

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lecanemab (LEQEMBI®)

Eisai GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene
Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis..... | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 6 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels | 7 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 20 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 20 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 21 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 21 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 22 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 7 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 20 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 21 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 2-1: A β -Aggregationsformen nach der Entstehung | 10 |
| Abbildung 2-2: Bindungseigenschaften verschiedener therapeutischer monoklonaler A β -Antikörper an die unterschiedlichen A β -Aggregationsformen | 15 |
| Abbildung 2-3: Zeitverlauf der zerebralen Amyloid-Last gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala <i>in vivo</i> unter Behandlung mit Lecanemab bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit in der Phase 3 Studie Clarity AD. | 17 |
| Abbildung 2-4: Das Ausmaß der Reduktion der zerebralen Amyloid-Last gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala <i>in vivo</i> ist dosisabhängig bei der Behandlung von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit durch Lecanemab in der Phase 2 Studie 201 | 18 |
| Abbildung 2-5: Zeitverlauf der p-Tau181-Plasmaspiegel <i>in vivo</i> unter der Behandlung von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit durch Lecanemab in der Phase-3-Studie Clarity AD | 18 |
| Abbildung 2-6: Zeitverlauf der p-Tau181-Liquor-Spiegel <i>in vivo</i> unter der Behandlung von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit durch Lecanemab in der Phase 3-Studie Clarity AD | 19 |
| Abbildung 2-7: Anstieg t-Tau im Liquor in der Placebo-Gruppe und Abnahme in der Lecanemab-Gruppe..... | 19 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ABCB1 | ATP-binding cassette subfamily B member 1 |
| ApoE | Apolipoprotein E |
| ApoE ε4 | Apolipoprotein E ε4 |
| APP | Amyloid Precursor Protein (Amyloid-Vorläuferprotein) |
| ARIA-E | Amyloid-related imaging abnormalities – edema / effusion (Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung) |
| Aβ | Amyloid-Beta |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BACE1 | β-Site-Amyloid-Precursor-Protein-spaltendes Enzym |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| Ca ²⁺ | Calcium |
| CAA | Cerebral amyloid angiopathy (Zerebrale Amyloid-Angiopathie) |
| CAS | Kontaktaktivierungssystem |
| CSF | Cerebrospinal fluid (Liquor) |
| d.h. | das heißt |
| EU | Europäische Union |
| FXII | Faktor XII |
| ICD | International Classification of Diseases |
| IgG | Immunglobulin-G |
| IL | Interleukin |
| kDA | Kilodalton |
| kg | Kilogramm |
| KKS | Kallikrein-Kinin-System |
| Lec | Lecanemab |
| LOAD | Late onset Alzheimer's disease (spät im Lebensalter einsetzende Form der Alzheimer-Krankheit) |
| LRP-1 | Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1 |
| mAB | Monoclonal Antibody (monoklonaler Antikörper) |
| mAK | Monoklonaler Antikörper |
| MCI | Mild Cognitive Impairment (leichte kognitive Störung) |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| mg | Milligramm |
| ml | Milliliter |
| mm ³ | Kubikmillimeter |
| MMST | Mini-Mental-Status-Test |
| mo | month (Monat) |
| NIA-AA | National Institute on Aging and Alzheimer's Association |
| No | number (Anzahl) |
| PET | Positronen-Emissions-Tomografie |
| PGP | Transporter P-Glykoprotein |
| pg | Pikogramm |
| p-Tau | Hyperphosphoryliertes Tau-Protein |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RAGE | Receptor for advanced glycation endproducts |
| SE | Standard Error (Standardfehler) |
| sog. | sogenannt |
| SPR | surface plasmon resonance (Oberflächenplasmonenresonanz) |
| TNF α | Tumornekrosefaktor-alpha |
| t-Tau | Gesamt-Tau |
| u.a. | unter anderem |
| v.a. | vor allem |
| vMRI | Volumetric Magnetic Resonance Imaging |
| vs. | versus |
| z.B. | zum Beispiel |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|------------------|
| Wirkstoff: | Lecanemab |
| Handelsname: | LEQEMBI® |
| ATC-Code: | N06DX04 |
| ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code | |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---|------------------|------------|---|
| 19216398 | EU/1/24/1891/001 | 200 mg | 2 ml Konzentrat in einer 6-ml-Durchstechflasche |
| 19216406 | EU/1/24/1891/002 | 500 mg | 5 ml Konzentrat in einer 6-ml-Durchstechflasche |
| EU: Europäische Union; mg: Milligramm; ml: Milliliter | | | |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Lecanemab (Handelsname LEQEMBI®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Alzheimer-Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind (Eisai GmbH 2025). Zusammengenommen wird beides auch als „frühe Alzheimer-Krankheit“ (early Alzheimer’s disease) bezeichnet. Lecanemab ist ein rekombinanter humanisierter Immunglobulin-G (IgG)1-Antikörper, der sich gegen Amyloid-Beta Proteine (A β) richtet und dabei mit – im Vergleich zu Monomeren und unlöslichen Fibrillen – hoher Selektivität an lösliche A β -Aggregate (Oligomere und Protofibrillen) bindet (Söderberg 2022; Tucker 2015). Jedoch bindet Lecanemab ebenso an die größeren, unlöslichen Aggregate (Fibrillen, Amyloid-Plaques) und entfernt diese (Molinuevo 2018; Swanson 2021). Damit bewirkt Lecanemab zum einen eine rasche Auflösung der für die Alzheimer-Krankheit charakteristischen Plaques und zum anderen werden auch die hochgradig toxischen Protofibrillen entfernt, die an der Bildung von neuen Plaques beteiligt sind und auch für sich allein die für die Alzheimer-Krankheit typischen neuronalen Schädigungen verursachen. Mit der Bindung von löslichen und unlöslichen Aggregaten von A β weist Lecanemab eine einzigartige duale Wirkung auf und greift an mehreren Stellen der A β -Aggregation ein. Durch diese duale Wirkung bietet Lecanemab den Patienten die Chance auf eine anhaltende Reduktion der A β -Belastung durch die Alzheimer-Krankheit.

Die Alzheimer-Krankheit (ICD-11-Code 8A20 Alzheimer disease) gehört zu den bislang unheilbaren neurodegenerativen Erkrankungen, die letztlich zum Tode führt (AA 2021; Akushevich 2021; Bleß 2021; ICD-11 2025; Niu 2017).

In ihrer klinischen Ausprägung betrifft die Alzheimer-Krankheit in der Regel Patienten höheren Lebensalters. In den meisten Fällen werden Symptome ab einem Alter von 65 Jahren bemerkbar, wobei in selteneren Fällen auch ein Beginn der Symptome ab 40 Jahren beobachtet wird. Die pathophysiologischen Veränderungen beginnen jedoch zumeist bereits Dekaden zuvor, bis dann erste Symptome auftreten (Bleß 2021). Die große Mehrzahl der Alzheimer-

Patienten ist durch die spät im Lebensalter einsetzende Form betroffen, die oft mit dem Attribut „sporadisch“ bezeichnet wird, die (sporadic) late onset Alzheimer's disease (LOAD). In ihrer Genese ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen (Hampel 2021). Genetische Risikofaktoren spielen hier eine geringe bis moderate Rolle (Rojas 2021), wobei der $\epsilon 4$ -Allel-Polymorphismus im Apolipoprotein E (ApoE)-Gen dabei als wichtigster genetischer Risikofaktor für LOAD identifiziert wurde (Fortea 2024; Yu 2014).

Progredient und irreversibel mündet die Alzheimer-Krankheit in eine demenzielle Symptomatik. Diese ist das klinische Hauptmerkmal der Alzheimer-Krankheit und für die symptomatischen Stadien der Krankheit charakteristisch. Bei der Demenz handelt es sich um einen klinischen Syndromkomplex, der durch eine fortschreitende Verschlechterung in zwei oder mehreren kognitiven Funktionsbereichen gekennzeichnet ist, darunter Gedächtnis, Sprache, exekutive und visuell-räumliche Funktionen, Persönlichkeit und Verhalten. Dies führt immer mehr zum Verlust der Fähigkeit, grundlegende Aufgaben des täglichen Lebens bewältigen zu können (McKhann 2011). Mit dem Fortschreiten der Krankheit verlieren die Patienten ihre Selbstständigkeit (Autonomieverlust) und werden letztendlich bettlägerig. Die Schweregrad-Einteilung der Demenz kann nach der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie orientierend mit Hilfe eines geeigneten Kurztests wie dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) erfolgen (DGN 2025). Obschon Demenzen verschiedene Ursachen haben können (z. B. vaskuläre, Lewy-Körperchen- oder frontotemporale Demenz), ist die Mehrheit sämtlicher Demenzdiagnosen auf die neurodegenerativen Prozesse der Alzheimer-Krankheit zurückzuführen (Bleß 2021; Knopman 2014).

Der leichten Alzheimer-Demenz geht das Stadium des MCI voraus. Bei MCI-Patienten liegen erste objektiv messbare, kognitive Leistungseinbußen, jedoch noch keine Kriterien einer Demenz vor. Der Übergang von MCI zur leichten Alzheimer-Demenz ist allerdings fließend. Die pivotale Studie Clarity AD des zu bewertenden Arzneimittels Lecanemab legte die folgenden klinischen National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA)-Kernkriterien für MCI zugrunde (Albert 2011; Eisai Inc. 2023; van Dyck 2023): Über Testverfahren können objektivierbare Leistungseinschränkungen in einem oder mehreren kognitiven Funktionsbereich(en), typischerweise das Gedächtnis beinhaltend, bei Sorge bezüglich einer Veränderung in kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zum vorherigen Zustand seitens des Patienten, der Angehörigen oder des Behandelnden nachgewiesen werden. Alltagsaktivitäten können jedoch (noch) unabhängig durchgeführt werden, demnach erfüllt der Patient (noch) nicht die Kriterien für eine Demenz.

Pathophysiologischer Hintergrund:

Amyloid-Dyshomöostase, Tau-Pathologie und chronische Neuroinflammation

Die Alzheimer-Krankheit wird als Kontinuum verstanden. Sie ist durch pathophysiologische Veränderungen charakterisiert, die als Biomarker der Erkrankung mittlerweile gut verstanden werden. Es kommt zunächst zu einem Ungleichgewicht (Dyshomöostase) zwischen Produktion vs. Abbau des potenziell neurotoxischen Neuropeptids A β mit zunehmender Akkumulation von löslichen A β -Monomeren hin zu löslichen Aggregaten verschiedener Größe (Oligomere und

Protofibrillen) und schließlich zur Bildung von größeren, unlöslichen Amyloid-Plaques. Diese lagern sich außerhalb der Neurone an. Innerhalb der Neurone kommt es, bedingt durch eine Störung der Tau-Kinase-Phosphatase-Aktivität, zu einer Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen (p-Tau), die sich als Tau-Fibrillen intrazellulär ablagern (Martin 2013). Diese Veränderungen stehen im Zusammenhang mit weiteren pathophysiologischen Prozessen wie chronischer Neuroinflammation, oxidativem Stress und mitochondrialer Dysfunktion. Folgen sind Hypometabolismus, neuronale Dysfunktion und Untergang von Synapsen sowie Axonen und schließlich der Zelltod von Neuronen (Neurodegeneration, Hirnatrophie). Auf der Ebene des Verhaltens und Erlebens treten zunehmende Defizite und Veränderungen auf, die mit progredienten, demenziellen Symptomen einhergehen. Am Ende des Alzheimer-Kontinuums werden die Patienten bettlägerig und schließlich führt die Krankheit zum Tode, häufig in Folge einer mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehenden erhöhten Morbidität. Dabei sind bronchopulmonale Infektionen die häufigste Todesursache (Bleß 2021).

Amyloid-Kaskade

Das Amyloid-Vorläuferprotein (Amyloid precursor protein, APP) ist ein singlepass-Transmembran-Glykoprotein vom Typ 1, d.h. der N-Terminus liegt extrazellulär. APP wird von Neuronen im Gehirn, insbesondere an den Synapsen, sowie von Gefäß- und Blutzellen und in geringerem Maße von Astrozyten produziert (Hampel 2021).

Das potenziell neurotoxische Neuropeptid A β ist ein 4 Kilodalton (kDa) Fragment des APP. Auch bei kognitiv gesunden Personen wird A β ständig aus APP durch zwei enzymatische proteolytische Spaltungen produziert. Die erste Spaltung von APP findet dabei an seiner Ektodomäne – also dem Abschnitt, der in den Extrazellulärraum ragt – durch die β -Sekretase statt (β -Site-Amyloid-Precursor-Protein-spaltendes Enzym 1, BACE1). Die nachfolgende zweite Spaltung geschieht an der intra-membranösen Domäne von APP durch den Proteasenkomples γ -Sekretase (Hampel 2021). Dabei entsteht ein Spektrum von A β -Iso-Neuropeptiden mit verschiedenen Längen zwischen 30 – 51 Aminosäuren. Die häufigsten Isoformen sind dabei A β_{40} and A β_{42} (Olsson 2014).

Nach seiner Entstehung bilden sich aus dem Neuropeptid A β verschiedene Aggregationsformen, siehe Abbildung 2-1. Zunächst liegt A β als lösliches Monomer vor. Diese Monomere können sich zunehmend zusammenlagern, d.h. aggregieren. Als weitere lösliche A β -Aggregationsformen entstehen Oligomere, daraus entwickeln sich Protofibrillen, die ebenso noch löslich sind. In einem letzten Schritt bilden sich aus Protofibrillen unlösliche A β -Fibrillen, die sich in extrazellulären Plaques ansammeln (Chen 2017). Diese unlöslichen A β -Plaques werden als das typische neurohistopathologische Merkmal der Alzheimer-Krankheit angesehen (Hampel 2021). A β zirkuliert im Blutplasma, im Liquor und in der interstitiellen Flüssigkeit des Gehirns hauptsächlich als lösliche A β_{40} -Isoform (Ghisso 2002). Amyloid-Plaques enthalten sowohl A β_{40} als auch A β_{42} (Masters 1985), wobei A β_{42} der Hauptbestandteil ist (Gravina 1995), während vaskuläre Amyloid-Ablagerungen überwiegend aus A β_{40} bestehen. Es gibt Hinweise darauf, dass A β_{42} neurotoxischer ist als A β_{40} (Yang 2020). A β_{40} akkumuliert vaskulär zunächst in der Tunica media und Adventitia der kleinen Gehirnarterien, -arteriolen und -venolen. Später infiltriert A β_{40} alle Schichten des Gefäßes und

ersetzt glatte Muskelzellen in der Tunica media (Singh 2022; Vinters 1987). Auf diese Weise kommt es zur zerebralen Amyloidangiopathie (Cerebral amyloid angiopathy, CAA, Singh 2022). Die Ablagerungen von A β in den Wänden der Blutgefäße im Gehirn kann zur Einengung des Lumens und zur Bildung von Mikroaneurysmen führen. Wenn es zu deren Ruptur kommt, sind intrazerebrale Blutungen die Folge. Radiologisch fallen Blutungen an der Rinden-Mark-Grenze oder Mikroblutungen auf (Haacke 2007). CAA als Teilpathologie der Alzheimer-Krankheit (Kurz 2022) trägt entscheidend zur erhöhten Prävalenz hämorrhagischer Hirn-Läsionen bei Alzheimer-Patienten bei (Reuck 2011; Reuck 2012).

Als Liquor-Biomarker wurde das A $\beta_{42/40}$ -Verhältnis intensiv untersucht und in die Diagnosefindung der Alzheimer-Krankheit integriert (Amft 2022; Sacchi 2022; Xu 2022).

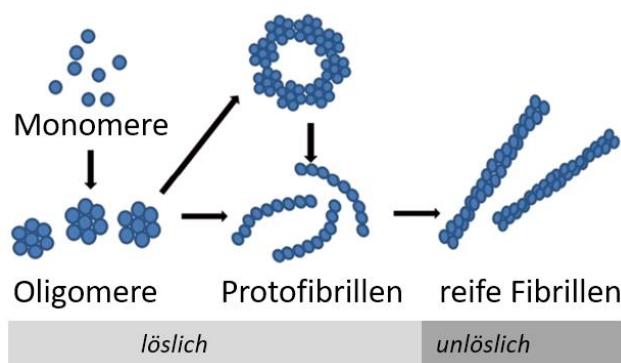


Abbildung 2-1: A β -Aggregationsformen nach der Entstehung

Quelle: Modifiziert und übersetzt nach (Chen 2017)

Mechanismen der A β -Clearance

A β wird auch bei kognitiv gesunden Personen ständig produziert. Ebenso wird A β jedoch auch ständig wieder beseitigt (sog. Clearance). Bei gesunden Menschen findet sich ein homöostatisches Gleichgewicht zwischen A β -Produktion vs. A β -Clearance.

Am wesentlichsten für die Aufrechterhaltung der physiologischen A β -Homöostase ist die A β -Clearance über die Blut-Hirn-Schranke. Diese besteht aus Endothelzellen, die eine selektiv permeable Barriere bilden, die das zentrale Nervensystem (ZNS) u.a. gegenüber toxischen Metaboliten im systemischen Kreislauf schützt und so das streng regulierte interne Milieu des Gehirns aufrechterhält.

Bei der Clearance über die Blut-Hirn-Schranke wird einerseits lösliches A β durch Endothelzellen des Gehirns hindurch in den systemischen Blutkreislauf abtransportiert (A β -Efflux). Dies geschieht hauptsächlich über das Transporter P-Glykoprotein (PGP, kodiert durch das ABCB1-Gen) (Sweeney 2018), und das low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1) (Yamada 2008). LRP-1 kann direkt A β binden oder auch mittels Liganden wie ApoE (Elali 2013; Yamada 2008). Andererseits wird jedoch auch freies A β aus dem Blutkreislauf über RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) in das Interstitium des Hirngewebes hineintransportiert (A β -Influx) (Sweeney 2018). Vorläufige Ergebnisse weisen darauf hin, dass

bei der Alzheimer-Krankheit die Expression der A β -Efflux-Transporter LRP1 und PGP verringert ist, während die Expression des A β -Influx-Transporters RAGE hochreguliert ist (Sweeney 2018; Zlokovic 2008). Für die mit Abstand häufigste, die sog. sporadische Form der Alzheimer-Krankheit mit ihrem typisch späten Beginn im Lebensalter, ist als bislang stärkster genetischer Risikofaktor das Apolipoprotein ϵ 4-Allel (ApoE ϵ 4) bekannt. Es wird angenommen, dass dessen Polymorphismus das Alzheimer-Risiko dadurch erhöht, dass er die A β -Clearance ungünstig beeinflusst (Corder 1993; Farrer 1997; Leoni 2011; Yu 2014). Außerdem befördert er die A β -Bildung, A β -Aggregation und A β -Akkumulation sowie die Tau-Pathologie über vielfältige Mechanismen (Hampel 2021; Leoni 2011).

A β -Clearance geschieht außerdem über den Massenfluss der interstitiellen Flüssigkeit des Gehirns und die Absorption über den Liquor (Hampel 2021). Für ersteren Mechanismus ist der perivaskuläre Drainageweg zentral (Weller 2008). Ein Ausfall der perivaskulären Drainage von A β hat zwei nachteilige nachgelagerte Konsequenzen: (a) eine erhöhte A β -Ablagerung in den Arterienwänden (Cerebral amyloid angiopathy, CAA), die über Bildung und Rupturen von Mikroaneurysmen zu Mikroblutungen führen kann (Hampel 2021). Die zweite nachgelagerte Konsequenz einer Störung der perivaskulären Drainage von A β sind (b) höhere A β -Konzentrationen, was vermehrte direkte neurotoxische A β -Wirkungen auf die neuronalen Strukturen zur Folge hat. Die Beeinträchtigung bzw. das Versagen des Abtransportes von löslichen Metaboliten, unter die auch A β fällt, führt u.a. letztlich zu synaptischem Verfall über die Veränderung vieler homöostatischer Gleichgewichte (Hampel 2021). Die A β -Clearance durch Absorption über den Liquor erfolgt sowohl über den Blutkreislauf als auch über das Lymphsystem. Die Mechanismen der Clearance verschlechtern sich mit dem natürlichen Prozess des Alterns (Tarasoff-Conway 2015).

Konsequenzen der A β -Dyshomöostase

Die pathologische Verschiebung des homöostatischen Gleichgewichts zwischen A β -Produktion vs. A β -Clearance (Dyshomöostase) aufgrund einer Vielzahl von Mechanismen führt über die Zeit zur A β -Akkumulation im Gehirn. Diese führt letztlich zur Neurodegeneration und damit zur Hirnatrophie. Untersuchungen zeigen, dass die unlöslichen A β -Fibrillen bzw. A β -Plaques sowie die löslichen A β -Monomere weit weniger maßgeblich für die zytotoxische Pathogenese der Alzheimer-Krankheit sein könnten als die löslichen A β -Oligomere sowie die löslichen A β -Protofibrillen, die mit einem höheren Grad an Neurotoxizität einhergehen (Kayed 2003; Lord 2009; Molinuevo 2018; Ono 2020; Paranjape 2012; Zhao 2012).

Es ist von einer Vielzahl von Mechanismen auszugehen, die die schädigende Wirkung von A β vermitteln. Beispielsweise wird angenommen, dass A β -Oligomere und A β -Protofibrillen die Zellmembran der Neurone physikalisch penetrieren können. Hierdurch werden langlebige A β -Ionenkanäle gebildet. Insbesondere der unkontrollierte Calcium (Ca²⁺)-Einstrom über diese A β -Ionenkanäle löst schließlich die Apoptose der betroffenen Neurone aus, es kommt zur Neurodegeneration und damit zur Hirnatrophie (Abramov 2004; Arispe 1993; Flagmeier 2017; Jang 2010; Kagan 2002). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass A β -Oligomere die Aktivität von Kalziumkanälen heraufsetzen und durch erhöhte Transmitterfreisetzung zu Exzitotoxizität

(Tod einer Nervenzelle durch andauernde Reizüberflutung) führen, ein Effekt, der für A β -Monomere nicht beobachtet wurde (Mezler 2012). A β -Protofibrillen hemmen die durch Langzeitpotenzierung vermittelte synaptische Plastizität in Experimenten am Maus-Hippocampus. Dies beeinträchtigt wesentliche kognitive und behaviorale Funktionen wie die räumlich-zeitliche Mustertrennung und Lernprozesse (O'Nuallain 2010). A β -Protofibrillen akkumulieren des Weiteren in Gliazellen und sind mit Entzündungsreaktionen assoziiert (Lasagna-Reeves 2011).

Tau-Pathologie

Neben der A β -Dyshomöostase spielt die Tau-Pathologie eine wesentliche Rolle bei den neurodegenerativen Veränderungen der Alzheimer-Krankheit. Die aktuell meistakzeptierte Modellvorstellung nimmt an, dass die A β -Pathophysiologie als Auslöser bzw. synergistischer Förderer der Tau-Pathologie vorangeht (Busche 2020; Haacke 2007; Hampel 2004; Hanseeuw 2019; Jack 2019).

Die physiologische Aufgabe von Tau-Proteinen besteht in ihrer Bindung an Tubuline, womit sie deren Polymerisation und Stabilisierung zu Mikrotubuli fördern. Mikrotubuli sind hauptsächlich am Aufbau und der Aufrechterhaltung des Zytoskeletts beteiligt, das allgemein für die mechanische Stabilisierung von eukaryotischen Zellen verantwortlich ist. Phosphoryliertes Tau-Protein wird als p-Tau, während alle Tau-Formen zusammen als t-Tau (Gesamt-Tau) bezeichnet werden. Bei der Alzheimer-Krankheit kommt es zur pathologischen Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen. Auf Ebene von Biomarkern eignet sich daher p-Tau zur Differenzierung der Alzheimer-Krankheit gegenüber anderen Demenzformen (Hampel 2004; Janelidze 2020). Die Ursachen für die pathologische Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen sind nicht umfassend bekannt, es wird u.a. ein Ungleichgewicht zwischen den Aktivitäten von Tau-Kinasen und Tau-Phosphatasen angenommen. Die toxischen hyperphosphorylierten Tau-Proteine können wesentlich schlechter an Mikrotubuli binden, wodurch das Zytoskelett zunehmend destabilisiert wird. Zunächst wird das toxische Tau bekämpft, indem die betroffenen Neuronen sowohl kontinuierlich neues normales Tau synthetisieren als auch das abnorm hyperphosphorylierte Tau in inerte Polymere ablagern, d. h. in neurofibrilläre Knäuel aus gepaarten Helixfilamenten, verdrehten Bändern und geraden Filamenten. Langsam, progressiv und über Jahre hinweg kommt es zu einer retrograden Degeneration der betroffenen Neurone. Dies führt letztlich zur Unterbrechung bzw. zum Untergang von Synapsen, zur Zerstörung von Axonen und schließlich zum Zelltod der betroffenen Neuronen (Neurodegeneration, Hirnatrophie). Diese Vorgänge werden zusammenfassend als Tau-Pathologie bezeichnet (Iqbal 2005).

Chronische Neuroinflammation

Die Folge der A β - und Tau-Pathologie ist eine chronische Neuroinflammation. Diese spielt eine zusätzliche wesentliche Rolle bei den neurodegenerativen Veränderungen der Alzheimer-Krankheit. Generell ist Entzündung bei vielen Krankheiten eine Folge von Gewebszerstörung. Bei der Alzheimer-Krankheit wird angenommen, dass A β Mikroglia aktiviert. Im gesunden Gehirn ist die Aufgabe der Mikroglia als ortsansässige Immunzellen, Abfallstoffe und Zellreste durch Phagozytose/Pinozytose zu entsorgen, u.a. unter Verwendung reaktiver

Sauerstoffspezies. Wird die Mikroglia aktiviert, werden proinflammatorische Zytokine wie u.a. die Interleukine (IL) 6 und 1 β (IL-6, IL-1 β) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α) ausgeschüttet, so dass wiederum weitere lokale Mikroglia rekrutiert werden (Wang 2015). Eine akute Mikroglia-Aktivierung z.B. im Rahmen einer Verletzung ist eine sinnvolle physiologische Reaktion. Außerdem trägt die Mikroglia im gesunden Gehirn wesentlich zur A β -Clearance bei. Kommt es jedoch zur pathologisch-chronischen Neuroinflammation, resultiert die chronische Aktivierung von Mikroglia in einer verminderten Effizienz bei der A β -Clearance (Kinney 2018). Die ständige Ausschüttung von u.a. IL-6, IL-1 β , TNF α und reaktiven Sauerstoffspezies (oxidativer Stress) stört zunächst das gesunde Funktionieren von Synapsen (Agostinho 2010). Später kommt es zum Untergang der betroffenen Neuronen und damit zur Neurodegeneration und Hirnatrophie (Lull 2010; Wang 2015). Die chronische Ausschüttung von u.a. IL-6, IL-1 β und TNF α durch die chronische Neuroinflammation verursacht überdies eine verstärkte Produktion von A β -Oligomeren sowie eine verstärkte Tau-Hyperphosphorylierung. Dies führt zu weiterer Mikroglia-Aktivierung. In einer funktionellen Feed-Forward-Schleife, einem circulus vitiosus, wird so die A β -Produktion erhöht und gleichzeitig die A β -Clearance verringert. In der Folge kommt es immer mehr zur A β -Dyshomöostase mit Akkumulation von A β , das sich letztlich als A β -Plaques ablagert (Leng 2021; Meraz-Ríos 2013; Tuppo 2005).

Zusammenfassung Pathomechanismen der Alzheimer-Krankheit

Als wichtigster pathophysiologischer Marker der Alzheimer-Krankheit gilt ein pathologisch veränderter Amyloid- und Tau-Stoffwechsel und die daraus resultierende Neurodegeneration. Dabei ist das Amyloid-Kaskaden-Modell als Erklärung für die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit zentral. Durch die Akkumulation von A β werden nachstehende Prozesse wie Tau-Hyperphosphorylierung und Neuroinflammation ausgelöst, die zu Neurodegeneration und Hirnatrophie führen. Damit sind kognitive sowie funktionelle Defizite assoziiert, die sich schließlich im Vollbild einer Demenz manifestieren.

Wirkmechanismus von Lecanemab

Lecanemab gehört zu der Substanzklasse der therapeutischen monoklonalen A β -Antikörper (mAK). Das Ziel dieser Therapien ist es, neurotoxisches A β durch Antigen-Antikörper-Bindung zu neutralisieren und akkumuliertes A β abzubauen. Dadurch soll die Störung und der Untergang von Synapsen bzw. ganzen Neuronen (Neurodegeneration) und damit das Voranschreiten der Hirnatrophie und assoziierter kognitiver und funktioneller Defizite, die mit der Alzheimer-Krankheit einhergehen, verlangsamt beziehungsweise verhindert werden.

In der Substanzklasse der therapeutischen monoklonalen A β -Antikörper stehen verschiedene Vertreter mit unterschiedlichen Bindungsprofilen im Fokus: u.a. Aducanumab (BIIB037), Gantenerumab (RO4909832) und Lecanemab (BAN2401) (Plotkin 2020; Villain 2022).

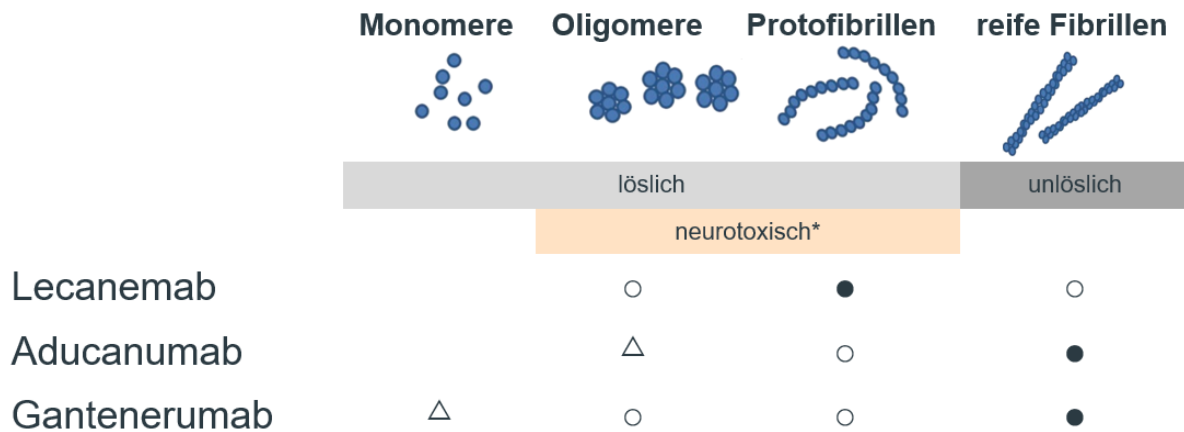
Lecanemab ist die humanisierte IgG1-Version des monoklonalen Maus-Antikörpers mAb158. Im Vergleich zu anderen therapeutischen A β -Antikörpern zeichnet sich Lecanemab dadurch aus, dass es an lösliche A β -Aggregate (Oligomere und Protofibrillen) mit hoher Selektivität gegenüber Monomeren und unlöslichen Fibrillen bindet (Söderberg 2022). Aducanumab ist ein

vollständig humaner monoklonaler IgG1-Antikörper gerichtet gegen ein Konformationsepitop auf A β . Es hat sich gezeigt, dass Aducanumab mit hoher Selektivität und subnanomolarer Affinität an fibrilläres A β und an lösliche A β -Oligomere bindet, nicht aber an A β -Monomere (Sevigny 2016). Gantenerumab ist ein vollständig humaner IgG1-Antikörper, der mit subnanomolarer Affinität an ein Konformationsepitop auf A β -Fibrillen bindet (Panza 2016). Die unterschiedlichen Bindungseigenschaften der A β -Antikörper sind in Abbildung 2-2 dargestellt.

Lecanemab zeigt im direkten Vergleich zu Aducanumab und Gantenerumab bei in vitro-Bindungstests die ausgeprägteste Selektivität und Bindungsstärke für lösliche A β -Protofibrillen gegenüber monomeren und fibrillären Formen von A β . So konnte für Lecanemab in Oberflächenplasmonenresonanz-Analysen (surface plasmon resonance, SPR) eine hohe Selektivität für Protofibrillen gegenüber Monomeren mit einer ~2300- und ~14.300-fach stärkeren Bindung an Protofibrillen (klein bzw. groß) nachgewiesen werden. Bei Gantenerumab wurde demgegenüber eine ~200- und ~500-fache Selektivität für kleine und große Protofibrillen gegenüber Monomeren beobachtet. Lecanemab bindet ca. zehnfach stärker an Protofibrillen als an Fibrillen. Dennoch ist die Bindung von Lecanemab an unlösliche A β -Fibrillen stark genug, um eine Beseitigung von A β -Plaques vermitteln zu können. In *in vitro* Studien waren eine etwa 50- bis 100-fach höhere Konzentration von Aducanumab und eine zehnfach höhere Konzentration von Gantenerumab erforderlich, um die gleiche Protofibrillen-Depletionseffizienz wie mit Lecanemab zu erreichen (Söderberg 2022).

Im Vergleich zu löslichen A β -Monomeren sowie zu unlöslichen, Plaques bildenden A β -Fibrillen, haben sich die löslichen A β -Oligomere und -Protofibrillen als besonders neurotoxisch erwiesen (Kayed 2003; Lord 2009; Molinuevo 2018; Ono 2020; Paranjape 2012; Zhao 2012). Die bevorzugte und starke Bindung von Lecanemab an A β -Protofibrillen bietet, zusammen mit der raschen Auflösung von A β -Plaques, somit eine mögliche Erklärung für den beobachteten Unterschied in der klinischen Wirksamkeit und der geringeren Häufigkeit von Amyloidbedingten Anomalie Oedem / Effusion bei der Bildgebung (Amyloid-related imaging abnormalities – edema / effusion, ARIA-E) im Vergleich zu Aducanumab und Gantenerumab (Söderberg 2022; Tucker 2015).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete



| | Lecanemab | Aducanumab | Gantenerumab |
|---------------|--|---|---|
| Antikörpertyp | humanisierter IgG1 mAK | humaner IgG1 mAK | humaner IgG1 mAK |
| Drug targets | bevorzugte Bindung an lösliche Aβ-Protofibrillen, aber auch an lösliche Oligomere und unlösliche Fibrillen | bevorzugte Bindung an unlösliche Aβ-Fibrillen, aber auch an lösliche Protofibrillen, nur schwach an Oligomere | bevorzugte Bindung an unlösliche Aβ-Fibrillen, aber auch an alle löslichen Formen |

Abbildung 2-2: Bindungseigenschaften verschiedener therapeutischer monoklonaler Aβ-Antikörper an die unterschiedlichen Aβ-Aggregationsformen

Quelle: Modifiziert und übersetzt nach (Chen 2017; Söderberg 2022)

Voller Kreis: bevorzugte Bindungspräferenz, Leerer Kreis: starke Bindungspräferenz, Dreieck: schwache Bindungspräferenz, mAK: monoklonaler Antikörper, IgG1: Immunoglobulin gamma 1

* Es wird angenommen, dass v.a. lösliche Oligomere und lösliche Protofibrillen die neurotoxischen Aβ-Aggregationsformen darstellen (Kayad 2003; Lord 2009; Molinuevo 2018; Ono 2020; Paranjape 2012; Zhao 2012).

Als weiterer Erklärungsansatz für die therapeutische Wirksamkeit von Lecanemab wird der Effekt von Aβ-Protofibrillen auf das sog. Kontaktaktivierungssystem (CAS) diskutiert. Das CAS ist eine durch den Faktor XII (FXII) ausgelöste Plasmaprotease-Kaskade, die das proinflammatorische Kallikrein-Kinin-System (KKS) und den prokoagulatorischen intrinsischen Gerinnungsweg aktiviert. Das CAS ist bekannt als eine Verbindung zwischen Entzündungs- und Gerinnungsprozessen sowie Vorgängen des angeborenen Immunsystems (Long 2016; Schmaier 2016). Im Blutplasma gesunder menschlicher Spender, das mit Aβ-Monomeren, Oligomeren, Protofibrillen und reifen Fibrillen inkubiert wurde, konnte ausschließlich bei Aβ-Protofibrillen eine Aktivierung des CAS beobachtet werden. Diese Aktivierung ließ sich mit einer Lecanemab-Inkubation nahezu vollständig blockieren (Chen 2023).

Jenseits von in vitro-Studien illustrieren die Ergebnisse klinischer Studien eindrucksvoll den Anti-Aβ-Wirkmechanismus von Lecanemab *in vivo*. Wie in Abbildung 2-3 dargestellt, wurde in der pivotalen Phase 3 Studie Clarity AD unter Lecanemab-Behandlung bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit im Zeitverlauf die mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gemessene zerebrale Amyloid-Last als exponentiell fallend gegenüber Placebo-

Behandlung beobachtet. Bereits zum Messzeitpunkt drei Monate nach Behandlungsbeginn war der Unterschied in der zerebralen Amyloid-Last zwischen den mit Lecanemab und den mit Placebo behandelten Patienten statistisch signifikant. Die in der Studie Clarity AD beobachtete Reduktion der zerebralen Amyloid-Last ging einher mit einem im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant geringeren Rückgang klinischer Leistungsparameter für Kognition und Funktion (van Dyck 2023). Die Ergebnisse der Studie Clarity AD stellen eine Bestätigung der bereits in der Phase 2 Studie 201 gemachten Beobachtungen dar, in welcher ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion der zerebralen Amyloid-Last der mit Lecanemab behandelten Patienten im Verlauf von 18 Monaten gezeigt werden konnte. Wie auch in der Studie Clarity AD ging die in der Studie 201 gemessene Amyloid-Reduktion einher mit einer über verschiedene klinische und Biomarker-Endpunkte gemessenen konsistent geringer ausgeprägten Reduktion klinischer Endpunkte (Swanson 2021). Wie in Abbildung 2-4 dargestellt, wurde in der Phase 2 Studie 201 außerdem nachgewiesen, dass das Ausmaß der Amyloid-Reduktion abhängig von den verabreichten Lecanemab-Dosen ist (McDade 2022).

Wie bereits beschrieben, wird in der am meisten akzeptierten Modellvorstellung angenommen, dass die A β -Pathophysiologie als Auslöser bzw. synergistischer Förderer der Tau-Pathologie vorangeht (Busche 2020; Haacke 2007; Hampel 2004; Hanseeuw 2019; Jack 2019). Neben PET- und Liquor-Untersuchungen kann Tau auch weniger invasiv und vergleichsweise einfach im Blutplasma bestimmt werden. Plasmaspiegel von p-Tau181 zeigen einen progressiven Anstieg im Verlauf des Alzheimer-Krankheitskontinuums. Zudem wurde eine gute differentialdiagnostische Spezifität gegenüber anderen Demenzformen bzw. neurodegenerativen Krankheiten beobachtet. Darüber hinaus ist Plasma-p-Tau181 assoziiert mit mittels PET-gemessener zerebraler Tau- und A β -Pathologie, kognitiven Einbußen binnen eines Jahres sowie mit Hippocampus-Atrophie (Karikari 2020). Gemäß des Amyloid-Kaskaden-Modells der Alzheimer-Krankheit sollte es bei einer hochspezifisch gegen A β wirksamen Therapie nicht nur zu einem Absinken der A β -Biomarker kommen (vgl. Abbildung 2-3), sondern es sollte auch ein Absinken von Tau-Biomarkern als Folge nachgewiesen werden können. Dies konnte in der Studie Clarity AD unter Lecanemab-Behandlung von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit gezeigt werden. Wie in Abbildung 2-5 und Abbildung 2-6 dargestellt, wurden in der Studie Clarity AD im Zeitverlauf fallende p-Tau181-Plasma- sowie Liquor-Spiegel gegenüber Placebo beobachtet. Dieser Unterschied war nach 12 Monaten und 18 Monaten sowohl im Plasma (adjustierte mittlere Reduktion nach 12 Monaten: -0,74 pg/ml [$p < 0,00001$]; nach 18 Monaten: -0,78 pg/ml [$p < 0,00001$]) als auch im Liquor (adjustierte mittlere Reduktion nach 12 Monaten: -22,14 pg/ml [$p < 0,00001$]; nach 18 Monaten: -28,64 pg/ml [$p < 0,00001$]) statistisch signifikant (Eisai Inc. 2023).

Zudem wurde nach 12 und nach 18 Monaten Behandlung mit Lecanemab eine gegenüber Placebo signifikante Reduktion des im Liquor gemessenen t-Tau festgestellt, wie in Abbildung 2-7 dargestellt. Während nach 12 Monaten das t-Tau in der Placebo-Gruppe im Mittelwert um 71,41 pg/ml bzw. um 83,83 pg/ml nach 18 Monaten gestiegen ist, ist das t-Tau in der Lecanemab-Gruppe im selben Zeitraum im Mittelwert um 32,13 pg/ml bzw. um 27,10 pg/ml gesunken. Daraus ergibt sich eine signifikante adjustierte mittlere Reduktion des t-Tau für

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Lecanemab gegenüber Placebo nach 18 Monaten von -124,93 pg/ml ($p < 0,00001$) (Eisai Inc. 2023).

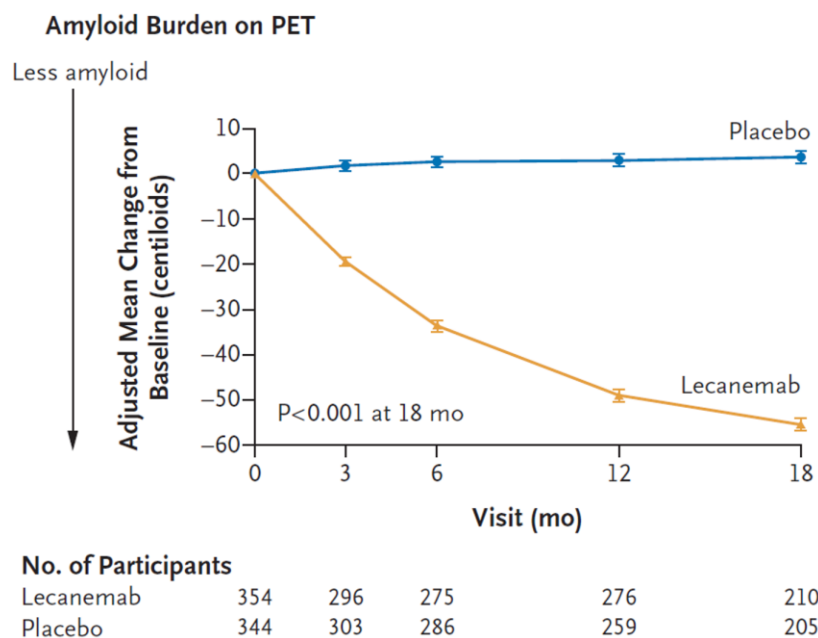


Abbildung 2-3: Zeitverlauf der zerebralen Amyloid-Last gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala *in vivo* unter Behandlung mit Lecanemab bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit in der Phase 3 Studie Clarity AD.

Quelle: (van Dyck 2023)

mo: month (Monat); No: number (Anzahl); PET: Positronen-Emissions-Tomografie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

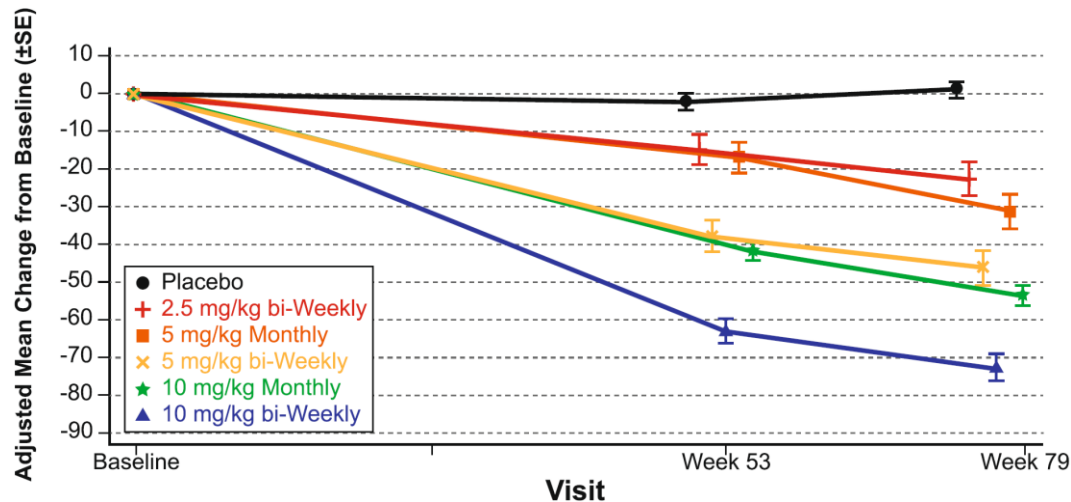


Abbildung 2-4: Das Ausmaß der Reduktion der zerebralen Amyloid-Last gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala *in vivo* ist dosisabhängig bei der Behandlung von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit durch Lecanemab in der Phase 2 Studie 201

Quelle: (McDade 2022)

PET: Positronen-Emissions-Tomografie; SE: Standard Error (Standardfehler)

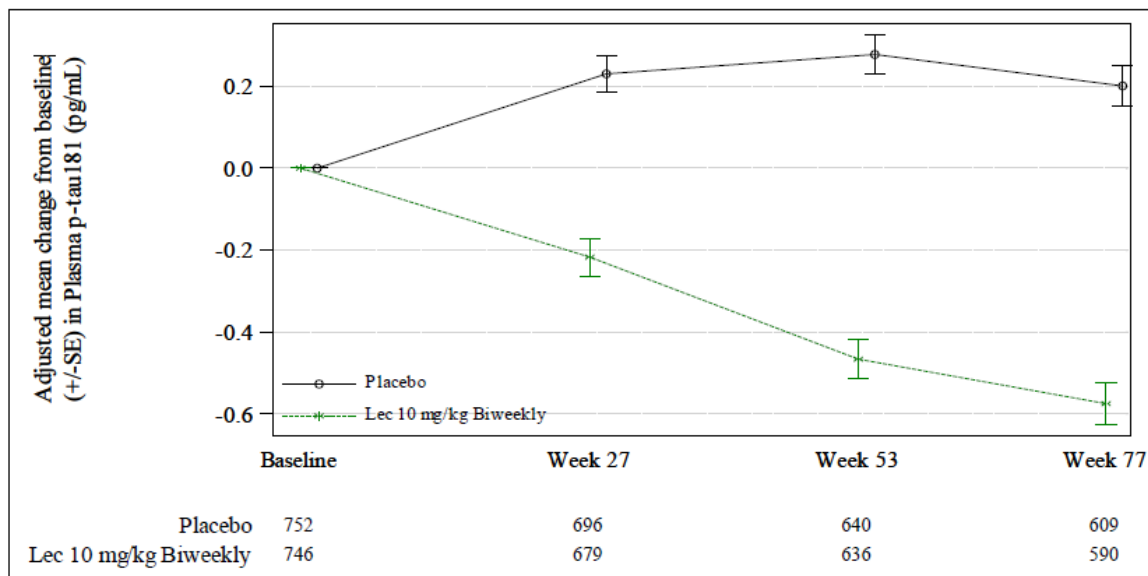


Abbildung 2-5: Zeitverlauf der p-Tau181-Plasmaspiegel *in vivo* unter der Behandlung von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit durch Lecanemab in der Phase-3-Studie Clarity AD

Quelle: (Eisai Inc. 2023)

Lec: Lecanemab; SE: Standard Error (Standardfehler)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

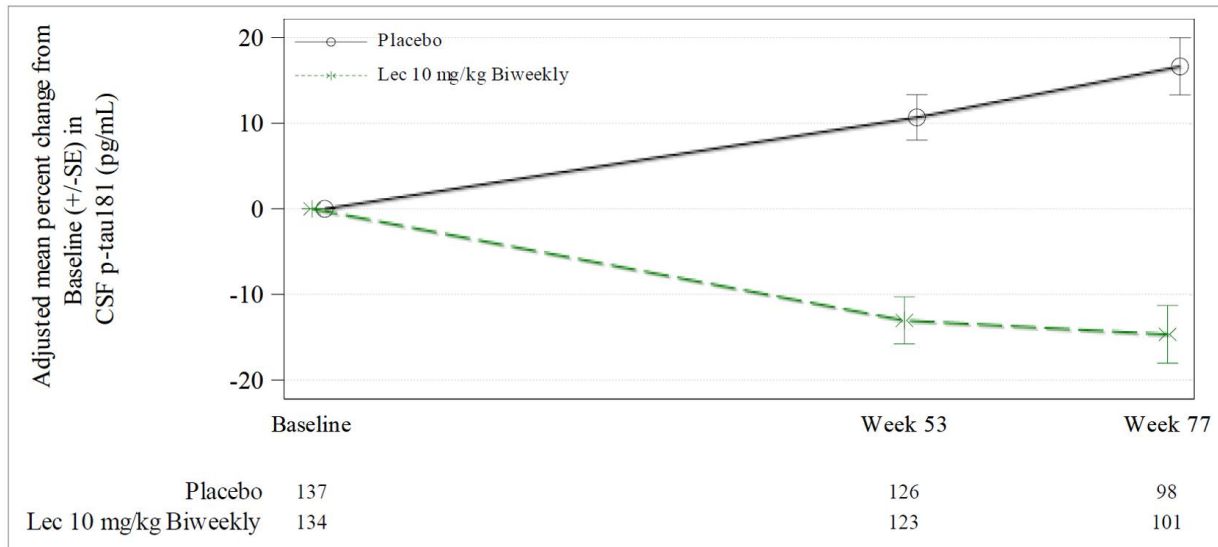


Abbildung 2-6: Zeitverlauf der p-Tau181-Liquor-Spiegel *in vivo* unter der Behandlung von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit durch Lecanemab in der Phase 3-Studie Clarity AD

Quelle: (Eisai Inc. 2023)

CSF: Cerebrospinal fluid (Liquor); Lec: Lecanemab; SE: Standard Error (Standardfehler)

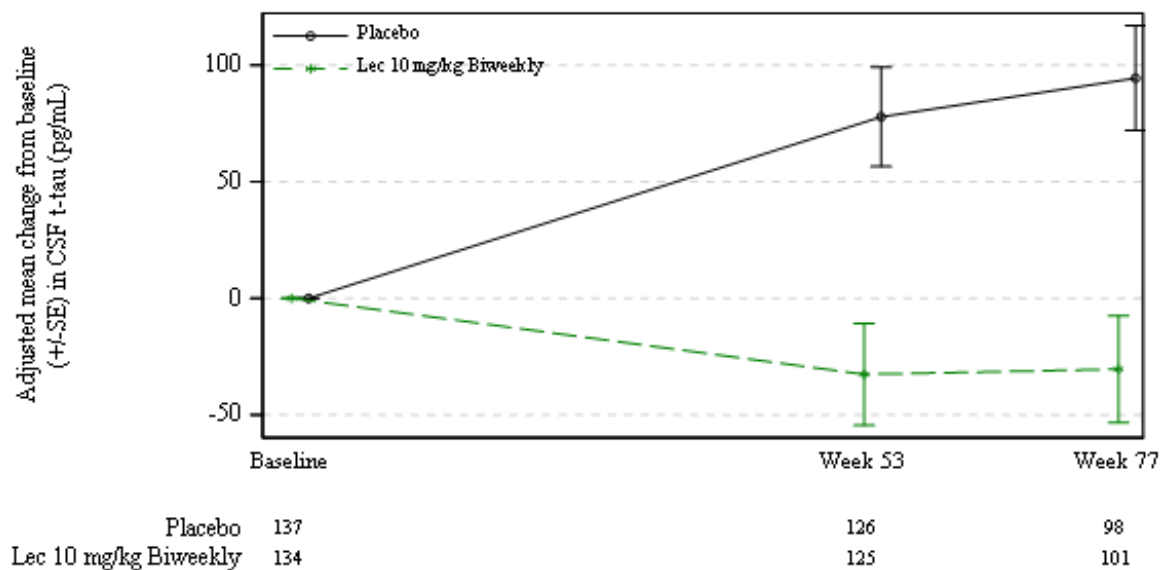


Abbildung 2-7: Anstieg t-Tau im Liquor in der Placebo-Gruppe und Abnahme in der Lecanemab-Gruppe

Quelle: (Eisai Inc. 2023)

CSF: Cerebrospinal fluid (Liquor); Lec: Lecanemab; SE: Standard Error (Standardfehler)

Gemäß der Amyloid-Kaskaden-Theorie führen A β - und Tau-Pathologie sowie die davon induzierte chronische Neuroinflammation letztlich zur Neurodegeneration bzw. Hirnatrophie.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Deshalb sollte unter einer hochspezifisch gegen A β wirksamen Therapie ebenso eine Verlangsamung der Hirnatrophie nachweisbar sein. Dies konnte in der Studie Clarity AD gezeigt werden, in der nach 18 Monaten Behandlung eine gegenüber Placebo signifikante Verlangsamung der Gesamt-Hippocampus-Atrophie (Volumetric magnetic resonance imaging, vMRI) beobachtet wurde (Placebo: -207,98 mm³ vs. Lecanemab 10 mg/ kg zweiwöchentlich: -188,94 mm³, $p = 0,00519$) (Eisai Inc. 2023).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | 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 ϵ 4 (ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind (siehe Abschnitt 4.4).* | nein | 15.04.2025 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. ApoE ϵ 4: Apolipoprotein E ϵ 4; MCI: mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung) *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. | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Grundlage der Angaben in der vorliegenden Tabelle ist die Fachinformation zu LEQEMBI® (Eisai GmbH 2025).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Informationsbeschaffung von Abschnitt 2.1.2 – Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels erfolgte eine orientierende Literaturrecherche unter der Verwendung von relevanten Schlagwörtern in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Library und PubMed sowie in online Suchmaschinen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abramov A. Y., Canevari L. und Duchen M. R. 2004. *Calcium signals induced by amyloid beta peptide and their consequences in neurons and astrocytes in culture*. Biochimica et biophysica acta 1742 (1-3), S. 81–87.
2. Agostinho P., Cunha R. A. und Oliveira C. 2010. *Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease*. Current pharmaceutical design 16 (25), S. 2766–2778.
3. Akushevich I., Yashkin A. P., Yashin A. I. et al. 2021. *Geographic disparities in mortality from Alzheimer's disease and related dementias*. Journal of the American Geriatrics Society 69 (8), S. 2306–2315.
4. Albert M. S., DeKosky S. T., Dickson D. et al. 2011. *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. Alzheimer's & Dementia 7 (3), S. 270–279.
5. Alzheimer's Association (AA) 2021. *2021 Alzheimer's disease facts and figures*. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association 17 (3), S. 327–406.
6. Amft M., Ortner M., Eichenlaub U. et al. 2022. *The cerebrospinal fluid biomarker ratio A β 42/40 identifies amyloid positron emission tomography positivity better than A β 42 alone in a heterogeneous memory clinic cohort*. Alzheimer's research & therapy 14 (1), S. 60.
7. Arispe N., Rojas E. und Pollard H. B. 1993. *Alzheimer disease amyloid beta protein forms calcium channels in bilayer membranes: blockade by tromethamine and aluminum*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 90 (2), S. 567–571.
8. Bleß H.-H., Stein D. B. und privates Institut für angewandte Versorgungsforschung (inav) (Hrsg.) 2021. *Weißbuch Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit*. Springer Medizin, München.
9. Busche M. A. und Hyman B. T. 2020. *Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease*. Nature neuroscience 23 (10), S. 1183–1193.
10. Chen G.-F., Xu T.-H., Yan Y. et al. 2017. *Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development*. Acta pharmacologica Sinica 38 (9), S. 1205–1235.
11. Chen Z.-L., Singh P. K., Calvano M. et al. 2023. *A possible mechanism for the enhanced toxicity of beta-amyloid protofibrils in Alzheimer's disease*. Proceedings of

- the National Academy of Sciences of the United States of America 120 (36), S. e2309389120.
12. Corder E. H., Saunders A. M., Strittmatter W. J. et al. 1993. *Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families*. Science (New York, N.Y.) 261 (5123), S. 921–923.
 13. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) 2025. *S3-Leitlinie Demenzen: Langversion – Stand: 17.07.2025, Version: 5.2*. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-0131_S3_Demenzen_2025-07.pdf, abgerufen am: 04.08.2025.
 14. Eisai GmbH 2025. *Fachinformation LEQEMBI® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand Juni 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 04.08.2025.
 15. Eisai Inc. 2023. *Studienbericht der Studie BAN2401-G000-301*. Data on file.
 16. Elali A. und Rivest S. 2013. *The role of ABCB1 and ABCA1 in beta-amyloid clearance at the neurovascular unit in Alzheimer's disease*. Frontiers in physiology 4 (k. A.), S. 45.
 17. Farrer L. A., Cupples L. A., Haines J. L. et al. 1997. *Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium*. JAMA 278 (16), S. 1349–1356.
 18. Flagmeier P., De S., Wirthensohn D. C. et al. 2017. *Ultrasensitive Measurement of Ca²⁺ Influx into Lipid Vesicles Induced by Protein Aggregates*. Angewandte Chemie (International ed. in English) 56 (27), S. 7750–7754.
 19. Fortea J., Pegueroles J., Alcolea D. et al. 2024. *APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease*. Nature medicine 30 (5), S. 1284–1291.
 20. Ghiso J. und Frangione B. 2002. *Amyloidosis and Alzheimer's disease*. Advanced drug delivery reviews 54 (12), S. 1539–1551.
 21. Gravina S. A., Ho L., Eckman C. B. et al. 1995. *Amyloid beta protein (A beta) in Alzheimer's disease brain. Biochemical and immunocytochemical analysis with antibodies specific for forms ending at A beta 40 or A beta 42(43)*. The Journal of biological chemistry 270 (13), S. 7013–7016.
 22. Haacke E. M., DelProposto Z. S., Chaturvedi S. et al. 2007. *Imaging cerebral amyloid angiopathy with susceptibility-weighted imaging*. AJNR. American journal of neuroradiology 28 (2), S. 316–317.
 23. Hampel H., Hardy J., Blennow K. et al. 2021. *The Amyloid-β Pathway in Alzheimer's Disease*. Molecular psychiatry 26 (10), S. 5481–5503.

24. Hampel H. und Teipel S. J. 2004. *Total and phosphorylated tau proteins: evaluation as core biomarker candidates in frontotemporal dementia*. Dementia and geriatric cognitive disorders 17 (4), S. 350–354.
25. Hanseeuw B. J., Betensky R. A., Jacobs H. I. L. et al. 2019. *Association of Amyloid and Tau With Cognition in Preclinical Alzheimer Disease: A Longitudinal Study*. JAMA neurology 76 (8), S. 915–924.
26. ICD-11 2025. *8A20 Alzheimer disease*. Verfügbar unter: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en#1611724421>, abgerufen am: 04.08.2025.
27. Iqbal K., Del Alonso A. C., Chen S. et al. 2005. *Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies*. Biochimica et biophysica acta 1739 (2-3), S. 198–210.
28. Jack C. R., Wiste H. J., Botha H. et al. 2019. *The bivariate distribution of amyloid- β and tau: relationship with established neurocognitive clinical syndromes*. Brain : a journal of neurology 142 (10), S. 3230–3242.
29. Janelidze S., Mattsson N., Palmqvist S. et al. 2020. *Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia*. Nature medicine 26 (3), S. 379–386.
30. Jang H., Arce F. T., Ramachandran S. et al. 2010. *β -Barrel topology of Alzheimer's β -amyloid ion channels*. Journal of molecular biology 404 (5), S. 917–934.
31. Kagan B. L., Hirakura Y., Azimov R. et al. 2002. *The channel hypothesis of Alzheimer's disease: current status*. Peptides 23 (7), S. 1311–1315.
32. Karikari T. K., Pascoal T. A., Ashton N. J. et al. 2020. *Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts*. The Lancet. Neurology 19 (5), S. 422–433.
33. Kaye R., Head E., Thompson J. L. et al. 2003. *Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis*. Science (New York, N.Y.) 300 (5618), S. 486–489.
34. Kinney J. W., Bemiller S. M., Murtishaw A. S. et al. 2018. *Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease*. Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.) 4 (k. A.), S. 575–590.
35. Knopman D. S. und Petersen R. C. 2014. *Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective*. Mayo Clinic proceedings 89 (10), S. 1452–1459.
36. Kurz C., Walker L., Rauchmann B.-S. et al. 2022. *Dysfunction of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease: Evidence from human studies*. Neuropathology and applied neurobiology 48 (3), S. e12782.
37. Lasagna-Reeves C. A. und Kaye R. 2011. *Astrocytes contain amyloid- β annular protofibrils in Alzheimer's disease brains*. FEBS letters 585 (19), S. 3052–3057.

38. Leng F. und Edison P. 2021. *Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?* Nature reviews. Neurology 17 (3), S. 157–172.
39. Leoni V. 2011. *The effect of apolipoprotein E (ApoE) genotype on biomarkers of amyloidogenesis, tau pathology and neurodegeneration in Alzheimer's disease.* Clinical chemistry and laboratory medicine 49 (3), S. 375–383.
40. Long A. T., Kenne E., Jung R. et al. 2016. *Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity.* Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 14 (3), S. 427–437.
41. Lord A., Gumucio A., Englund H. et al. 2009. *An amyloid-beta protofibril-selective antibody prevents amyloid formation in a mouse model of Alzheimer's disease.* Neurobiology of disease 36 (3), S. 425–434.
42. Lull M. E. und Block M. L. 2010. *Microglial activation and chronic neurodegeneration.* Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 7 (4), S. 354–365.
43. Martin L., Latypova X., Wilson C. M. et al. 2013. *Tau protein phosphatases in Alzheimer's disease: the leading role of PP2A.* Ageing research reviews 12 (1), S. 39–49.
44. Masters C. L., Simms G., Weinman N. A. et al. 1985. *Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 82 (12), S. 4245–4249.
45. McDade E., Cummings J. L., Dhadda S. et al. 2022. *Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study.* Alzheimer's research & therapy 14 (1), S. 191.
46. McKhann G. M., Knopman D. S., Chertkow H. et al. 2011. *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.* Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association 7 (3), S. 263–269.
47. Meraz-Ríos M. A., Toral-Rios D., Franco-Bocanegra D. et al. 2013. *Inflammatory process in Alzheimer's Disease.* Frontiers in integrative neuroscience 7 (k. A.), S. 59.
48. Mezler M., Barghorn S., Schoemaker H. et al. 2012. *A β -amyloid oligomer directly modulates P/Q-type calcium currents in Xenopus oocytes.* British journal of pharmacology 165 (5), S. 1572–1583.
49. Molinuevo J. L., Ayton S., Batrla R. et al. 2018. *Current state of Alzheimer's fluid biomarkers.* Acta neuropathologica 136 (6), S. 821–853.
50. Niu H., Alvarez-Alvarez I., Guillen-Grima F. et al. 2017. *Trends of mortality from Alzheimer's disease in the European Union, 1994-2013.* European journal of neurology 24 (6), S. 858–866.

51. Olsson F., Schmidt S., Althoff V. et al. 2014. *Characterization of intermediate steps in amyloid beta (A β) production under near-native conditions*. The Journal of biological chemistry 289 (3), S. 1540–1550.
52. Ono K. und Tsuji M. 2020. *Protofibrils of Amyloid- β are Important Targets of a Disease-Modifying Approach for Alzheimer's Disease*. International journal of molecular sciences 21 (3), S. 952.
53. O'Nuallain B., Freir D. B., Nicoll A. J. et al. 2010. *Amyloid beta-protein dimers rapidly form stable synaptotoxic protofibrils*. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 30 (43), S. 14411–14419.
54. Panza F., Seripa D., Solfrizzi V. et al. 2016. *Emerging drugs to reduce abnormal β -amyloid protein in Alzheimer's disease patients*. Expert opinion on emerging drugs 21 (4), S. 377–391.
55. Paranjape G. S., Gouwens L. K., Osborn D. C. et al. 2012. *Isolated amyloid- β (1-42) protofibrils, but not isolated fibrils, are robust stimulators of microglia*. ACS chemical neuroscience 3 (4), S. 302–311.
56. Plotkin S. S. und Cashman N. R. 2020. *Passive immunotherapies targeting A β and tau in Alzheimer's disease*. Neurobiology of disease 144 (k. A.), S. 105010.
57. Reuck J. L. de 2012. *The significance of small cerebral bleeds in neurodegenerative dementia syndromes*. Aging and disease 3 (4), S. 307–312.
58. Reuck J. de, Deramecourt V., Cordonnier C. et al. 2011. *The impact of cerebral amyloid angiopathy on the occurrence of cerebrovascular lesions in demented patients with Alzheimer features: a neuropathological study*. European journal of neurology 18 (6), S. 913–918.
59. Rojas I. de, Moreno-Grau S., Tesi N. et al. 2021. *Common variants in Alzheimer's disease and risk stratification by polygenic risk scores*. Nature communications 12 (1), S. 3417.
60. Sacchi L., Carandini T., Fumagalli G. G. et al. 2022. *Unravelling the Association Between Amyloid-PET and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in the Alzheimer's Disease Spectrum: Who Really Deserves an A+?* Journal of Alzheimer's disease : JAD 85 (3), S. 1009–1020.
61. Schmaier A. H. 2016. *The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities*. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 14 (1), S. 28–39.
62. Sevigny J., Chiao P., Bussière T. et al. 2016. *The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease*. Nature 537 (7618), S. 50–56.
63. Singh B., Lavezo J., Gavito-Higueroa J. et al. 2022. *Updated Outlook of Cerebral Amyloid Angiopathy and Inflammatory Subtypes: Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis and Management*. Journal of Alzheimer's disease reports 6 (1), S. 627–639.

64. Söderberg L., Johannesson M., Nygren P. et al. 2022. *Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab - Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials for Alzheimer's Disease*. Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics k. A. (k. A.), S. 1–12.
65. Swanson C. J., Zhang Y., Dhadda S. et al. 2021. *A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody*. Alzheimer's research & therapy 13 (1), S. 80.
66. Sweeney M. D., Sagare A. P. und Zlokovic B. V. 2018. *Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders*. Nature reviews. Neurology 14 (3), S. 133–150.
67. Tarasoff-Conway J. M., Carare R. O., Osorio R. S. et al. 2015. *Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease*. Nature reviews. Neurology 11 (8), S. 457–470.
68. Tucker S., Möller C., Tegerstedt K. et al. 2015. *The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice*. Journal of Alzheimer's disease : JAD 43 (2), S. 575–588.
69. Tuppo E. E. und Arias H. R. 2005. *The role of inflammation in Alzheimer's disease*. The international journal of biochemistry & cell biology 37 (2), S. 289–305.
70. van Dyck C. H., Swanson C. J., Aisen P. et al. 2023. *Lecanemab in Early Alzheimer's Disease*. The New England journal of medicine 388 (1), S. 9–21.
71. Villain N., Planche V. und Levy R. 2022. *High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects*. Revue neurologique 178 (10), S. 1011–1030.
72. Vinters H. V. 1987. *Cerebral amyloid angiopathy. A critical review*. Stroke 18 (2), S. 311–324.
73. Wang W.-Y., Tan M.-S., Yu J.-T. et al. 2015. *Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease*. Annals of translational medicine 3 (10), S. 136.
74. Weller R. O., Subash M., Preston S. D. et al. 2008. *Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease*. Brain pathology (Zurich, Switzerland) 18 (2), S. 253–266.
75. Xu C., Zhao L. und Dong C. 2022. *A Review of Application of A β 42/40 Ratio in Diagnosis and Prognosis of Alzheimer's Disease*. Journal of Alzheimer's disease : JAD 90 (2), S. 495–512.
76. Yamada K., Hashimoto T., Yabuki C. et al. 2008. *The low density lipoprotein receptor-related protein 1 mediates uptake of amyloid beta peptides in an in vitro model of the*

- blood-brain barrier cells*. The Journal of biological chemistry 283 (50), S. 34554–34562.
77. Yang J., Zhu B., Yin W. et al. 2020. *Differentiating A β 40 and A β 42 in amyloid plaques with a small molecule fluorescence probe*. Chemical science 11 (20), S. 5238–5245.
78. Yu J.-T., Tan L. und Hardy J. 2014. *Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an update*. Annual review of neuroscience 37 (k. A.), S. 79–100.
79. Zhao L. N., Long H. W., Mu Y. et al. 2012. *The toxicity of amyloid β oligomers*. International journal of molecular sciences 13 (6), S. 7303–7327.
80. Zlokovic B. V. 2008. *The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders*. Neuron 57 (2), S. 178–201.