevanten Nutzens in kognitiven und funktionellen Endpunkten belegt werden. Die bis dato in keiner vergleichbaren Studie in der frühen Alzheimer-Krankheit erreichten und über viele Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität konsistenten Vorteile stellen die Grundlage für einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit dar, der durch Lecanemab als First-in-Class Arzneimittel in Europa eingeleitet wird.

Der Einsatz von Lecanemab führt somit ab Therapiebeginn zu einem kumulierenden Vorteil für den Patienten bei einem vorhersehbaren und gut beherrschbaren Verträglichkeitsprofil. Durch einen frühzeitigen Therapiebeginn mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie wie Lecanemab kann ein kumulierender Vorteil der Behandlung über den Zeitverlauf und somit ein größtmöglicher und langer Erhalt der Kognition und Funktion erreicht werden, da die der Alzheimer-Krankheit zugrunde liegenden neuropathologischen Veränderungen und damit auch die mit diesen einhergehenden Beeinträchtigungen verlangsamt werden können. Mit Lecanemab steht den Patienten in Europa die erste nachweislich wirksame krankheitsmodifizierende Therapie zur Verfügung und läutet eine grundlegende Neuausrichtung der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit ein.

In der Gesamtschau ergibt sich gegenüber der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und dementsprechend ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lecanemab in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ϵ 4-Nichträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das AWG von Lecanemab umfasst eine definierte Population im Stadium der frühen Alzheimer-Krankheit als Teil des gesamten Kontinuums der Alzheimer-Krankheit. Lecanemab wird angewendet bei Patienten mit MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind. In den zugrundeliegenden Zulassungsstudien musste bei den Patienten der Nachweis einer Aβ-Pathologie vorliegen. Dieser Aβ-Nachweis ist auch laut Fachinformation eine zwingende Voraussetzung für die Gabe von Lecanemab. Darüber hinaus darf Lecanemab nicht bei homozygoten ApoE ε4-Trägern eingesetzt werden.

Lecanemab ist ein monoklonaler, humanisierter Antikörper zur Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit (early Alzheimer's disease) bei Erwachsenen mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind. Dem AWG der frühen Alzheimer-Krankheit werden sowohl Patienten mit MCI als auch Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit zugerechnet. Vor Lecanemab existierten für die Patienten in Europa keine Therapien zur kausalen Behandlung der Alzheimer-Krankheit. Mit Lecanemab steht in Europa erstmalig ein Wirkstoff zur Verfügung, der in Studien nachgewiesen kausal auf die Alzheimer-Krankheit einwirkt, indem die zugrundeliegenden pathophysiologischen und zu Neurodegeneration führenden Prozesse nachweislich relevant verlangsamt werden. Damit ist Lecanemab die erste von der EC zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie im AWG der frühen Alzheimer-Krankheit.

Die Alzheimer-Krankheit wird heute als Kontinuum verstanden, das von einer präklinischen, asymptomatischen Phase bis hin zur schweren Demenz reicht. Bei der Alzheimer-Krankheit kommt es durch charakteristische neuropathologische Prozesse zu einem stetig zunehmenden Verlust von Synapsen und Neuronen. Diese progredienten, neurodegenerativen Veränderungen führen zu einem zunehmenden und irreversiblen Verlust kognitiver Fähigkeiten. Das Kontinuum der Alzheimer-Krankheit kann zwar in unterschiedliche klinische Stadien unterteilt werden, deren Übergänge jedoch fließend und patientenindividuell sind.

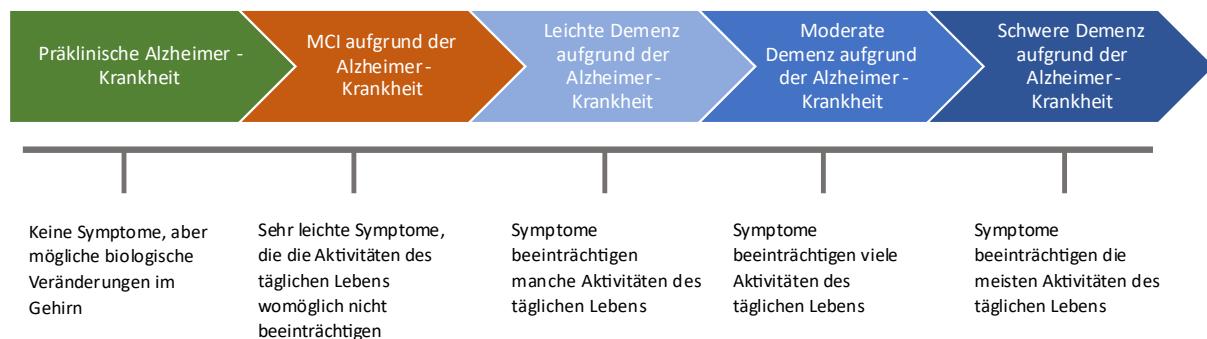


Abbildung 1-1: Einteilung der Stadien der Alzheimer-Krankheit

MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung)

Die für die Alzheimer-Krankheit charakteristischen neuropathologischen Veränderungen setzen bereits Jahrzehnte vor dem Auftreten der ersten Symptome ein. Wie in der Abbildung 1-1 dargestellt, kann in der präklinischen Phase die Alzheimer-Krankheit nur durch Biomarker nachgewiesen werden. Die anschließende Phase mit MCI stellt die früheste Phase dar, in der die klinische Manifestation der Erkrankung durch objektive Testverfahren feststellbar wird. Im weiteren Krankheitsverlauf führt die Symptomatik in Form von kognitiver Verschlechterung und Verhaltensänderungen zu einer zunehmenden Hilfsbedürftigkeit und damit zur Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die sich in eine leichte, moderate und schwere Phase einteilen lässt.

Weltweit und in Deutschland stellt die Alzheimer-Krankheit eine große Herausforderung für die Patienten, die Angehörigen, die Pflegekräfte und letztlich die Gesundheitssysteme dar, gerade angesichts der zunehmenden Lebenserwartung in vielen Ländern. In der “Global Burden of Disease”-Studie von Mokdad et al. werden für das Jahr 2016 die Alzheimer-Krankheit und andere Demenzen als vierhäufigste Ursache für vorzeitige Mortalität aufgeführt. Zudem stehen sie an sechster Stelle derjenigen Krankheiten mit der höchsten Krankheitslast. Als chronisch degenerative Erkrankung bedeutet die Alzheimer-Krankheit für die Patienten eine kontinuierliche und irreversible Abnahme kognitiver Fähigkeiten mit negativen Auswirkungen auf Erleben und Verhalten. Die späteren Phasen sind geprägt vom vollständigen Verlust jeglicher Alltagskompetenz und einer abnehmenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL). Das Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit steigt generell mit zunehmendem Lebensalter an. Dennoch ist trotz einer zunehmend alternden Bevölkerungsstruktur von einer erheblichen Unsicherheit im Hinblick auf die zu erwartende Patientenzahl auszugehen.

Die genauen Ursachen der Alzheimer-Krankheit sind noch nicht vollständig bekannt. Es wird davon ausgegangen, dass sowohl exogene als auch endogene Risikofaktoren bei der Entstehung der Krankheit eine Rolle spielen. Das Alter stellt den Hauptsrisikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit dar. Darüber hinaus wird eine Vielzahl von modifizierbaren Risikofaktoren mit dem Entstehen einer Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht, so unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

anderem ungesunde Lebensgewohnheiten, Umwelteinflüsse, Grunderkrankungen oder psychische Probleme.

Bestimmte genetische Faktoren stellen einen Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit dar. Hierbei ist das Gen für das Apolipoprotein E (ApoE), spezifisch das ApoE ε4, eines von drei möglichen Allelen des ApoE-Gens, mit der Alzheimer-Pathologie und der Alzheimer-Demenz assoziiert. ApoE ε4-Träger – insbesondere homozygote ApoE ε4-Träger – haben ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Krankheit. Die Bestimmung des ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp wird jedoch für die Diagnostik und Differenzialdiagnostik der Alzheimer-Krankheit oder für die prognostische Fragestellung bei Demenz nicht empfohlen. In Studien, die den ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp untersuchten, beträgt der Anteil der homozygoten ApoE ε4-Träger 15,98 % der untersuchten Patienten mit Alzheimer-Krankheit (Gesamtmittelwert aller Publikationen).

Generell kann zwischen einer früh (early onset Alzheimer's disease, EOAD) und einer spät im Lebensalter einsetzenden Form (late onset Alzheimer's disease, LOAD) der Alzheimer-Krankheit unterschieden werden.

Die Alzheimer-Krankheit ist mehrheitlich für die Entwicklung von MCI als auch leichter Demenz verantwortlich. MCI und leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit lassen sich insbesondere durch den Nachweis einer Aβ-, aber auch einer Tau-Pathologie von anderen Demenz-Formen unterscheiden. Während 54,8 % der 65-jährigen Patienten mit MCI eine Aβ-Pathologie im Liquor aufweisen, ist dies bei 84,1 % der 65-jährigen Patienten mit klinisch diagnostizierter Alzheimer-Demenz der Fall. Andere, nicht durch die Alzheimer-Krankheit bedingte Demenzen stellen z.B. vaskuläre Demenzen, die Lewy Körperchen-Demenz oder die frontotemporale Demenz dar.

Die neuropathologischen Veränderungen der Alzheimer-Krankheit manifestieren sich in Auffälligkeiten verschiedener Biomarker. Als wesentliche, voneinander abhängige Marker werden Amyloid-Dyshomöostase, Tau-Pathologie und Neurodegeneration angesehen. Die Amyloid-Dyshomöostase gilt dabei als zentrale Voraussetzung für die Entwicklung nachgeschalteter pathologischer Prozesse. Zunächst führt ein Ungleichgewicht zwischen Produktion und Abbau von Aβ zu einer zunehmenden Akkumulation von löslichen Aβ-Monomeren hin zu löslichen Aggregaten verschiedener Größe (z.B. Oligomere und Protomembranen). Diese bilden in der Folge größere, unlösliche Aggregate, bis hin zu Amyloid-Plaques, die sich außerhalb von Neuronen ablagern und negativ auf diese einwirken. Die Aβ-Ablagerungen stoßen weitere pathophysiologische Prozesse an oder befördern diese, wie die übermäßige Entstehung von hyperphosphorylierten Tau-Proteinen (p-Tau), Neuroinflammation, oxidativem Stress und mitochondrialer Dysfunktion, was schlussendlich den Verlust von Synapsen und Neuronen (Neurodegeneration) zur Folge hat. Symptomatisch wird die Neurodegeneration von zunehmenden kognitiven und funktionellen Defiziten sowie Verhaltensauffälligkeiten begleitet. Eine tiefergehende Darstellung dieser pathophysiologischen Prozesse findet sich in Modul 2 dieses Dossiers.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch wenn die im Verlauf zunehmenden Symptome in die genannten klinischen Stadien eingeteilt werden, muss die Alzheimer-Krankheit insgesamt als Kontinuum verstanden werden. Die pathologischen Gehirnveränderungen können bereits mehrere Jahrzehnte vor dem Auftreten erster klinischer Symptome beginnen und bleiben in der Regel lange Zeit unbemerkt. Die ersten objektiv messbaren kognitiven Leistungseinbußen definieren die Phase des MCI. Die Störungen betreffen typischerweise das Gedächtnis oder mindestens einen anderen kognitiven Funktionsbereich wie Sprache, exekutive oder visuell-räumliche Funktionen. Diese Beeinträchtigungen müssen dabei stärker sein, als von einer gesunden Alterskohorte mit dem gleichen Bildungsniveau zu erwarten wäre. Die Störungen im Stadium des MCI gehen mit nachweisbaren Veränderungen von Biomarkern einher, zeigen aber noch keine wesentlichen Auswirkungen auf die Verrichtung alltäglicher Aufgaben. Die Selbstständigkeit der betroffenen Patienten bleibt daher weitestgehend erhalten. Der Übergang von MCI zur Demenz ist fließend, worauf auch die aktuelle S3-Leitlinie „Demenzen“ der DGN sowie der DGPPN hinweist. Auch in der Stellungnahme der DGPPN und der DEGAM in Vorbereitung auf das G-BA Beratungsgespräch zu Lecanemab (siehe Abschnitt 3.1) wird noch einmal die undeutliche Abgrenzung zwischen MCI und der leichten Demenz betont. In der im Juli 2025 aktualisierten S3-Leitlinie werden die Phasen des MCI und der leichten Demenz unter dem Hinweis auf aktuelle Therapieentwicklungen ebenfalls als eine gemeinsam zu betrachtende Patientengruppe genannt, die zusammengekommen als frühe Alzheimer-Krankheit (early Alzheimer's disease) bezeichnet wird.

Durch die kontinuierliche Progression der Alzheimer-Krankheit kommt es zu weiteren irreversiblen kognitiven und funktionellen Verlusten. So ist die leichte Demenz bereits mit merklichen Beeinträchtigungen der Alltagsautonomie verbunden, die individuell unterschiedlich ausfallen können. Die moderate bzw. schwere Demenz resultiert schlussendlich in einem weitestgehenden Verlust der Alltagskompetenz, also der Fähigkeit, grundlegende Aufgaben des täglichen Lebens selbst bewältigen zu können. Neben den kognitiven Symptomen zeigen bereits in den frühen Stadien viele und im gesamten Krankheitsverlauf nahezu alle Patienten (97 %) mit Demenz vielerlei neuropsychiatrische Veränderungen, u.a. psychotische Symptome, Aggressivität und Agitation, Enthemmtheit bzw. Störungen der Impulskontrolle, dysexekutive Symptome, Hochstimmung / Euphorie, Erregbarkeit, motorische Störungen, Schlafstörungen, Appetitstörungen, abnormale Vokalisation, grüblerisches, repetitives, zwanghaftes Verhalten, Ängstlichkeit sowie bedrückte Stimmung bis hin zur klinisch manifesten Depression. Aggression bzw. Agitation und psychotische Symptome treten bei bis zu 50 % der Patienten mit Demenz auf. Sie sind der häufigste Grund für Hospitalisierung und Heimeinweisung von Patienten mit Demenz und haben gravierende Folgen für die Lebensqualität von Patienten, Angehörigen und Pflegepersonal. Im Endstadium der Krankheit werden die Patienten bettlägerig und benötigen Hilfe bei allen Aktivitäten des täglichen Lebens. Demenzen sind, wie die oftmals zugrundeliegende Alzheimer-Krankheit, bislang nicht heilbar und die Folgen der Neurodegeneration führen schließlich zum Tod.

Im Verlauf der Alzheimer-Krankheit nehmen nicht nur die persönlichen Belastungen für die Betroffenen selbst zu, sondern insbesondere auch für deren Betreuungspersonen, Familien, Pflegedienste und die Gesellschaft. Betroffene durchlaufen teils starke Wesensveränderungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und zeigen neuropsychiatrische Auffälligkeiten, während der Körper über einen langen Zeitraum hinweg sichtbar funktionsfähig bleibt. Diese Diskrepanz zwischen Wesensveränderung, die bei der Alzheimer-Krankheit in den Zustand der Hilfs- und Pflegebedürftigkeit mündet und körperlicher Funktionsfähigkeit ist besonders für Angehörige sehr belastend. Patienten werden zwar als physisch anwesend, aber zugleich als immer mehr psychisch abwesend wahrgenommen. Der sich jahrelang ankündigende, aber letztendlich unvermeidbare Tod des Patienten ist nachweislich viel schwieriger für die Angehörigen zu verarbeiten als der Verlust durch ein unerwartetes Ereignis wie z.B. einen Verkehrsunfall.

Das Risiko von Patienten mit MCI und positivem Nachweis von Alzheimer-relevanten Biomarkern (Positivität für A β -Pathologie sowie Marker für neuronale Schädigung), innerhalb von drei Jahren eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln, wird auf rund 59 % gegenüber 5 % bei Patienten mit MCI ohne diese Nachweise geschätzt. Die 5-Jahres-Progressionsrate zur Alzheimer-Demenz für diese Population liegt je nach pathologisch bestätigter A β - und / oder Tau-Pathologie bei bis zu 90 %.

Tabelle 1-9: Demenzprädiktion im MCI-Stadium anhand von Liquorbiomarkerprofilen

Amyloid-Marker	p-Tau- und / oder t-Tau-Marker	Risiko für eine Alzheimer-Demenz innerhalb von drei Jahren in %	Risiko für eine Alzheimer-Demenz innerhalb von fünf Jahren ^a in %
Nicht pathologisch	Nicht pathologisch	Ca. 5 %	Ca. 10 %
Pathologisch	Pathologisch	Ca. 60 %	Ca. 90 %
Pathologisch	Nicht pathologisch	Ca. 20 %	Ca. 45 %
Nicht pathologisch	Pathologisch	Ca. 25 %	Ca. 50 %

Die Normwerte für die Biomarker richten sich nach den lokalen Laborvorgaben.
 a: Cox-Regressionsmodell
 p-Tau: (Hyper-)Phosphorylierte Tau-Proteine; t-Tau: Gesamt-Tau

Die Mortalität in Folge einer Alzheimer-Krankheit wurde bei Patienten mit MCI nur wenig untersucht. Nach bisherigem Kenntnisstand ist aber vor allem bei MCI mit einer A β -Positivität von einem höheren Sterberisiko auszugehen als dies bei gesunden Personen der Fall ist.

Die Lebenserwartung von Patienten mit Alzheimer-Krankheit liegt signifikant unter der von gesunden Personen. Sie sinkt mit zunehmendem Schweregrad der Krankheit. Vermehrt im Krankheitsverlauf auftretende Komorbiditäten wirken sich zusätzlich negativ auf die Lebenserwartung aus. Patienten mit Alzheimer-Krankheit im Alter von 70 Jahren haben gegenüber Gleichaltrigen ohne Alzheimer-Krankheit das doppelte Risiko, vor dem 80. Lebensjahr zu versterben.

Es besteht ein großer therapeutischer Bedarf im AWG, da es vor Lecanemab in Europa keine Therapie gab, die eine kausale Behandlung der Alzheimer-Krankheit ermöglicht. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alzheimer-Krankheit führt mit Fortschreiten der Erkrankung zu weitreichender Pflegebedürftigkeit und geht mit einer reduzierten Lebenserwartung einher. Die derzeitigen Behandlungsmethoden verschaffen den Patienten lediglich vorübergehende Symptomerleichterungen der durch die Alzheimer-Krankheit bedingten kognitiven Symptome, greifen jedoch nicht in die Progression der Erkrankung ein. Die Erkrankung schreitet unter der symptomatischen Therapie unverändert fort.

Für Patienten mit MCI gibt es laut der aktuellen S3-Leitlinie „Demenzen“ keine Evidenz für eine wirksame Pharmakotherapie und dementsprechend keine zugelassene wirksame pharmakologische Therapieoption. Aus den Leitlinien lässt sich für Patienten mit MCI daher lediglich beobachtendes Abwarten als Vorgehen ableiten, bis eine symptomatische Therapie im Rahmen der leichten Alzheimer Demenz angezeigt ist. Bedingt durch den fließenden Übergang von MCI zu leichter Alzheimer-Demenz wird jedoch bereits häufig bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen eine Off-Label-Behandlung mit AChEI nach Ermessen des behandelnden Arztes eingeleitet. Eine Online-Befragung von 45 Experten aus deutschen Gedächtnisambulanzen bestätigt, dass dies eine gängige Praxis im Versorgungsalltag ist.

Zur Behandlung der leichten Alzheimer-Demenz sind die AChEI Donepezil, Rivastigmin und Galantamin als symptomatische Therapien zugelassen. Laut der aktuellen S3-Leitlinie „Demenzen“ gibt es Hinweise dafür, dass eine frühzeitige Therapie mit AChEI die Lebensqualität positiv beeinflussen kann. Allerdings können symptomatische Behandlungen den Krankheitsverlauf an sich nicht beeinflussen, denn sie wirken nicht auf die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse ein, die für Neurodegeneration und die damit assoziierten Funktionsverluste verantwortlich sind. Zudem gibt es in der Versorgungsrealität einen bedeutsamen Anteil von Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz, für die eine Therapie mit AChEI nicht angezeigt ist, bspw. aufgrund von Neben- oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Gemäß Fachinformation von Galantamin darf der AChEI bspw. nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zum Einsatz kommen, da die Galantamin-Plasmakonzentrationen hierunter erhöht sein können.

Lecanemab darf nur bei symptomatischen Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit angewendet werden, die positiv für eine A β -Pathologie sind, und damit ein erhöhtes Progressionsrisiko für eine weitere kognitive und funktionelle Verschlechterung aufweisen. Patienten, bei denen zwar auf Basis klinischer Hinweise eine Alzheimer-Diagnose im Raum steht, aber kein Nachweis einer A β -Pathologie vorliegt, sind nicht Teil der Zielpopulation. Eine weitere Einschränkung stellt der ApoE ϵ 4-Trägerstatus gemäß Genotyp dar. Homozygote ApoE ϵ 4-Träger kommen für eine Behandlung mit Lecanemab nicht in Frage. Komorbiditäten und Risikoprofile schränken den Patientenkreis weiter ein. Lecanemab zielt damit auf die klar definierte Population der Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit ab. Da die Kapazitäten für Liquor- und Amyloid-PET-Diagnostik sowie Gentests begrenzt sind, wird im gegenwärtigen Versorgungsalltag nur bei einem Teil der Patienten der Nachweis einer A β -Pathologie und des ApoE ϵ 4-Trägerstatus gemäß Genotyp erbracht und Lecanemab angewendet werden. Auch die im ersten Jahr nach Beginn einer Lecanemab-Therapie benötigten, wiederholten Magnetresonanztomographie (MRT)-Kontrolluntersuchungen, können eine Hürde für die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Versorgung darstellen. Sie werden benötigt, um den Patienten hinsichtlich einer eventueller sog. ARIA zu überwachen, die bei gegen Amyloid gerichteten Antikörpertherapien als Klasseneffekt auftreten können. Eine weitere Limitierung der Zielpopulation stellen die Anzahl und Verfügbarkeit von Therapieplätzen dar. Bislang ist nicht davon auszugehen, dass allen theoretisch für eine Behandlung mit Lecanemab in Frage kommenden Patienten auch tatsächlich ein Therapieplatz in einer spezialisierten Einrichtung wie einer Gedächtnisambulanz oder im niedergelassenen fachärztlichen Bereich (d.h. bei Nervenärzten, Neurologen und Psychiatern) angeboten werden kann. Lecanemab wird in zweiwöchentlichem Abstand intravenös verabreicht, was die derzeitigen Infusionskapazitäten in Deutschland wohl bei weitem übersteigen dürfte. Außerdem ist nur ein Teil der Patienten mit kognitiven Leistungseinbußen bereit, sich in Behandlung zu begeben, da die Krankheit mit Stigma behaftet ist und Patienten deshalb eine definitive Diagnose scheuen und sich erst spät ihrem Hausarzt anvertrauen. Im Rahmen der Zulassung wurde für die Behandlung von Lecanemab zudem ein Programm für den kontrollierten Zugang (controlled access programme, CAP) sowie eine nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie (post-authorisation safety study, nachfolgend als PASS-Register bezeichnet), die die Sicherheit von Lecanemab überwachen und bewerten soll, auferlegt. Diese Maßnahmen werden weitere Einschränkungen im Versorgungsalltag nach sich ziehen, da sie die Anzahl der behandelnden Ärzte limitieren und deren Organisationsaufwand im Rahmen der Behandlung mit Lecanemab erhöhen. Wie in diesem Abschnitt beschrieben ist also insgesamt davon auszugehen, dass die für eine Behandlung mit Lecanemab erforderlichen Ressourcen von bildgebenden Untersuchungen, notwendiger Testung auf A β -Pathologie und ApoE ϵ 4-Trägerstatus gemäß Genotyp sowie Behandlungskapazitäten derzeit nicht uneingeschränkt zur Verfügung stehen, was die Behandlung aller für Lecanemab theoretisch in Frage kommenden Patienten deutlich einschränkt.

Lecanemab stellt in Europa die erste wirksame krankheitsmodifizierende Therapie für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit dar, die an der zugrundeliegenden A β -Pathologie ansetzt. Es ist davon auszugehen, dass Lecanemab als erste krankheitsmodifizierende Therapie mit kausalem Behandlungsansatz in Europa einen wesentlichen Fortschritt darstellen und einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit bewirken wird. Ferner ist davon auszugehen, dass auch die Forschung zur Alzheimer-Krankheit von diesen Erkenntnisfortschritten profitieren wird, was weitere Innovationen und Verbesserungen für die Patienten nach sich ziehen könnte.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Lecanemab adressiert einen bisher nicht gedeckten therapeutischen Bedarf zur kausalen Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit. Trotz intensiver Forschung, insbesondere in den letzten Jahrzehnten, gab es vor Lecanemab keine andere in Europa zugelassene wirksame

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

krankheitsmodifizierende Therapie der frühen Alzheimer-Krankheit. Eine kausale Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit mit Lecanemab ist mit einer deutlich langsameren Krankheitsprogression und infolgedessen milderer Symptomausprägungen für die betroffenen Patienten mit MCI bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit verbunden.

Lecanemab wirkt auf die der Alzheimer-Krankheit zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse der Amyloid-Akkumulation und nachgeschaltete neurodegenerative Prozesse und erreicht durch diesen kausalen Behandlungsansatz eine deutliche Verlangsamung der Krankheitsprogression, die sich letztlich in einer deutlich geringer ausgeprägten Beeinträchtigung kognitiver und funktioneller Leistung niederschlägt. In der pivotalen Zulassungsstudie Clarity AD konnte gezeigt werden, dass Lecanemab die A β -Last, bestimmt anhand des Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala, bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit im Vergleich zu Placebo eindrucksvoll senken konnte. Die mit Lecanemab behandelten Patienten wiesen statistisch hoch signifikante und klinisch relevante Unterschiede in kognitiven und funktionellen Endpunkten sowie Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. Der Einsatz von Lecanemab führt damit ab Therapiebeginn zu einem kumulierenden Vorteil für den Patienten. Durch einen frühzeitigen Therapiebeginn mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie wie Lecanemab kann ein kumulierender Vorteil der Behandlung über den Zeitverlauf und somit ein größtmöglicher und längerer Erhalt der Kognition und Funktion erreicht werden, da die der Alzheimer-Krankheit zugrunde liegenden neuropathologischen Veränderungen und damit auch die Zunahme der mit diesen Veränderungen einhergehenden Beeinträchtigungen nachweislich relevant verlangsamt werden können.

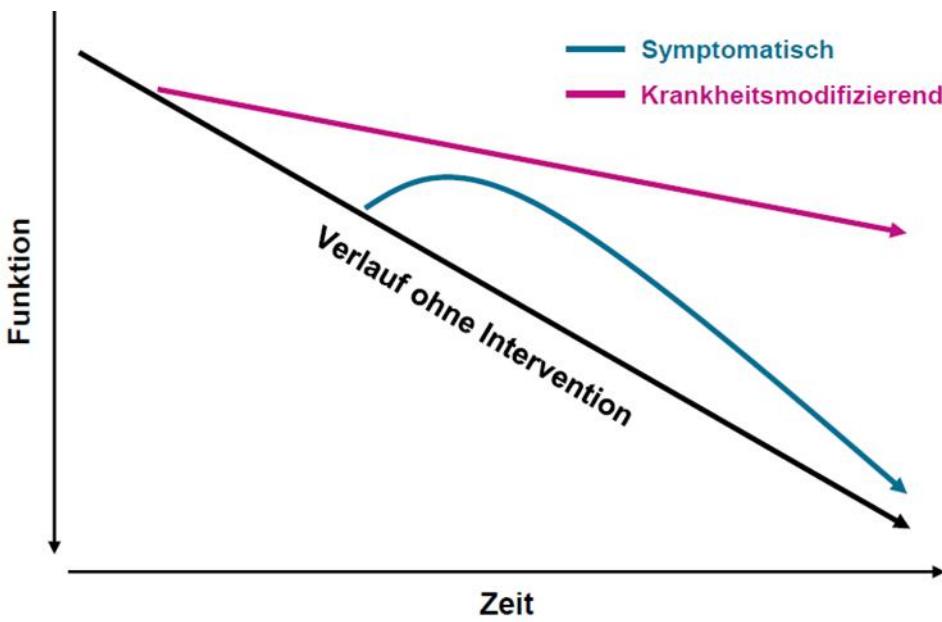


Abbildung 1-2: Schematische Darstellung der Auswirkungen verschiedener Behandlungsansätze im Vergleich zum natürlichen Voranschreiten der Erkrankung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Lecanemab als First-in-Class Arzneimittel im Sinne einer erstmals nachweislich wirksamen, krankheitsmodifizierenden Therapie wird in Europa somit ein Paradigmenwechsel in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit verwirklicht, auf den seit Jahrzehnten gewartet und hingearbeitet wurde.

Für Patienten mit MCI existiert laut S3-Leitlinie „Demenzen“ derzeit keine Evidenz für eine wirksame Pharmakotherapie und dementsprechend keine zugelassene wirksame pharmakologische Therapieoption. Obwohl diese Patienten bereits mit objektiv nachweisbaren kognitiven Beeinträchtigungen konfrontiert sind, kann diesen Patienten bislang nicht medikamentös und zulassungskonform geholfen werden. Auch aus diesem Grund findet in der Praxis oftmals eine Off-Label-Behandlung von Patienten mit MCI mittels AChEI statt. Patienten mit MCI und bestätigter A β -Pathologie besitzen zudem ein erhöhtes Risiko für eine spätere Alzheimer-Demenz Entwicklung, sodass ein frühzeitiges und wirksames therapeutisches Eingreifen notwendig erscheint. Diese therapeutische Lücke kann durch Lecanemab geschlossen werden, indem nun in Europa erstmalig eine kausale und langfristig wirksame Behandlung des MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit ermöglicht wird.

Für Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz sind derzeit nur AChEI als symptomatische Therapien zugelassen. AChEI greifen nicht in die für die Alzheimer-Krankheit spezifischen Pathomechanismen als Ursache für die Neurodegeneration ein. Somit haben AChEI auch keinen Einfluss auf den zunehmenden und irreversiblen Verlust kognitiver und funktioneller Fähigkeiten infolge der durch die fortschreitende Ansammlung von A β verursachten Schäden und ausgelösten sekundären pathophysiologischen Prozesse, sondern erreichen lediglich eine zeitlich befristete Abschwächung der aus der Alzheimer-Krankheit resultierenden Symptome.

Die durch AChEI temporär erreichten Symptomerleichterungen entwickeln sich nach deren Absetzen wieder zurück. Howard et al. beschreiben eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Unterbringung in einer Pflegeeinrichtung innerhalb des ersten Jahres nach Absetzen der Therapie mit dem AChEI Donepezil. Es besteht daher ein großer Bedarf an Therapieoptionen zur Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit, die langfristig und kausal wirken. Mit Lecanemab steht im Bereich der frühen Alzheimer-Krankheit nun in Europa erstmalig eine solche Therapieoption zur Verfügung. Die symptomatischen Therapien stellen aufgrund ihres abweichenden Wirkansatzes sowie ihres unterschiedlichen Behandlungsziels keinen Ersatz für Lecanemab im Versorgungsalltag, sondern vielmehr eine mögliche Begleittherapie zu Lecanemab dar.

Die Alzheimer-Krankheit wird heute als Kontinuum verstanden und umfasst in ihrer frühen Phase Patienten mit MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit. Das Verständnis der Erkrankung, als sich kontinuierlich entwickelnder pathologischer Prozess, bietet somit keine Rationale für eine trennscharfe Einteilung von Patienten in verschiedene Krankheitsphasen, sondern erfordert eine gesamthaft Betrachtung von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit. Wesentliches Unterscheidungsmerkmal zwischen Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit gegenüber Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit stellt die Einschränkung der Alltagskompetenz dar. Diese Einschränkung ist bei Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit zwar noch nicht ausgeprägt, aber

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dennoch bereits spürbar. Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit leiden hingegen an einem partiellen Verlust der Alltagskompetenz. Die Feststellung dieses Verlustes und damit die Zuordnung der Patienten innerhalb dieses Kontinuums zu MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ist stets fließend und patientenindividuell. Eine Therapieinitiierung, die sich allein auf die Zuordnung von Patienten zu MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit bzw. leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit begründet, ist demzufolge nicht zielführend. Auch die DGPPN und DEGAM weisen in ihrer Stellungnahme zur Vorbereitung auf das G-BA Beratungsgespräch zu Lecanemab (siehe Modul 3.1) auf die unscharfe Abgrenzung beider Syndrome hin und sehen eine gemeinsame Betrachtung dieser Patienten als gerechtfertigt an.

Durch Lecanemab kann die Alzheimer-Krankheit frühzeitig wirksam behandelt werden, was von nationalen wie internationalen Leitlinien empfohlen wird. Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn ist entscheidend für die positive Beeinflussung des weiteren Krankheitsverlaufs, um Kognition und Alltagskompetenz und damit die Unabhängigkeit und Lebensqualität der Patienten möglichst lange zu erhalten. MCI stellt die erste Phase im Alzheimer-Kontinuum dar, bei der sich objektiv erfassbare kognitive Einbußen feststellen lassen. Eine Behandlung, die in dieser frühen Phase des Alzheimer-Kontinuums ansetzt, stellt daher einen aussichtsreichen Therapiezeitpunkt dar, um den erwartbaren progressiven Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen. Aufgrund noch fehlender wirksamer krankheitsmodifizierender Therapieoptionen konnte dieses vielversprechende Zeitfenster für eine Intervention der Alzheimer-Krankheit bislang nicht genutzt werden.

Die Alzheimer-Krankheit hat nicht nur gesundheitliche, sondern auch weitreichende soziale und finanzielle Konsequenzen, die sowohl die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) als auch die gesamte Gesellschaft betreffen. Die Alzheimer-Krankheit verursacht in allen Bereichen der Gesundheitsversorgung, so etwa durch Krankenhausaufenthalte, Arzneimittel, Rehabilitation und Pflege sehr hohe Kosten. Diese direkten Kosten stellen jedoch nur einen Bruchteil der tatsächlichen Kosten dar. Die indirekten Kosten, die u.a. verringerte Arbeitszeiten und damit verbundene Lohnausfälle bzw. generelle Arbeitsunfähigkeit der Betroffenen abbilden, umfassen etwa 60 % der gesamtgesellschaftlichen Kosten der Alzheimer-Krankheit. Aufgrund der langen Krankheitsdauer und des progredienten Verlaufs der Alzheimer-Krankheit spielen bei der Betrachtung der Kosten insbesondere die pflegerischen Versorgungskosten sowie die häufig informell erbrachten Pflegeleistungen durch Angehörige eine große Rolle.

Neben der informellen Pflege, die bereits selbst eine starke Belastung für die Pflegenden darstellt, sind die Angehörigen und Familien auch direkt mit den neuropsychiatrischen Veränderungen der Patienten konfrontiert, was eine weitere Belastung darstellt. Im Laufe der Erkrankung entwickeln sich sowohl für die Patienten als auch für die Pflegenden häufig Angst- und Depressionssymptomatiken, die weitreichende Konsequenzen auf die jeweilige Lebenssituation haben. Sie sind der häufigste Grund für Hospitalisierung und Heimeinweisung von Patienten mit Alzheimer-Krankheit und haben gravierende Folgen auf die Lebensqualität von Patienten, Angehörigen und Pflegepersonal.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch den frühen Einsatz von Lecanemab können somit nicht nur die Lebensqualität und Selbstständigkeit der Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit, sondern auch der Angehörigen und Familien möglichst lange erhalten bleiben. Lecanemab zeigt eine statistisch hoch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit in kognitiven und funktionellen Endpunkten sowie Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem bisherigen Versorgungsstandard. Die durch Lecanemab nachweislich relevant verlangsamte Krankheitsprogression infolge der signifikant verringerten A β -Last kommt neben den betroffenen Patienten auch den pflegenden Angehörigen bzw. der Gesellschaft zugute, da die Patienten in symptomärmeren Phasen der Erkrankung verweilen und somit länger arbeitsfähig und selbständiger bleiben.

Aufgrund fehlender Therapieoptionen, die die frühe Alzheimer-Krankheit kausal adressieren und langfristig wirksam sind, besteht derzeit eine hohe Belastung für Patienten, Angehörige und die Gesellschaft. Folglich existiert ein erheblicher, ungedeckter medizinischer Bedarf für die Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit. Nach aufwändiger und jahrelanger Forschung ist es nun mit Lecanemab in Europa erstmals gelungen, ein Medikament zu entwickeln, das nachweislich krankheitsmodifizierend wirkt. Lecanemab als First-in-Class Arzneimittel wird in Europa erstmals den ungedeckten Bedarf für die Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit erfüllen können und eröffnet durch die in den klinischen Studien gewonnenen Erkenntnisse auch neue Möglichkeiten im Kontext der zukünftigen Forschung und Behandlung der Alzheimer-Krankheit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind	7.785–12.579
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind	Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	7.785–12.579

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind	<u>1. Jahr:</u> 30.367,17–30.740,77 <u>Folgejahre:</u> 29.751,54

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengekommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind	Krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe	Erwachsene Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit	Patienten-individuell

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Alle in diesem Abschnitt genannten Informationen entstammen, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation zu Lecanemab (LEQEMBI) mit Stand Juni 2025.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Krankheit und Möglichkeiten zur zeitnahen Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) haben. Lecanemab-Infusionen sollten von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, dass in der Überwachung auf infusionsbedingte Reaktionen sowie in deren Erkennung und Behandlung geschult ist.

Mit Lecanemab behandelte Patienten müssen die Patientenkarte erhalten und über die Risiken von Lecanemab informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

ApoE ε4-Test

Der ApoE-Genotyp muss mithilfe eines CE-gekennzeichneten in-vitro-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck bestimmt werden. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Der Test auf den ApoE ε4-Status muss vor Einleitung der Behandlung mit Lecanemab durchgeführt werden, um eine Informationsgrundlage bezüglich des Risikos für das Auftreten von ARIA zu schaffen (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1 der Fachinformation). Vor dem Test sind die Patienten gemäß nationalen oder lokalen Richtlinien angemessen zu beraten und eine entsprechende Einwilligung ist einzuholen, sofern zutreffend.

Dosierung und Behandlungsdauer

Die empfohlene Lecanemab-Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion (i. v.) einmal alle 2 Wochen.

Die Behandlung mit Lecanemab sollte abgebrochen werden, sobald bei dem Patienten eine Progression zu einer mittelschweren Alzheimer-Krankheit stattgefunden hat.

Während der Behandlung mit Lecanemab sollten etwa alle 6 Monate eine Überprüfung der kognitiven Funktion und eine Beurteilung der klinischen Symptome durchgeführt werden. Die Überprüfung der Kognition und die Progression der Symptome sollten herangezogen werden, um zu beurteilen, ob beim Patienten eine Progression zur mittelschweren Alzheimer-Demenz stattgefunden hat und/oder ob der klinische Verlauf anderweitig nahelegt, dass Lecanemab bei dem Patienten keine Wirksamkeit gezeigt hat, und so als Grundlage für die Entscheidung dienen, ob die Behandlung mit Lecanemab abgebrochen werden soll.

Überwachung auf Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)

Lecanemab kann ARIA verursachen, gekennzeichnet als ARIA mit Ödem (ARIA-E), welche sich in der MRT als Hirnödem oder Flüssigkeitsansammlungen im Bereich der Sulci darstellen, und ARIA mit Hämosiderinablagerung (ARIA-H), was Mikroblutungen und superfizielle Siderose umfasst. Zusätzlich zu ARIA sind bei mit Lecanemab behandelten Patienten intrazerebrale Blutungen mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm aufgetreten.

Vor Einleitung der Behandlung mit Lecanemab ist eine aktuelle (nicht älter als 6 Monate) Baseline-Gehirn-MRT einzuholen, um eine Beurteilung im Hinblick auf vorbestehende ARIA vorzunehmen. Ferner ist vor der 5., 7. und 14. Infusion jeweils eine MRT durchzuführen. Wenn bei einem Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten, sollte eine klinische Beurteilung, einschließlich MRT, erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Empfehlungen für Unterbrechungen der Dosisgabe oder Behandlungsabbrüche bei Patienten mit ARIA

ARIA-E

In asymptomatischen, radiologisch leichten Fällen von ARIA-E kann die Dosisgabe fortgesetzt werden. Bei symptomatisch oder radiologisch moderaten oder schweren ARIA-E ist die Dosisgabe zu unterbrechen. 2 bis 4 Monate nach der initialen Feststellung sollte eine Folge-MRT durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob eine Rückbildung stattgefunden hat. Sobald in der MRT eine Rückbildung der radiologischen Veränderungen nachweisbar ist und eventuell vorhandene Symptome abgeklungen sind, sollte die Wiederaufnahme der Dosisgabe nach klinischem Ermessen erfolgen. Siehe Abbildung 1-3 für den radiologischen Schweregrad gemäß MRT (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Entscheidung, ob die Dosisgabe bei Patienten mit wiederauftretenden ARIA-E fortgesetzt werden soll, ist nach klinischem Ermessen zu treffen. Nach dem zweiten Auftreten einer symptomatischen oder radiologisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

moderer oder schwerer ARIA-E ist die Behandlung mit Lecanemab abzubrechen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

ARIA-H

In asymptomatischen, radiologisch leichten Fällen von ARIA-H kann die Dosierung fortgesetzt werden. Bei symptomatisch leichten oder moderaten oder radiologisch moderaten ARIA-H ist die Dosierung zu unterbrechen. 2 bis 4 Monate nach der initialen Feststellung sollte eine Folge-MRT durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob eine Stabilisierung stattgefunden hat. Sobald in der MRT eine radiologische Stabilisierung zu sehen ist und eventuell vorhandene Symptome abklingen, sollte die Wiederaufnahme der Dosierung nach klinischem Ermessen erfolgen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Im Falle radiologisch oder symptomatisch schwerer ARIA-H ist die Behandlung mit Lecanemab dauerhaft abzubrechen. Siehe Abbildung 1-3 für den radiologischen Schweregrad gemäß MRT (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Intrazerebrale Blutung

Wenn eine intrazerebrale Blutung mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm auftritt, ist Lecanemab dauerhaft abzusetzen.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine Infusion versäumt wird, sollte die nächste Dosis schnellstmöglich verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Lecanemab bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Lecanemab ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt. Lecanemab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde einmal alle 2 Wochen verabreicht. Bei der ersten Infusion ist der Patient nach Abschluss der Infusion etwa 2,5 Stunden lang auf

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Lecanemab wird vor der intravenösen Infusion verdünnt. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parenterale Arzneimittel sind vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu kontrollieren. Wenn Partikel oder Verfärbungen festgestellt werden, ist das Arzneimittel zu entsorgen.

Zubereitung der Infusionslösung

Berechnen Sie die Dosis, das erforderliche Gesamtvolumen an Lecanemab-Lösung und die erforderliche Anzahl der Durchstechflaschen basierend auf dem tatsächlichen Körpergewicht des Patienten. Jede Durchstechflasche enthält eine Lecanemab-Konzentration von 100 mg/ml.

Entnehmen Sie das erforderliche Lecanemab-Volumen aus der/den Durchstechflasche(n) und geben Sie es zu 250 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung hinzu. Drehen Sie den Infusionsbeutel mit der verdünnten Lecanemab-Lösung vorsichtig um, um den Inhalt vollständig zu mischen. Nicht schütteln.

Es wurde bestätigt, dass Infusionsbeutel, die mit Polypropylen, Polyvinylchlorid, coextrudiertem Polyolefin/Polyamid oder Ethylen/Propylen-Copolymer hergestellt wurden, für die Verabreichung von Lecanemab geeignet sind.

Es wird empfohlen, das Arzneimittel nach der Verdünnung sofort zu verwenden.

Verabreichung der Infusionslösung

Lassen Sie die verdünnte Lecanemab-Lösung vor der Infusion auf Raumtemperatur aufwärmen.

Infundieren Sie das gesamte Lecanemab-Volumen intravenös über einen Zeitraum von etwa 1 Stunde über eine intravenöse Infusionsleitung, die mit einem abschließenden 0,2-µm-Inline-Filter mit geringer Proteinbindung ausgestattet ist (kompatible Filtermaterialien sind Polytetrafluorethylen, Polyethersulfon, Polycarbonat, Polyvinylidendifluorid, Polypropylen, Polyurethan und Polysulfon).

Spülen Sie die Infusionsleitung, um sicherzustellen, dass das gesamte Lecanemab-Volumen verabreicht wird. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 42 Monate.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach Zubereitung der Infusionslösung: Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Sofern durch die Verdünnungsmethode das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht ausgeschlossen wird, ist das Arzneimittel aus mikrobiologischer Sicht sofort zu verwenden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch und vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) aufbewahren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Durchstechflaschen nicht einfrieren oder schütteln. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Überdosierung

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu einer Lecanemab-Überdosierung vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten anderen Bestandteile.

Patienten mit Blutungsstörungen, die nicht adäquat kontrolliert sind.

Feststellung von intrazerebraler Blutung, mehr als 4 Mikroblutungen, superfizieller Siderose oder vasogenem Ödem oder anderen Befunden, die in der MRT vor der Behandlung auf eine zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) hindeuten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Behandlung mit Lecanemab sollte bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzien erhalten, nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Programm für den kontrollierten Zugang und Register

Zur Förderung der sicheren und wirksamen Anwendung von Lecanemab muss die Einleitung der Behandlung bei allen Patienten über ein zentrales Registrierungssystem erfolgen, das im Rahmen eines Programms für den kontrollierten Zugang implementiert wird.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Angioödem, Bronchospasmus und Anaphylaxie, sind bei mit Lecanemab behandelten Patienten aufgetreten und können schwerwiegend sein. Bei der ersten Beobachtung von Anzeichen oder Symptomen, die auf eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überempfindlichkeitsreaktion hindeuten, ist die Infusion unverzüglich abzubrechen und eine geeignete Therapie einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Amyloid-Beta-Pathologie

Vor Einleitung der Behandlung muss das Vorliegen einer Amyloid-Beta (A β)-Pathologie mittels eines geeigneten Tests bestätigt werden.

Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)

ARIA können bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit spontan auftreten. ARIA-H treten im Allgemeinen gleichzeitig mit ARIA-E auf.

ARIA treten in der Regel zu einem frühen Behandlungszeitpunkt auf und verlaufen üblicherweise asymptomatisch; dennoch können in seltenen Fällen schwerwiegende und lebensbedrohliche Ereignisse, einschließlich Krampfanfall und Status epilepticus, auftreten. Sollten ARIA auftreten, können die Symptome Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sehstörungen, Schwindelgefühl, Übelkeit und Gangstörungen umfassen. Darüber hinaus können fokale neurologische Defizite auftreten. Bei 1/3 der Patienten, bei denen unter Placebo oder Lecanemab eine ARIA auftrat, kam es zu einer erneuten ARIA. Nach einem ersten Auftreten von ARIA ist ein erneutes Auftreten bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Lecanemab sehr häufig (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Mit ARIA assoziierte Symptome klingen üblicherweise im Laufe der Zeit ab (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Das Risiko von ARIA, einschließlich symptomatischer und schwerwiegender ARIA, ist bei homozygoten ApoE ε4-Trägern höher (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Zusätzlich zu ARIA sind bei mit Lecanemab behandelten Patienten intrazerebrale Blutungen mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm aufgetreten.

Bei der Entscheidung für oder gegen die Einleitung einer Behandlung mit Lecanemab sind der Nutzen von Lecanemab für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit und das potenzielle Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit ARIA gegeneinander abzuwegen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überwachung auf ARIA

Empfohlen werden eine MRT des Gehirns zu Beginn und eine regelmäßige Überwachung mittels MRT. Während der ersten 14 Wochen der Behandlung mit Lecanemab wird erhöhte klinische Wachsamkeit im Hinblick auf ARIA empfohlen. Wenn bei einem Patienten Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), sollte eine klinische Beurteilung einschließlich einer zusätzlichen MRT-Untersuchung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Radiologische Befunde

Der radiologische Schweregrad von ARIA im Zusammenhang mit Lecanemab wurde anhand der in Abbildung 1-3 aufgeführten Kriterien klassifiziert.

ARIA-Typ	Radiologischer Schweregrad ¹		
	Leicht	Moderat	Schwer
ARIA-E	FLAIR-Hyperintensität beschränkt auf Sulcus und/oder Kortex/ subkortikale weiße Substanz an einer Stelle, < 5 cm	FLAIR-Hyperintensität 5 bis 10 cm in der größten einzelnen Abmessung, oder mehr als 1 beteiligte Stelle mit einer Größe von jeweils < 10 cm	FLAIR-Hyperintensität > 10 cm mit assoziierter gyraler Schwellung und Verstrecken der Sulci. Hierbei können eine oder werden mehrere separate/unabhängige beteiligte Lokalisationen festgestellt werden.
ARIA-H Mikroblutung	≤ 4 neu aufgetretene Mikroblutungen	5 bis 9 neu aufgetretene Mikroblutungen	10 oder mehr neu aufgetretene Mikroblutungen
ARIA-H superfizielle Siderose	1 Fokusbereich superfizieller Siderose	2 Fokusbereiche superfizieller Siderose	> 2 Bereiche superfizieller Siderose

¹ Der radiologische Schweregrad wird durch die Gesamtzahl der neuen Mikroblutungen gegenüber Baseline oder die Gesamtzahl der Bereiche superfizieller Siderose definiert.

Abbildung 1-3: ARIA-MRT-Klassifizierungskriterien

ARIA: amyloid-related imaging abnormalities; ARIA-E: ARIA mit Ödem; ARIA-H: ARIA mit Hämosiderinablagerung; FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery

Bei Patienten mit asymptomatischen radiologischen Befunden von ARIA-E wird eine erhöhte klinische Wachsamkeit im Hinblick auf ARIA-Symptome empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation für Symptome). Nach 1 oder 2 Monaten sind zusätzliche MRT-Aufnahmen anzufertigen, um zu überprüfen, ob eine Rückbildung stattgefunden hat, oder auch früher, wenn Symptome vorhanden sind.

ApoE ε4-Trägerstatus und ARIA-Risiko

Bei mit Lecanemab behandelten Patienten, die homozygote ApoE ε4-Träger sind, treten im Vergleich zu heterozygoten Trägern und Nichtträgern ARIA häufiger auf, einschließlich symptomatisch schwerwiegender und wiederkehrender ARIA (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Lecanemab ist nicht für die Anwendung bei homozygoten Patienten angezeigt (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen

Sollte in Erwägung gezogen werden, Lecanemab bei Patienten anzuwenden, die Faktoren aufweisen, welche auf ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen hindeuten, ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten, die sowohl Lecanemab als auch Antikoagulanzien erhielten, oder bei Patienten, die während der Behandlung mit Lecanemab Thrombolytika erhielten, sind intrazerebrale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Blutungen mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm, einschließlich tödlicher Verläufe, aufgetreten. Zusätzliche Vorsicht ist geboten, wenn die Verabreichung von Antikoagulanzien an einen Patienten, der bereits mit Lecanemab behandelt wird, in Erwägung gezogen wird.

Gleichzeitige Anwendung von Antithrombotika

In klinischen Prüfungen war die Anwendung von Antithrombotika (Aspirin, andere Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzien) bei Studienbeginn zulässig, wenn der Patient eine stabile Dosis erhielt. Die meisten Expositionen gegenüber antithrombotischen Medikamenten betrafen Aspirin. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern wurde kein erhöhtes Risiko für ARIA oder intrazerebrale Blutungen beobachtet.

Da bei Patienten, die sowohl Lecanemab als auch Antikoagulanzien erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), sowie bei Patienten, die während der Behandlung mit Lecanemab Thrombolytika erhielten, intrazerebrale Blutungen beobachtet wurden, ist Vorsicht geboten, wenn die Verabreichung von Antikoagulanzien oder Thrombolytika (z.B. gewebespezifischen Plasminogenaktivatoren) an einen Patienten, der bereits mit Lecanemab behandelt wird, in Erwägung gezogen wird:

- Wenn eine Antikoagulation während der Therapie mit Lecanemab begonnen werden muss (zum Beispiel bei auftretenden arteriellen Thrombosen, akuter Lungenembolie oder anderen lebensbedrohlichen Indikationen), ist die Behandlung mit Lecanemab zu unterbrechen. Die Behandlung mit Lecanemab kann wieder aufgenommen werden, wenn eine Antikoagulation nicht mehr medizinisch angezeigt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Aspirin oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern ist zulässig.
- In klinischen Prüfungen fand lediglich eine begrenzte Exposition gegenüber Thrombolytika statt, allerdings ist ein Risiko schwerer intrakranieller Blutungen aufgrund einer gleichzeitigen Anwendung plausibel. Die Anwendung von Thrombolytika ist zu vermeiden, außer bei unmittelbar lebensbedrohlichen Indikationen ohne alternative Behandlungsmöglichkeiten (z. B. Lungenembolie mit häodynamischer Instabilität), bei denen der Nutzen gegenüber den Risiken möglicherweise überwiegt.
- Da ARIA-E fokale neurologische Defizite verursachen kann, die einem ischämischen Schlaganfall ähneln können, sollten die behandelnden Ärzte prüfen, ob solche Symptome möglicherweise auf ARIA-E zurückzuführen sind, bevor sie bei einem Patienten, der mit Lecanemab behandelt wird, eine Therapie mit Thrombolytika einleiten.

Die Behandlung mit Lecanemab sollte bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzien erhalten, nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Andere Risikofaktoren für intrazerebrale Blutungen

In der Studie 301 wurden Patienten bei Befunden in der Bildgebung des zentralen Nervensystems, die auf ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen hindeuteten, von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Dazu gehörten Befunde, die auf eine CAA hindeuteten (frühere zerebrale Blutung mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm in der größten Ausdehnung, mehr als vier Mikroblutungen, superfizielle Siderose, vasogenes Ödem) oder andere Läsionen (Aneurysma, Gefäßfehlbildung), die potenziell das Risiko für intrazerebrale Blutungen erhöhen können.

Das Vorhandensein eines ApoE ε4-Allels ist mit CAA assoziiert, die wiederum mit einem erhöhten Risiko für intrazerebrale Blutungen einhergeht.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Prüfungen zu Lecanemab wurden infusionsbedingte Reaktionen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation); der Großteil der Reaktionen war leicht oder moderat und trat bei der ersten Infusion auf. Im Falle einer infusionsbedingten Reaktion kann die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion abgebrochen und eine geeignete Therapie gemäß klinischer Indikation eingeleitet werden. Eine prophylaktische Behandlung mit Antihistaminika, Paracetamol, nichtsteroidalen Antirheumatika oder Kortikosteroiden kann vor zukünftigen Infusionen in Erwägung gezogen werden.

Von klinischen Prüfungen ausgeschlossene Patienten (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken (TIA), Schlaganfällen oder Krampfanfällen innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening waren von den klinischen Prüfungen zu Lecanemab ausgeschlossen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patienten sind nicht bekannt.

Patienten mit immunologischen Erkrankungen, die nicht adäquat kontrolliert waren, oder Patienten, die eine Therapie mit Immunglobulinen, systemischen monoklonalen Antikörpern, systemischen Immunsuppressiva oder Plasmapherese benötigten, waren von den klinischen Prüfungen zu Lecanemab ausgeschlossen; daher sind die Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patienten nicht bekannt.

Bei Patienten mit autosomal-dominanter Alzheimer-Krankheit oder mit Down-Syndrom können eine CAA und ARIA-Ereignisse häufiger auftreten; diese Patienten waren von klinischen Prüfungen zu Lecanemab ausgeschlossen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lecanemab bei diesen Patienten sind nicht bekannt.

Patientenkarte und Packungsbeilage

Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Lecanemab-Therapie, MRT-Untersuchungen und Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen mit dem Patienten besprechen sowie den Patienten anweisen, in welchen Fällen er sich in ärztliche Behandlung begeben muss. Der Patient erhält die Patientenkarte und wird angewiesen, diese stets mit sich zu führen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Vor der Verabreichung muss das Arzneimittel mit Natriumchlorid (0,9 %ige Kochsalzlösung) verdünnt werden. Informationen zum Verdünnungsmittel Natriumchlorid sind dessen Produktinformation zu entnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro 1 ml Lecanemab. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Bei Patienten mit bekannten Allergien sollte dies berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Lecanemab wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten durchgeführt.

Die Elimination von Lecanemab erfolgt wahrscheinlich über die normalen Abbauwege für Immunglobuline und die Clearance sollte durch die gleichzeitige Anwendung von niedermolekularen Medikamenten nicht beeinträchtigt werden. Daher ist nicht zu erwarten, dass Lecanemab pharmakokinetische (PK) Arzneimittelwechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Wirkstoffen verursacht oder für diese anfällig ist.

Das Risiko intrazerebraler Blutungen im Zusammenhang mit der Lecanemab-Behandlung kann bei Patienten, die eine Therapie mit Antikoagulanzien oder Thrombolytika erhalten, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Einleitung der Behandlung mit Lecanemab überprüft werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach der letzten Dosis Lecanemab eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lecanemab bei Schwangeren bzw. keine tierexperimentellen Daten zur Beurteilung des Risikos von Lecanemab während der Schwangerschaft vor. Humanes IgG ist nach dem ersten Schwangerschaftstrimenon bekanntermaßen plazentagängig. Daher kann Lecanemab potenziell von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übergehen. Die Auswirkungen von Lecanemab auf den sich entwickelnden Fötus sind nicht bekannt. Lecanemab wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Vorhandensein von Lecanemab in der Muttermilch, den Auswirkungen auf gestillte Säuglinge oder den Auswirkungen der Arzneimittel auf die Milchproduktion vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Humanes IgG geht bekanntermaßen während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch über, kurz danach sinkt seine Konzentration ab. Die Auswirkungen dieser Exposition auf einen gestillten Säugling sind nicht bekannt und ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden. Daher ist die Entscheidung zu treffen, das Stillen zu unterbrechen oder Lecanemab abzusetzen, dabei sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Lecanemab-Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Lecanemab auf die menschliche Fertilität vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lecanemab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten angewiesen werden, beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, wenn bei ihnen während der Behandlung mit Lecanemab Schwindelgefühl oder Verwirrtheit auftreten.

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lecanemab unbedingt zu beachten. Die für dieses Nutzendossier relevante Fachinformation hat den Stand Juni 2025.

Zu den risikominimierenden Maßnahmen bei der Anwendung von Lecanemab zählen behördlich beauflagtes Schulungsmaterial für Ärztinnen und Ärzte sowie eine Patientenkarte für Patientinnen und Patienten. Das Schulungsmaterial soll über die Risiken einer Lecanemab Behandlung aufklären und das Bewusstsein für ARIA schärfen, um eine frühzeitige Erkennung und Behandlung zu ermöglichen. Die aktuellen vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) genehmigten Schulungsmaterialien sind u.a. auf den Seiten des PEI unter folgendem Link verfügbar: www.pei.de/schulungsmaterial.