Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lecanemab (LEQEMBI®)

Eisai GmbH

Modul 4 A

Behandlung klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.08.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 10
Abkürzungsverzeichnis ... 12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
4.2 Methodik ... 33
4.2.1 Fragestellung ... 33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 39
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 52
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 52
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 53
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 79
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 81
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 87
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 121
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 286
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 286
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 286
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 290
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 294
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 296
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 296
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 301
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 312
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 313

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 313
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 313
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 313
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 313
4.6 Referenzliste ... 315
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 326
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 331
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 333
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 335
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 340
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 366

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT 22

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Lecanemab vs. Placebo (operationalisiert gemäß der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“) 24

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT 44

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie Clarity AD zu Baseline 54

Tabelle 4-5: Übersicht der a priori und post hoc durchgeführten bzw. durch die VerfO erforderlichen Subgruppenanalysen für die Studie Clarity AD 85

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Tabelle 4-13: Verwendete Begleittherapien zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit in der Studie Clarity AD (ITT FAS+) 102

Tabelle 4-14: Patientenstatus bezüglich der Begleittherapien zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit in der Studie Clarity AD (ITT FAS+) 103

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie Clarity AD (ITT FAS+) 104

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität (UE, das zum Tod führte) 125

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität (UE, das zum Tod führte) in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Mortalität (UE, das zum Tod führte) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-21: Operationalisierung von CDR 128
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CDR in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-23: Rücklaufquoten des CDR zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 0,5 Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit im globalen CDR-Score aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte im CDR-SB gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im CDR-SB im Gesamtscore und den Domänen zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im CDR-SB im Gesamtscore und den Domänen gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-28: Operationalisierung von ADAS-Cog14 146
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ADAS-Cog14 in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für die ADAS-Cog14 zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte in der ADAS-Cog14 gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der ADAS-Cog14 zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der ADAS-Cog14 gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-34: Operationalisierung von ADCOMS 153
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ADCOMS in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten des ADCOMS zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 0,3 Punkte im ADCOMS gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im ADCOMS zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im ADCOMS gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 159

Tabelle 4-40: Deskriptive Ergebnisse für die mittlere Veränderung der einzelnen Komponenten des Komposit-Endpunkts ADCOMS zu Woche 79 gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-41: Operationalisierung von EQ-5D 5L VAS 162
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D 5L VAS in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten der EQ-5D 5L VAS zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D-5L VAS gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der EQ-5D 5L VAS zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der EQ-5D 5L VAS gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala 168
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala 174
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis 178
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 183
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Liquor p-Tau181 ... 184
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Liquor p-Tau181 in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 185
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Liquor p-Tau181 zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 187
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Liquor p-Tau181 gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 189
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Liquor t-Tau ... 190
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Liquor t-Tau in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 191
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Liquor t-Tau zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 193
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Liquor t-Tau gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 195
Tabelle 4-66: Operationalisierung von ADCS MCI-ADL ... 196
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ADCS MCI-ADL in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 197
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten der ADCS MCI-ADL zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 7,95 Punkte in der ADCS MCI-ADL gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der ADCS MCI-ADL zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 200
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der ADCS MCI-ADL gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 202
Tabelle 4-72: Operationalisierung von QOL-AD ... 203
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für QOL-AD in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 204
Tabelle 4-74: Rücklaufquoten der QOL-AD zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 205
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 5,85 Punkte in der QOL-AD gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 206

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der QOL-AD zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 207
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der QOL-AD gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209
Tabelle 4-78: Operationalisierung von ZBI (ergänzend) 210
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ZBI in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Tabelle 4-80: Rücklaufquoten des ZBI zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 13,2 Punkte im ZBI aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213
Tabelle 4-82: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im ZBI zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214
Tabelle 4-83: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im ZBI gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216
Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit 217
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeit in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt jegliches AEOSI aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegendes AEOSI aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt schweres AEOSI aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt häufiges jegliches UE nach SOC aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt häufiges jegliches UE nach PT aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt häufiges SUE nach SOC aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt häufiges SUE nach PT aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt häufiges schweres UE nach SOC aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt häufiges schweres UE nach PT aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt UE, das zum Therapieabbruch führte, nach SOC aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt UE, das zum Therapieabbruch führte, nach PT aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241
Tabelle 4-98 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 248
Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie Clarity AD und Subgruppenmerkmale 251
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt CDR-SB (Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt CDR-SB (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADAS-Cog14 (Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADAS-Cog14 (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADCOMS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADCS MCI-ADL (Verschlechterung um ≥ 7,95 Punkte) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schweres UE aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches AEOSI aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE nach SOC aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE nach PT aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 283
Tabelle 4-111: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 286
Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 287
Tabelle 4-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 288

Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....288
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....289
Tabelle 4-116: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....289
Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....291
Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....292
Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....292
Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....293
Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..295
Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....295
Tabelle 4-123: Ausmaß des Zusatznutzens von Lecanemab vs. Placebo (operationalisiert gemäß der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“).....309
Tabelle 4-124: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....312
Tabelle 4-125 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....327
Tabelle 4-126 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....328
Tabelle 4-127 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....329
Tabelle 4-128 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....331
Tabelle 4-129 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....332
Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Clarity AD.....340
Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Clarity AD.....367

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und ZVT 96

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 0,5 Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit im globalen CDR-Score gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Abbildung 4-4: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Abbildung 4-5: Forest Plot für die Domänen des Endpunkts mittlere Veränderung im CDR-SB gegenüber Baseline zu Woche 79 aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Abbildung 4-6: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der Domäne „Gedächtnis“ im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Abbildung 4-7: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der Domäne „Orientierung“ im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Abbildung 4-8: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der Domäne „Urteilsvermögen und Problemlösung“ im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 142

Abbildung 4-9: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der Domäne „Gemeinschaftliche Angelegenheiten“ im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 142

Abbildung 4-10: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der Domäne „Haushalt und Hobbys“ im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Abbildung 4-11: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der Domäne „Körperpflege“ im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Abbildung 4-12: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der ADAS-Cog14 gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Abbildung 4-13: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im ADCOMS gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Abbildung 4-14: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im EQ-5D 5L VAS gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166

Abbildung 4-15: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172

Abbildung 4-16: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182

Abbildung 4-17: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im Liquor p-Tau181 gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188

Abbildung 4-18: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im Liquor t-Tau gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194

Abbildung 4-19: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der ADCS MCI-ADL gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201

Abbildung 4-20: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der QOL-AD gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208

Abbildung 4-21: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im ZBI gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215

Abbildung 4-22: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie Clarity AD 365

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Alzheimer's Association
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitor
ADA	Anti-Drug Antikörper
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale
ADAS-Cog14	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item version
ADAS-Noncog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Noncognitive subscale
ADCOMS	Alzheimer's disease composite score
ADCS MCI-ADL	Alzheimer’s Disease Cooperative Study Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living scale
ADL	Activities of daily living (Aktivitäten des täglichen Lebens)
AEOSI	Adverse event of special interest (UE von besonderem Interesse)
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
ApoE ε4	Apolipoprotein E ε4
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)
AUC	Area under the curve
AVR	Arzneiverordnungsreport
AWG	Anwendungsgebiet
Aβ	Amyloid-Beta
BACE	β-Site-Amyloid-Precursor-Protein-spaltendes Enzym
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise

ca.	circa
CDR	Clinical Dementia Rating
CDR-SB	Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019)
CRF	Case Report Form
CSR	Clinical Study Report (Klinischer Studienbericht)
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
d. h.	das heißt
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EC	European Commission (Europäische Kommission)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EQ-5D-5L	European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version
et al.	Et alii/et aliae/et alia
etc.	et cetera
EU	European Union (Europäische Union)
EU-CTR	European Union - Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
EuroQol	European Quality of Life Group
FAS	Full Analysis Set
FAS+	Full Analysis Set Plus
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDS	Geriatric Depression Scale

GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
iADRS	Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
inkl.	inklusive
INR	Internationale normalisierte Ratio
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
ITT FAS+	Intention-to-treat Full Analysis Set Plus
IU	International Units (Internationale Einheiten)
IUS	Intrauterines Hormonabgabesystem
IWG	International Working Group
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LLN	Lower limit of normal (Untere Grenze der Norm)
LP	Lumbalpunktion
LS	Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate)
LS-MWD	Least Squares Mittelwertdifferenz
m^2	Quadratmeter
Max	Maximum
MCI	Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
Min	Minimum
ml	Milliliter
MMA	Methylmalonsäure
MMRM	Mixed Model with Repeated Measures
MMST	Mini-Mental-Status-Test

MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl der Patienten mit Ausprägung/mit Wert/mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten im Analyseset
n.b.	nicht berechenbar
n.d.	nicht durchgeführt
NCT	Clinicaltrials.gov Identifier
NFL	Neurofilament light
NFT	Neurofibrillary tangles (Neurofibrilläre Knäuel)
NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimer's Association
OLE	Open-Label Extension (unverblindete Verlängerungsphase)
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
pg	Pikogramm
PK	Pharmakokinetik
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PT	Preferred Terms (bevorzugte Bezeichnung)
p-Tau	Hyperphosphoryliertes Tau-Protein
p-Tau181	Phospho-Tau181
QALYs	Quality adjusted life years (qualitätsadjustierte Lebensjahre)
QOL-AD	Quality of life in Alzheimer’s disease scale
RAR	Response-adaptive randomization
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
ROI	Region of Interest
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2)
SAS	Safety Analysis Set
SB	Sum of Boxes

SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes UE
SUVR	Standard-Uptake-Value-Ratio
TEAE	Treatment emergent adverse event (unter Therapie aufgetretenes unerwünschtes Ereignis)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
t-Tau	Gesamt-Tau
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
US	United States (Vereinigte Staaten)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analogue Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
VHP	Voluntary Harmonization Procedure (Freiwilliges Harmonisierungsverfahren klinischer Prüfungen)
vMRI	volumetrische Magnetresonanztomographie
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WMS-IV LMII	Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory subscale II
z.B.	zum Beispiel
ZBI	Zarit Burden Interview
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
α	Signifikanzniveau
β-hCG	beta-humanes Choriongonadotropin
µM	Mikrometer

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Lecanemab (Handelsname 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. Lecanemab kann einen bisher nicht gedeckten therapeutischen Bedarf zur kausalen Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit erfüllen, indem es auf die zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse der Amyloid-Akkumulation und nachgeschaltete neurodegenerative Prozesse wirkt, wie insbesondere die Ergebnisse zu Biomarker-assoziierten Endpunkten belegen. Dieser kausale Behandlungsansatz führt klinisch zu einer deutlichen Verlangsamung der Krankheitsprogression, die sich letztlich in einer signifikant geringer ausgeprägten Beeinträchtigung kognitiver und funktioneller Leistungen niederschlägt (van Dyck 2023). Vor Lecanemab gab es keine andere in Europa zugelassene, wirksame, krankheitsmodifizierende Behandlung der Alzheimer-Krankheit (Alzheimer Europe 2023; Cummings 2024; Fortea 2025; Sheikh 2023; Varadharajan 2023). Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (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 (G-BA 2025b). Zur Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels Lecanemab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) der frühen Alzheimer-Krankheit das „krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) herangezogen. 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 wurde.

Als ZVT für das zu bewertende Arzneimittel Lecanemab wurden vom G-BA im AWG der frühen Alzheimer-Krankheit für Erwachsene mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit (im Folgenden auch als Teilpopulation a bezeichnet) ein beobachtendes Abwarten und für Erwachsene mit leichter Alzheimer-Demenz (im Folgenden auch als Teilpopulation b bezeichnet) eine symptomatische Behandlung mit den Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin, welche als symptomatische Begleittherapie in beiden Studienarmen eingesetzt werden konnten, bestimmt (G-BA 2023). Die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 Studie Clarity AD umfasst Daten für beide vom G-BA bestimmten Teilpopulationen. Aufgrund statistisch nicht signifikanter Interaktions-p-Werte für Patienten der Teilpopulation a und der Teilpopulation b gegenüber der Gesamtpopulation ist es aus statistischer Sicht adäquat, die Gesamtpopulation zu bewerten. Des Weiteren entspricht die Aufteilung in diese beiden Teilpopulationen nicht dem Verständnis der Alzheimer-Krankheit als Kontinuum und auch nicht der deutschen Versorgungsrealität, in der sowohl Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oftmals mit AChEI off-label behandelt werden als auch Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit häufig keine AChEI

erhalten. Das AWG für Lecanemab hat sich im Laufe des Zulassungsverfahrens bei der EMA geändert. Jedoch ergeben sich daraus keine Konsequenzen für die Bestimmung der ZVT (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1). Lecanemab wird gemäß der Zulassung bei Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie angewendet, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, wohingegen homozygote ApoE ε4-Träger aus dem AWG ausgeschlossen sind. Auch die Verwendung von Antikoagulanzien ist für die Behandlung mit Lecanemab gemäß der Fachinformation eine Kontraindikation. In der Studie Clarity AD waren Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus eingeschlossen sowie der Einsatz von Antikoagulanzien erlaubt. In Summe lag der Anteil der Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus oder der Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline in der Studie Clarity AD jedoch unter der relevanten und von IQWiG und G-BA akzeptierten Schwelle von 20 % (IQWiG 2023). Darüber hinaus konnte im Rahmen der entsprechenden Subgruppenanalysen hinsichtlich des ApoE ε4-Trägerstatus (Träger versus [vs.] Nichtträger) sowie des ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Nichtträger vs. heterozygote Träger vs. homozygote Träger) und der Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline keine relevante und endpunktübergreifende Effektmodifikation festgestellt werden. Dementsprechend werden im vorliegenden Nutzendossier die deutlich aussagekräftigeren Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD herangezogen und so ein aus statistischer Sicht unnötiger Powerverlust durch einen Zuschnitt der Studienpopulation vermieden, welcher die Interpretation der Ergebnisse erschweren würde. Der medizinische Zusatznutzen von Lecanemab wird somit auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD dargestellt.

Zur Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels Lecanemab wird im vorliegenden AWG der frühen Alzheimer-Krankheit für beide vom G-BA bestimmten Teilpopulationen – Erwachsene mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und Erwachsene mit leichter Alzheimer-Demenz – das „krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ als beide Teilpopulationen umfassende ZVT sowie die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD herangezogen. Das „krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ wurde in der pivotalen Studie Clarity AD adäquat umgesetzt. Es umfasst dabei das beobachtende Abwarten (entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT für Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit; Teilpopulation a) bis hin zum Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien (entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT für Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz; Teilpopulation b), wenn dies vom Arzt und dem Patienten als angemessen erachtet wird.

Folgende Fragestellung lässt sich ableiten:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens 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 ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, gegenüber „krankheitsverlaufsbegleitendem Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ hinsichtlich der

patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität einschließlich relevanter Biomarker-assoziierter Endpunkte, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit in einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) zu bewerten?

Datenquellen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lecanemab erfolgt anhand der pivotalen Zulassungsstudie Clarity AD zur ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ unter Berücksichtigung der Gesamtpopulation.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene pivotale Zulassungsstudie Clarity AD entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA beschriebenen Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2025c). Bei der Clarity AD handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase 3 Studie, in die 1795 Patienten eingeschlossen wurden, in der Lecanemab gegenüber dem Versorgungsstandard plus Placebo bei erwachsenen Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit (MCI und leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) untersucht wurde. Die Vergleichstherapie Versorgungsstandard plus Placebo wurde gemäß der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ operationalisiert und wird nachfolgend durch den Placebo-Arm in der Studie Clarity AD abgebildet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und auf Ebene der patientenrelevanten Endpunkte ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Die Studie Clarity AD ist die erste groß angelegte, konfirmatorische und globale RCT, die eine signifikante und bedeutsame Verlangsamung des Fortschreitens kognitiver und funktioneller Beeinträchtigungen der frühen Alzheimer-Krankheit durch eine krankheitsmodifizierende Anti-Amyloid-Behandlung eindeutig nachweisen konnte (AA 2024; Eisai Co., Ltd. 2023). 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 Amyloid-Beta (Aβ)-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 im Vergleich zum Kontrollarm hoch signifikante Unterschiede in kognitiven und funktionellen Endpunkten sowie Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf (van Dyck 2023). 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 (Alzheimer's Research UK 2024; Arshavsky 2014). 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. Die zahlreichen und über multiple Endpunkte hinweg konsistent positiven Ergebnisse zu Lecanemab in der Studie Clarity AD stellen somit einen beispiellosen und grundlegenden Meilenstein in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit dar (AA 2024).

Die Patienten erhielten in der Studie Clarity AD entweder zweiwöchentlich 10 mg/kg Lecanemab entsprechend der Fachinformation (Eisai GmbH 2025a) oder Placebo. Es bestand zudem während des Behandlungszeitraums die Möglichkeit zur Initiierung einer Begleittherapie mit einer symptomatischen Alzheimer-Medikation (AChEI und/oder Memantin) entsprechend der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“, sofern sie medizinisch angezeigt war. Patienten, die bereits zu Baseline Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit erhielten, mussten diese in den vorangegangenen 12 Wochen in stabiler Dosis einnehmen und waren dazu angehalten, die Dosis während des Studienverlaufs stabil zu halten. Zudem durften die Patienten auch nicht-medikamentöse Behandlungen wie z.B. Physio- oder Ergotherapie erhalten, sofern dies medizinisch angezeigt und notwendig war, was dem aktuellen Behandlungsstandard gemäß der deutschen S3-Leitlinie entspricht (DGN 2025). Somit bildet die pivotale Zulassungsstudie Clarity AD den deutschen Versorgungskontext für Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit ab.

Die Behandlungsdauer mit Lecanemab betrug in der doppelt verblindeten RCT-Phase der Studie Clarity AD 18 Monate, was den Empfehlungen der European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur, EMA)-Guideline zu klinischen Untersuchungen in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit entspricht (EMA 2018).

Mit der pivotalen Zulassungsstudie Clarity AD liegt für die Ableitung des Zusatznutzens von Lecanemab gegenüber der ZVT eine doppelt verblindete RCT der Phase 3 vor. Das oben bereits angeführte sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der patientenrelevanten Endpunkte als niedrig bewertete Verzerrungspotenzial belegt die hohe Studienqualität sowie die Validität der Studie und der erhobenen Endpunkte. Neben der hohen Studienqualität sollte bei der Beurteilung der Aussagekraft der pivotalen Zulassungsstudie Clarity AD berücksichtigt werden, dass Daten von insgesamt 1795 Patienten ausgewertet wurden und keine relevanten Unterschiede in den Subgruppen vorlagen. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass keine relevanten statistisch signifikanten Interaktionen für die klinische Subgruppe (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vs. leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit), für die klinische Subgruppe + Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (keine symptomatische Behandlung der Alzheimer-Krankheit vs. mit AChEI allein vs. mit Memantin) sowie für den ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp + Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline (Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline vs. homozygote Träger oder Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline) beobachtet wurden, weshalb die Betrachtung der Gesamtpopulation sachgerecht ist.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter 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	A1	Patienten, die nicht E1 entsprechen
Intervention	E2	Lecanemab (10 mg/kg Körpergewicht, intravenös, zweiwöchentlich)	A2	Lecanemab nur in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von 10 mg/kg oder andere Wirkstoffe gemäß E2
Vergleichstherapie	E3	„Krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ (beobachtendes Abwarten bis hin zum Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien, wenn dies vom Arzt und dem Patienten als angemessen erachtet wird)	A3	Keine Therapie mit der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ gemäß E3
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein Endpunkt aus den gelisteten Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität (Symptome) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	• Andere Endpunkte als in E4 • Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, z.B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien, tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	≥ 18 Monate Behandlungsdauer	A6	< 18 Monate Behandlungsdauer
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation zu RCT	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; kg: Kilogramm; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); mg: Milligramm; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie), ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten und ergänzenden Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts, -protokolls und -analyseplans. Die Extraktion und Dokumentation wurden unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Aspekte durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Lecanemab im Vergleich zur ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ wurde auf Basis der Ergebnisse der pivotalen, multinationalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten Phase 3 Zulassungsstudie Clarity AD (Evidenzstufe Ib) bewertet. Die Studie Clarity AD umfasste den direkten Vergleich von Lecanemab gegenüber dem Versorgungsstandard plus Placebo (operationalisiert gemäß der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“) bei erwachsenen Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, 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 (UE, das zum Tod führte), Morbidität (globaler CDR-Score, CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCOMS und EQ-5D-5L VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (ADCS MCI-ADL und QOL-AD) und Verträglichkeit. Ergänzend werden die Ergebnisse zu den Biomarker-assoziierten Endpunkten dargestellt.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß der in der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Lecanemab vs. Placebo (operationalisiert gemäß der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“)

Endpunktkategorie **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 ≥ 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 ≥ 2,7 Punkte im CDR-SB	RR 0,80 [0,644; 0,989]	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens**
Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte in der ADAS-Cog14	RR 0,77 [0,559; 1,061]	
Verschlechterung um ≥ 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 ≥ 7,95 Punkte in der ADCS MCI-ADL	RR 0,73 [0,607; 0,876]	**Beleg / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich**
Verschlechterung um ≥ 5,85 Punkte in der QOL-AD	RR 0,74 [0,547; 1,007]	
Verträglichkeit		
Gesamtraten		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Jegliches UE	RR 1,08 [1,044; 1,127]	
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 (mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied)		
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]	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens**
PT Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung	RR 1,82 [1,381; 2,410]	
PT Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/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 Oberflaechliche 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 adapted for mild cognitive impairment; 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); 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

Mortalität

Die Ableitung des Zusatznutzens von Lecanemab erfolgte in der vorliegenden Nutzenbewertung für den Endpunkt Mortalität über den Endpunkt UE, das zum Tod führte. Die Analyse des Endpunkts 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 MMRM-Analysen des Endpunkts mittlere Veränderung im Amyloid-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: LS-MWD -59,118; 95 %-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 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 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 ≥ 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 (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 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) (Tahami Monfared 2022b) mit größtmöglichem Erhalt von Kognition und Funktion. Zudem kommen die durch Lecanemab langsamer fortschreitende Krankheitsprogression infolge der verringerten Aβ-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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 der ADAS-Cog14.

Die Analyse der Verschlechterung um ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Verträglichkeit

Die Analysen der Endpunkte zur Verträglichkeit zeigten für die Gesamtraten zu 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: RR 1,08; 95 %-KI [1,044; 1,127]; UE, das zum Therapieabbruch führte: RR 2,28; 95 %-KI [1,479; 3,525]).

In den Analysen zu den UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrads zeigten sich statistisch signifikante Nachteile für Lecanemab im Vergleich zu Placebo bei ARIA-E (RR 7,52; 95 %-KI [4,427; 12,792]), 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 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 %) (Eisai Inc. 2023b; van Dyck 2023). 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 SOC und 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]), oberflaechliche 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 Kategorie zuzuordnen sind. Die aufgetretenen UE waren im vorliegenden Anwendungsgebiet 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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 belegten eindrücklich, dass Lecanemab die erkrankungstypische Pathologie, bestimmt anhand von Aβ, 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 (Alzheimer's Research UK 2024; Arshavsky 2014). 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 ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Lecanemab (Handelsname LEQEMBI®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind (Eisai GmbH 2025a). Die Alzheimer-Krankheit wird heute als Kontinuum verstanden, das von einer präklinischen, symptomatisch unauffälligen Phase bis hin zur schweren Demenz reicht, und dessen Übergänge fließend sowie patientenindividuell sind. MCI und leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit stellen zusammen das AWG der frühen Alzheimer-Krankheit (early Alzheimer's Disease) dar.

Lecanemab kann einen bisher nicht gedeckten therapeutischen Bedarf zur kausalen Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit erfüllen, indem es auf die zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse der Amyloid-Akkumulation und nachgeschaltete neurodegenerative Prozesse wirkt, wie insbesondere die Ergebnisse zu Biomarker-assoziierten Endpunkten belegen. Dieser kausale Behandlungsansatz führt klinisch zu einer deutlichen Verlangsamung der Krankheitsprogression, die sich letztlich in einer deutlich geringer ausgeprägten Beeinträchtigung kognitiver und funktioneller Leistungen niederschlägt.

Zur Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels Lecanemab wurde im vorliegenden AWG der frühen Alzheimer-Krankheit das „krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) herangezogen. 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.

Folgende Fragestellung ließ sich ableiten:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens 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 ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, gegenüber „krankheitsverlaufsbegleitendem Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität einschließlich relevanter Biomarker-assoziierter Endpunkte, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit in einer RCT zu bewerten?

Patientenpopulation und Intervention

Lecanemab wird gemäß Fachinformation angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter 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 (Eisai GmbH 2025a). Daraus ergeben sich als Zielpopulation Patienten mit einer frühen Alzheimer-Krankheit und bestätigter Amyloid-Pathologie, die entweder ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind.

Die für die Nutzenbewertung relevante Intervention ist Lecanemab – ein rekombinanter humanisierter, monoklonaler Antikörper, der sich gegen Aβ-Proteine richtet. Lecanemab bindet mit hoher Selektivität an lösliche Aβ-Aggregate (Oligomere und Protofibrillen) im Vergleich zu Monomeren und unlöslichen Fibrillen (Söderberg 2022; Tucker 2015). Lecanemab hat eine einzigartige duale Wirkung und greift in die Pathomechanismen der Alzheimer-Krankheit an mehreren Stellen ein. Zum einen bewirkt Lecanemab eine rasche Auflösung der für die Alzheimer-Krankheit charakteristischen Aβ-Plaques und zum anderen werden auch die hochgradig toxischen Protofibrillen entfernt, die an der Bildung von neuen Aβ-Plaques beteiligt sind und auch für sich allein die für die Alzheimer-Krankheit typischen neuronalen Schädigungen verursachen. Durch diese duale Wirkung bietet Lecanemab den Patienten die Chance auf eine anhaltende Reduktion der durch die Alzheimer-Krankheit entstandenen Aβ-Belastung.

Der Wirkmechanismus von Lecanemab wird in Modul 2 des vorliegenden Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

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. Neben den bisher einzig zugelassenen symptomatischen Therapien gibt es mit dem Antikörper Lecanemab nun in Europa erstmalig eine krankheitsmodifizierende Therapie (Alzheimer Europe 2023; Cummings 2024; Fortea 2024; Sheikh 2023; Varadharajan 2023). 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 (G-BA 2025b). Die zulassungsrelevanten randomisierten, kontrollierten Studien Clarity AD und 201 haben gezeigt, dass symptomatische Therapien aufgrund ihrer unterschiedlichen Wirkprinzipien zusätzlich zu einer krankheitsmodifizierenden Therapie bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden können, sofern dies vom Arzt und dem Patienten als angemessen erachtet wird. Dies gilt für Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ebenso wie für Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit. Ob und wann eine symptomatische Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit angezeigt ist, ist abhängig vom patientenindividuellen Verlauf der Erkrankung. Vor der Verfügbarkeit von Lecanemab als erste krankheitsmodifizierende Therapie im AWG der frühen Alzheimer-Krankheit stand bisher bis zum Einsatz von symptomatischen Therapien nur beobachtendes Abwarten zur Verfügung.

Als ZVT für das zu bewertende Arzneimittel Lecanemab wurden vom G-BA im AWG der frühen Alzheimer-Krankheit für Erwachsene mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit (im Folgenden auch als Teilpopulation a bezeichnet) beobachtendes Abwarten und für Erwachsene mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (im Folgenden auch als Teilpopulation b bezeichnet) eine symptomatische Behandlung mit den AChEI Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin, welche als symptomatische Begleittherapien in beiden Studienarmen der beiden zulassungsrelevanten Studien eingesetzt werden konnten, bestimmt. Die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 Studie Clarity AD umfasst Daten für beide vom G-BA bestimmten Teilpopulationen. Aufgrund statistisch nicht signifikanter Interaktions-p-Werte für Patienten der Teilpopulation a und der Teilpopulation b gegenüber der Gesamtpopulation ist es aus statistischer Sicht adäquat, die Gesamtpopulation zu bewerten. Des Weiteren entspricht die Aufteilung in diese beiden Teilpopulationen nicht dem Verständnis der Alzheimer-Krankheit als Kontinuum und auch nicht der deutschen Versorgungsrealität, in der sowohl Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oftmals mit AChEI off-label behandelt werden als auch Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit häufig keine AChEI erhalten. Daher werden die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation dargestellt.

Zur Nutzenbewertung von Lecanemab wird somit im vorliegenden AWG der frühen Alzheimer-Krankheit für die beiden vom G-BA bestimmten Teilpopulationen a und b das „krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ als ZVT herangezogen, da beide vom G-BA definierten Teilpopulationen von dieser ZVT umfasst werden. Das „krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ wurde in der pivotalen

Studie Clarity AD adäquat umgesetzt. Es umfasst dabei das beobachtende Abwarten (entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT für Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit; Teilpopulation a) bis hin zum Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien (entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT für Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit; Teilpopulation b), wenn dies vom Arzt und dem Patienten als angemessen erachtet wird. Für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier wird die Studie 201 nicht herangezogen, da die pivotale Studie Clarity AD hinsichtlich der Aussagekraft der Studie 201 deutlich überlegen ist. Eine ausführliche Begründung erfolgt im Rahmen von Abschnitt 4.3.1.1.1.

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 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 Add-on-Effekts 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 bestätigte, 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 gemeinsame Betrachtung der Gesamtpopulation, wie sie für die Studie Clarity AD im Studienprotokoll festgelegt wurde, gegenüber der post hoc durchgeführten, 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 Begleittherapien, 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 eine 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 Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit 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 Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit 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 mit Alzheimer-Demenz mit AChEI behandelt (Bohlken 2018). Dies unterstreicht die Position von Eisai, dass bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, 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 (Ludwig 2021, 2023, 2024, 2025). 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 Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit sowie der vorliegenden Evidenz für die Wirksamkeit der AChEI bei leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit 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 (DGPPN 2023). Gemäß einer aktuellen Umfrage in 215 deutschen Expertenzentren leiten 40 % der dort behandelnden Fachärzte bei diesen Patienten eine Therapie mit AChEI ein (Bartels 2020). 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 Behandlung mit AChEI off-label bei Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit eine gängige Praxis im Versorgungsalltag ist (Benson 2025).

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 Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, 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.

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lecanemab wurden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit entsprechend der AM-NutzenV dargestellt (BMJV 2025). Zusätzlich wurden relevante Biomarker-assoziierte Endpunkte zur Beurteilung der Morbidität dargestellt.

Die im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte wurden in Abschnitt 4.2.5.2 detailliert beschrieben.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lecanemab erfolgte anhand einer RCT der Phase 3 (im Folgenden Studie Clarity AD genannt; eine weitere Bezeichnung ist Studie 301).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien berücksichtigten die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus (Tabelle 4-3).

Patientenpopulation

Die Studienpopulation umfasste die bewertungsrelevante Patientenpopulation der Erwachsenen mit klinisch diagnostizierter 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.

Intervention

Als Intervention wurde Lecanemab (LEQEMBI®) festgelegt, ein monoklonaler Antikörper zur krankheitsmodifizierenden Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit. Die Bewertung erfolgte gemäß Fachinformation in der zugelassenen Dosierung für Lecanemab (10 mg/kg Körpergewicht zweiwöchentlich als intravenöse Infusion) (Eisai GmbH 2025a).

Vergleichstherapie

Der Nachweis des Zusatznutzens von Lecanemab wurde im vorliegenden Dossier anhand eines direkten Vergleichs mit der ZVT, dem „krankheitsverlaufsbegleitenden Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“, dargestellt. Das „krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ umfasste beobachtendes Abwarten bis hin zum Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien, wenn dies vom Arzt und dem Patienten als angemessen erachtet wurde (siehe Abschnitt 4.2.1 und Modul 3 A, Abschnitt 3.1).

Endpunkte

Die folgenden Endpunkte aus der Studie Clarity AD wurden zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte verwendet:

Mortalität

- Unerwünschtes Ereignis (UE), das zum Tod führte

Morbidität

- Clinical Dementia Rating (CDR) (Globaler CDR-Score und Sum of Boxes [CDR-SB])
- Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item version (ADAS-Cog14)
- Alzheimer's disease composite score (ADCOMS)
- European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale (EQ-5D-5L VAS)

- Biomarker-assoziierte Endpunkte, ergänzend dargestellt
    - Amyloid-Positronen-Emissions-Tomografie (PET) mittels Centiloid-Skala
    - Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala
    - Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis
    - Liquor Gesamt (t)-Tau
    - Liquor Phospho (p)-Tau181

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment (ADCS MCI-ADL)
- Quality of life in Alzheimer's disease scale (QOL-AD)
- Zarit Burden Interview (ZBI), ergänzend dargestellt

Verträglichkeit

- Gesamtraten
    - Jegliches UE
    - Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)
    - Schweres UE
    - UE, das zum Therapieabbruch führte
    - Nicht-schweres UE, ergänzend in Anhang 4-G dargestellt
- UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, ergänzend in Anhang 4-G dargestellt
    - Jegliches UE
    - SUE
    - Schweres UE
- UE von besonderem Interesse (adverse event of special interest, AEOSI), jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad bzw. Einstufung (schwerwiegend, schwer, nicht-schwer [ergänzend in Anhang 4-G dargestellt])

- Amyloidbedingte Anomalie (Amyloid related imaging abnormalities, ARIA) Oedem/Effusion bei der Bildgebung (ARIA – edema / effusion, ARIA-E)
- ARIA-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung (ARIA – microhemorrhages and hemosiderin deposits, ARIA-H)
  - ARIA-H Makroblutung
  - ARIA-H superfizielle Siderose
  - ARIA-H zerebrale Mikroblutung
  - Isolierte ARIA-H
- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
- Hautausschlag
- Andere Überempfindlichkeitsreaktionen
- Suizidales Verhalten
- Suizidgedanken
- Körpertemperatur erhöht

- UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (Preferred Term, PT)
  - Jegliches UE
  - SUE
  - Schweres UE
  - UE, das zum Therapieabbruch führte (deskriptiv)

Studientypen

Die Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lecanemab kann mittels prospektiver RCT am besten beantwortet werden. In der Selektion galt dieser Studientyp als Einschlusskriterium.

Studiendauer

Die Behandlungsdauer mit Lecanemab betrug in der doppelt verblindeten RCT-Phase der Studie Clarity AD 18 Monate, welche im AWG die beste verfügbare Evidenz darstellt und den Empfehlungen der EMA-Guideline zu klinischen Untersuchungen in der Behandlung der

Alzheimer-Krankheit entspricht (EMA 2018). Vor diesem Hintergrund war die in der Niederschrift zum Beratungsgespräch dargelegte Ausführung des G-BA, dass „vor dem Hintergrund der mangelnden Abgrenzung der unterschiedlichen Krankheitsstadien (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vs. leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) und der prognostischen Unsicherheit kognitiver Störungen“ eine Studiendauer von länger als 18 Monaten, vor allem bei Patienten mit MCI, empfohlen wird, aus Sicht von Eisai nicht nachvollziehbar, insbesondere da keine dieser Empfehlung zugrunde liegenden Untersuchungen oder Referenzen angeführt wurden (G-BA 2023). Es wurden daher ausschließlich Studien mit einer Behandlungsdauer mit Lecanemab von mindestens 18 Monaten eingeschlossen.

Sprache

Es wurden ausschließlich Publikationen in deutscher und englischer Sprache eingeschlossen.

Publikationstyp

Es wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen Ergebnisse einer RCT mit vorliegenden Studienergebnissen in Form einer Vollpublikation oder eines Studienberichts vorlagen, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügte und so eine adäquate Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichte. Daher wurden nur die Ergebnisse prospektiver RCT mit Studienergebnissen vorliegend in Form eines Studienberichts oder einer Publikation eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.

Studienstatus

Es wurden ausschließlich abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorlagen, eingeschlossen. Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen, wurden ausgeschlossen.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Population	E1	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter 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	A1	Patienten, die nicht E1 entsprechen
Intervention	E2	Lecanemab (10 mg/kg Körpergewicht, intravenös, zweiwöchentlich)	A2	Lecanemab nur in anderer als der gemäß Fachinformation empfohlenen Tagesdosis von 10 mg/kg oder andere Wirkstoffe gemäß E2
Vergleichstherapie	E3	„Krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ (beobachtendes Abwarten bis hin zum Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien, wenn dies vom Arzt und dem Patienten als angemessen erachtet wird)	A3	Keine Therapie mit der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ gemäß E3
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein Endpunkt aus den gelisteten Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität (Symptome) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4	• Andere Endpunkte als in E4 • Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientypen	E5	RCT	A5	Andere Studien als RCT, z.B. einarmige klinische Studie, Fallberichte, Fallserien, tierexperimentelle Studien
Studiendauer	E6	≥ 18 Monate Behandlungsdauer	A6	< 18 Monate Behandlungsdauer
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation zu RCT	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; kg: Kilogramm; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); mg: Milligramm; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie), ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte

kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lecanemab sowie mit der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ im vorliegenden AWG wurde am 25.07.2025 entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken, jeweils über die Suchoberfläche Ovid, durchgeführt:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (inklusive „in-process & other non-indexed citations”)
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Für die Eingrenzung auf den Studientyp 'Randomisierte kontrollierte Studien' wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong 2006).

Die Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zu Population, Studiendesign sowie Intervention zusammen und wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen wurden in Anhang 4-A abgebildet. Ergebnisse zu den Recherchen wurden in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Anhang 4-C dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lecanemab sowie mit der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ im vorliegenden AWG wurde am 25.07.2025 in den folgenden Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov (https://www.clinicaltrials.gov)

- European Union - Clinical Trials Register (EU-CTR) (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search)

- Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency, EMA) (https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home)

- Arzneimittelinformationssystem (AMIce), Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml)

Für die Suche kam für jedes Studienregister bzw. jede Studienergebnisdatenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Die Recherche für Clinical Data und AMIce beschränkte sich entsprechend den Vorgaben auf die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregister-recherche) identifiziert wurden. Die Dokumentation der Suchstrategie war in diesen beiden Datenbanken nicht erforderlich. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Da gemäß eines aktuellen Arbeitspapiers der Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf eine Suche im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) verzichtet werden kann, wurde diese für das vorliegende Nutzendossier nicht durchgeführt (G-BA 2025a; IQWiG 2024). Eine detaillierte Beschreibung der Studienregisterrecherche findet sich in Anhang 4-B. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 und Anhang 4-D abgebildet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden AWG wurde am 25.07.2025 entsprechend den Vorgaben auf der Website des G-BA (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) durchgeführt. Dabei wurde nach Nutzenbewertungen entsprechend der (frühen) Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Publikationen und Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte anhand der im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-8). Die Prüfung der erhaltenen Treffer aus der bibliografischen Recherche auf ihre Relevanz erfolgte in einem ersten Schritt auf Basis des Titels und des Abstracts, anschließend wurde bei als potenziell relevant erachteten Publikationen der Volltext gesichtet. Die Bewertung über den Ein- oder Ausschluss wurde von zwei Gutachtern unabhängig voneinander vorgenommen. Bei voneinander abweichenden Einschätzungen beider Gutachter wurde durch Diskussion eine einheitliche Bewertung erzielt.

Die Identifikation relevanter Studien aus Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken folgte der gleichen Prozedur.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten sowie ergänzenden Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts. Die Extraktion und Dokumentation wurden unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene (A)
    - Erzeugung der Randomisierungssequenz
    - Verdeckung der Gruppenzuteilung
    - Verblindung der Patienten sowie der Behandler
    - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
    - Sonstige Verzerrungsaspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene (B)
    - Verblindung der Endpunkterheber
    - Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
    - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
    - Sonstige Verzerrungsaspekte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials, das aus der Selektion der Studienpopulation resultierte, wurde anhand der Randomisierung der Patienten vorgenommen. Dabei mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Patienten adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Ebenfalls musste die Randomisierungssequenz dem Prüfarzt verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden, sollten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Bei offen durchgeführten Studien ist die mögliche Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die gültigen Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Dabei wurde die ITT-Population als die Studienpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotenzial betrachtet. Die Einhaltung des

ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dokuments u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (z.B. von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten) in der Auswertung < 5 % betrug.

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte in den Kategorien der Ergebnissicherheit „hoch“ und „niedrig“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung war dann anzunehmen, wenn sich die Ergebnisse insgesamt oder die Ergebnisse auf Endpunktebene grundlegend veränderten.

Wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) mit „hoch“ bewertet, erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) ebenfalls als „hoch“. Ein hohes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss der Daten.

Im Methodenpapier Version 7.0 des IQWiG wurden die Kategorien zur Graduierung des Ausmaßes beschrieben (IQWiG 2023):

- **hohe qualitative Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial
- **mäßige qualitative Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial
- **geringe qualitative Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisierten vergleichenden Studie.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik der eingeschlossenen RCT wurden anhand der Vorgaben des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 und Flow-Chart) beschrieben (siehe Anhang 4-E).

Das CONSORT-Statement diente als Checkliste (Schulz 2010) und erforderte Ausführungen zu jedem der gebotenen Items (Moher 2012). Das Ziel der Studie, die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen wurden in Item 2b bis 6 beschrieben. Die Fallzahlplanung, das Vorgehen zur Randomisierung, die Generierung der Randomisierungssequenz, die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen, die Verblindung und die adäquate Anwendung statistischer Analysemethoden wurden in Item 7 bis 12 dargestellt. Die Bewertung dargestellter Ergebnisse wurde anhand der Zahl der eingeschlossenen, randomisierten, behandelten und analysierten Patienten beurteilt. Studienabbrüche und Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden präzise beschrieben. Der Durchführungszeitraum der Studie, die Nachbeobachtung der Patienten und die Beendigung der Studie wurden ebenso exakt in Item 13 und 14 beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n)

[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation der Studie Clarity AD umfasste Erwachsene mit klinisch diagnostizierter MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie. In Tabelle 4-4 wurden die Patientencharakteristika zu Baseline beschrieben (Eisai Inc. 2023b).

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie Clarity AD zu Baseline

Kategorie	**Ausprägung**
Geschlecht, n (%)	• Weiblich • Männlich
Alter (Jahre)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
Altersgruppe (Jahre), n (%)	• < 65 • ≥ 65 bis < 75 • ≥ 75
Größe (cm)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
Gewicht (kg)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
BMI (kg/m²)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
Ethnische Gruppe, n (%)	• Kaukasisch • Schwarz oder afroamerikanisch • Asiatisch • Andere

Kategorie	**Ausprägung**
Ethnizität, n (%)	• Hispanisch oder lateinamerikanisch • Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch
Region (IxRS), n (%)	• Nordamerika • Europa (mit Australien) • Asien-Pazifik
ApoE ε4-Trägerstatus (Labor), n (%)	• Träger • Nichtträger
ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Labor), n (%)	• Heterozygote Träger • Homozygote Träger • Nichtträger
ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Labor) und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline (CRF), n (%)	• Nichtträger und heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline • Homozygote Träger oder Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline
Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit (CRF), n (%)	• Ja • Nein
Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit (CRF), n (%)	• AChEI allein • Memantin allein • AChEI und Memantin • Keine
Klinische Subgruppe (CRF), n (%)	• MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit • Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit
Globaler CDR-Score, n (%)	• 0,5 (Sehr leichte Demenz) • 1 (Leichte Demenz)
CDR-SB (Score)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
ADAS-Cog14 (Score)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
ADCOMS (Score)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max

Kategorie	**Ausprägung**
MMST (Score)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
EQ-5D-5L VAS (Score)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
ADCS MCI-ADL (Score)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
QOL-AD (Score)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
ZBI (Score)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
Liquor t-Tau (pg/ml)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
Liquor p-Tau181 (pg/ml)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
Zeit seit Diagnosestellung (Jahre)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max

Kategorie	Ausprägung
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
Altersgruppe bei Diagnosestellung (Jahre)	• 30 bis < 50 • 50 bis < 65 • 65 bis < 75 • ≥ 75
Alter beim Auftreten der ersten Symptome (Jahre)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
Altersgruppe beim Auftreten der ersten Symptome (Jahre)	• 30 bis < 50 • 50 bis < 65 • 65 bis < 75 • ≥ 75
Zeit seit dem Auftreten der ersten Symptome (Jahre)	• N • MW (SD) • Median • Min, Max
Aβ: Amyloid-Beta; 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; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; cm: Centimeter; CRF: Case Report Form; EQ-5D-5L VAS: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale; IxRS: Interactive Voice/Web Response System; kg: Kilogramm; Max: Maximum; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); Min: Minimum; ml: Milliliter; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; m²: Quadratmeter; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; pg: Pikogramm, p-Tau181: Phospho-Tau181, SD: Standard Deviation (Standardabweichung), t-Tau: Gesamt-Tau; ZBI: Zarit Burden Interview	

Patientenrelevante Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie Clarity AD die Änderung gegenüber Baseline des CDR-SB nach 18 Monaten Behandlung untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden die Daten für diverse den Krankheitsverlauf beschreibende Scores sowie die gesundheits- und krankheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Als weiterer patientenrelevanter Endpunkt wurde die Verträglichkeit der Behandlung untersucht.

Zusätzlich wurde in der Studie Clarity AD die Änderung in relevanten Biomarker-assoziierten Endpunkten bezüglich der Alzheimer-Pathologie untersucht, welche ergänzend dargestellt wurden.

Zusammenfassend wurden die folgenden patientenrelevanten bzw. Biomarker-assoziierten Endpunkte der Studie Clarity AD im vorliegenden Nutzendossier berichtet:

Mortalität

- UE, das zum Tod führte

Morbidität

- Globaler CDR-Score und CDR-SB
- ADAS-Cog14
- ADCOMS
- EQ-5D-5L VAS
- Biomarker-assoziierte Endpunkte, ergänzend dargestellt
    - Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala
    - Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala
    - Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis
    - Liquor Gesamt-Tau
    - Liquor Phospho-Tau181

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- ADCS MCI-ADL
- QOL-AD
- ZBI, ergänzend dargestellt

Verträglichkeit

- Gesamtraten
    - Jegliches UE
    - Schweres UE
    - SUE

  - UE, das zum Therapieabbruch führte
  - Nicht-schweres UE, ergänzend in Anhang 4-G dargestellt
- UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, ergänzend in Anhang 4-G dargestellt
  - Jegliches UE
  - Schweres UE
  - SUE
- AEOSI, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwer, schwerwiegend, nicht-schwer [ergänzend in Anhang 4-G dargestellt])
  - ARIA-E
  - ARIA-H
    - ARIA-H Makroblutung
    - ARIA-H superfizielle Siderose
    - ARIA-H zerebrale Mikroblutung
    - Isolierte ARIA-H
  - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
  - Hautausschlag
  - Andere Überempfindlichkeitsreaktionen
  - Suizidales Verhalten
  - Suizidale Gedanken
  - Körpertemperatur erhöht
- UE nach SOC und PT
  - Jegliches UE
  - Schweres UE
  - SUE

- UE, das zum Therapieabbruch führte (deskriptiv)

Clinical Dementia Rating (CDR)

Der CDR ist ein Messinstrument zur Diagnostik und systematischen Beurteilung des Schweregrades verschiedener Demenzen, einschließlich der Alzheimer-Demenz (Hughes 1982; IQWiG 2007; McDougall 2021). Eine Bewertung mittels des CDR-Instruments erfolgt als halbstrukturiertes Interview durch einen Prüfarzt mit dem Patienten, der dessen Leistungsbeeinträchtigung in drei Kognitionsdomänen (Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösung) und drei Funktionsdomänen (Gemeinschaftliche Angelegenheiten, Haushalt und Hobbys, Körperpflege) einschätzt (Cedarbaum 2013; Hughes 1982; O'Bryant 2008). Jede Domäne kann auf Grundlage der Antworten des Patienten durch einen Prüfarzt auf einer fünfstufigen Skala wie folgt bewertet werden: 0 = Keine Beeinträchtigung; 0,5 = Fragwürdige Beeinträchtigung; 1 = Leichte Beeinträchtigung; 2 = Moderate Beeinträchtigung; und 3 = Schwere Beeinträchtigung (Washington University in St. Louis 2001). Die Körperpflege wird auf einer 4-stufigen-Skala bewertet, ohne dass eine Bewertung von 0,5 möglich ist (O'Bryant 2008). Eine CDR-Bewertung wird durch den Patienten selbst gemeinsam mit einem Prüfarzt durchgeführt. Aus der CDR-Bewertung können ein globaler Score und ein sogenannter Sum of Boxes (SB)-Score abgeleitet werden (Berg 1988; O'Bryant 2008).

Der globale CDR-Score ist eine Zusammenfassung der Bewertungen aller sechs Kognitions- bzw. Funktionsdomänen nach einem festgelegten Scoring-Mechanismus, welcher Patienten als gesund/nicht dement (Globaler CDR-Score = 0), fraglich dement (Globaler CDR-Score = 0,5), leicht dement (Globaler CDR-Score = 1), moderat dement (Globaler CDR-Score = 2) oder schwer dement (Globaler CDR-Score = 3) einstuft (Cedarbaum 2013; Hughes 1982; McDougall 2021). Der globale CDR-Score wird in der klinischen Praxis und in der Forschung regelmäßig zur Diagnostik und Einstufung des Schweregrads von Demenzerkrankungen eingesetzt (Cedarbaum 2013; DGN 2025; O'Bryant 2008). Für den globalen CDR-Score ergeben sich die Schwellenwerte für eine klinisch relevante Verschlechterung aus der Logik des CDR-Instruments. Eine Veränderung des globalen CDR-Scores stellt eine relevante Verschlechterung der kognitiven und funktionellen Leistung des Patienten und eine Änderung des Schweregrades der Alzheimer-Krankheit dar. Verändert sich bei einem Patienten mit MCI der Wert im globalen CDR-Score um ≥ 0,5 Punkte (entsprechend eines Übergangs von MCI zu leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) und bei Patienten mit leichter Demenz um ≥ 1 Punkt (entsprechend eines Übergangs von einer leichten Demenz zu einer moderaten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit), so ist dieser Unterschied als klinisch relevant anzusehen (Washington University in St. Louis 2001).

Der CDR-SB ist ein zusätzlicher quantitativer Score, der sich aus der Summe der Bewertungen aus jeder der sechs Domänen (sogenannten Boxen) ergibt (Cedarbaum 2013; McDougall 2021). Da jede Domäne somit eine maximal mögliche Punktzahl von drei Punkten hat, ergibt sich als Summe der Domänen für den CDR-SB eine mögliche Gesamtpunktzahl zwischen 0 bis 18 Punkten, bei der höhere Punktzahlen eine stärkere Beeinträchtigung von Kognition und Funktion anzeigen (McDougall 2021; O'Bryant 2008).

Mit dem CDR-SB ist es möglich, zwischen leichter Demenz und MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit zu unterscheiden (O'Bryant 2008). Ein CDR-SB Wert von 0 entspricht einer normalen Kognition und Funktion, während Werte zwischen 0,5 und 4 auf eine MCI und Werte zwischen 4,5 und 9 auf eine leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit hindeuten (Morris 1993; O'Bryant 2008). Darüber hinaus weist der CDR-SB eine hohe Präzision für die Messung von Veränderungen im Krankheitsverlauf auf (Berg 1988; O'Bryant 2008). Gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 wurde ein Wert von 15 % der Spannweite einer Skala als plausibler Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung identifiziert (IQWiG 2023). Im Falle des CDR-SB entspricht dies einer Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte.

Der globale CDR-Score und der CDR-SB sind krankheitsspezifische und etablierte Maße für die Beurteilung des Schweregrades einer frühen Alzheimer-Krankheit (Cedarbaum 2013). Die Validität und Reliabilität des globalen CDR-Score und des CDR-SB wurden insbesondere für die frühe Alzheimer-Krankheit wiederholt als adäquat bewertet (Cedarbaum 2013; Chaves 2007; Coley 2011; Fillenbaum 1996; IQWiG 2007; McDougall 2021; Nyunt 2013). Für den globalen CDR-Score wurde die interne Konsistenz, die Test-Retest-Reliabilität (Nyunt 2013), Interrater-Reliabilität (Chaves 2007), die Inhalts- und Kriterienvalidität (Fillenbaum 1996) und die Korrelation mit anderen objektiven Maßen der kognitiven Leistungsfähigkeit (Chaves 2007; Nyunt 2013) als hoch beurteilt. Für den CDR-SB wurden eine hohe interne Reliabilität, Test-Retest-Reliabilität, interne Veränderungssensitivität (Cedarbaum 2013; Coley 2011; McDougall 2021), eine akzeptable externe Veränderungssensitivität (Coley 2011) sowie eine hohe strukturelle und konvergente Validität nachgewiesen (Coley 2011). Folglich stellen der globale CDR-Score und der CDR-SB krankheitsspezifische, quantitative Maße für den Schweregrad der Alzheimer-Krankheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar. Da die Alzheimer-Krankheit progredient verläuft, ist eine Verlangsamung der Verschlechterung des Schweregrades und eine damit einhergehende Verlangsamung der Krankheitsprogression, die im vorliegenden Nutzendossier mittels globalem CDR-Score dargestellt wurde, als hoch patientenrelevant anzusehen. Eine Verlangsamung der Zeit bis zur Verschlechterung bedeutet für Patienten mit MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit eine Verlängerung der Zeit in früheren Stadien der Alzheimer-Krankheit und einen Gewinn von QALYs (Tahami Monfared 2022b), welcher auf den Erhalt von Funktion, Kognition und die Verlangsamung der Symptomverschlechterung zurückzuführen ist. Die Patientenrelevanz des globalen CDR-Score und des CDR-SB ergibt sich des Weiteren daraus, dass die Endpunkte die Kognition und Funktion eines Patienten bewerten, deren Verschlechterung und die daraus folgenden Beeinträchtigungen für den Patienten direkt wahrnehmbar sind. Der Patient erfasst durch die Bewertung mittels globalem CDR-Score und CDR-SB seine Symptome, die für ihn direkt spürbar sind und ihn je nach Stadium der Erkrankung im Alltag einschränken können.

Alzheimer‘s Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item version (ADAS-Cog14)

Die ADAS-Cog ist eine strukturierte Subskala des ADAS-Instruments nach Rosen et al. (Rosen 1984). Das ADAS-Instrument wurde zur Erfassung des Schweregrades von kognitiven und non-kognitiven Störungen entwickelt, welche für Patienten mit Alzheimer-Krankheit spezifisch sind. Das ADAS-Instrument besteht aus zwei Subskalen, der ADAS-Cog und der Alzheimer's

Disease Assessment Scale – Noncognitive subscale (ADAS-Noncog), deren Bewertungen die Stärke der Beeinträchtigung durch eine Alzheimer-Krankheit messen. Die ADAS-Noncog bezieht sich auf Stimmung und Verhalten, während die ADAS-Cog Erinnerung, Sprache und Praxis fokussiert. Eine Bewertung mittels der ADAS-Cog erfolgt durch den Patienten, der dabei von einem Prüfarzt begleitet wird (Kueper 2018; Potashman 2023; Rosen 1984).

Die ADAS-Cog eignet sich für den Einsatz an Patienten mit leichter bis moderater Alzheimer-Demenz und bestimmt den Schweregrad der mit der Alzheimer-Krankheit einhergehenden kognitiven Störungen anhand von 11 Items (Kueper 2018; Potashman 2023; Rosen 1984). Die Items umfassen unterschiedliche Aufgaben zu Fähigkeiten wie dem zeitlich versetzten Wiederholen von Wörtern, der Ausführung von Anweisungen, dem Benennen von Objekten, der konstruktiven und ideellen Praxis, der zeitlichen und räumlichen Orientierung, dem Wiedererkennen von Wörtern, der Erinnerung an Testanweisungen, der Auffassungsgabe, der Verständlichkeit der Sprache, Wortfindungsschwierigkeiten sowie der Fähigkeit, sich sprachlich auszudrücken (Kueper 2018). Einige Items umfassen mehrere Unteraufgaben. Das Instrument wird durch den Patienten selbst, begleitet durch einen Prüfarzt, ausgefüllt. Die ADAS-Cog wird regelhaft in Studien zur Alzheimer-Krankheit genutzt, um den Krankheitsverlauf von Patienten zu beobachten und gilt als Goldstandard zur Bewertung von antidementiven Behandlungsmethoden (IQWiG 2007; Kueper 2018; Potashman 2023; Rosen 1984). Des Weiteren wird er in der klinischen Diagnostik von Demenzen im Versorgungsalltag eingesetzt (DGN 2025).

In der Studie Clarity AD wurde die ADAS-Cog14 verwendet, eine Modifikation des zuvor beschriebenen ADAS-Cog-Instruments, welche 14 anstatt von 11 Items umfasst und besonders sensitiv für Änderungen im Krankheitsverlauf bei MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit ist (Wessels 2015). Modifikationen der ADAS-Cog wurden entwickelt, um die Sensitivität der Skala besonders für frühe Anzeichen der Alzheimer-Krankheit bzw. frühe Alzheimer-Krankheit sowie Änderungen im Zeitverlauf zu erhöhen (Kueper 2018; Mohs 1997; Potashman 2023). Im Falle der ADAS-Cog14 wurden zu den 11 Items drei Aufgaben zur Bewertung früher Alzheimer-Symptome hinzugefügt – das zeitlich versetzte Wiederholen von Wörtern, eine Labyrinth-Aufgabe und eine zahlenbasierte Aufgabe (Wessels 2015). Je nach Ausführung der Aufgaben und Unteraufgaben erhält der Patient eine Punktzahl für jede Aufgabe, die sich danach richtet, wie viele Fehler dem Patienten bei der Beantwortung und Ausführung der Aufgaben unterlaufen sind. Bei jedem Item kann der Patient, je nach Anzahl der Unteraufgaben, eine maximale Fehlerzahl von drei bis 24 erreichen. Durch die Summierung der einzelnen Punktzahlen ergibt sich für die ADAS-Cog14 ein Ergebnis zwischen 0 und 90 (Fehler-) Punkten, wobei eine Punktzahl von 0 keiner kognitiven Beeinträchtigung entspricht und eine Punktzahl von 90 eine maximale Beeinträchtigung anzeigt (Eisai Inc. 2022; Wessels 2015). Gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 wird ein Wert von 15 % der Spannweite einer Skala als plausibler Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung identifiziert (IQWiG 2023). Im Falle der ADAS-Cog14 entspricht dies einer Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte.

Die ADAS-Cog14 wurde bereits in mehreren klinischen Studien an Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit eingesetzt und kann daher als ein etabliertes, krankheitsspezifisches Maß für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs einer frühen Alzheimer-Krankheit bezeichnet werden (Ascher-Svanum 2015; Hager 2018; Honig 2018). Die Validität und Reliabilität diverser Modifikationen der ADAS-Cog wurden für die frühe Alzheimer-Krankheit als adäquat bewertet (Kueper 2018; Mavioglu 2006; Mohs 1997; Potashman 2023), wobei die Versionen der ADAS-Cog mit mehr als 11 Items aufgrund ihrer Änderungssensibilität als geeigneter für den Einsatz bei Populationen mit früher Alzheimer-Krankheit beurteilt wurden (Kueper 2018; Potashman 2023). Die Patientenrelevanz der ADAS-Cog14 ergibt sich daraus, dass der Endpunkt direkt die kognitive Leistungsfähigkeit eines Patienten bewertet, deren Verschlechterung für den Patienten unmittelbar wahrnehmbar ist und deren Erhalt für den Patienten höchstrelevant ist. Der Patient erfasst zudem seine Symptome, die für ihn direkt spürbar sind und ihn je nach Stadium der Erkrankung im Alltag einschränken können. Die Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit mittels der ADAS-Cog mit 11 Items, auf deren Grundlage die ADAS-Cog14 entwickelt wurde, wurde bereits vom IQWIG im Rahmen der Nutzenbewertung der AChEI als patientenrelevant eingestuft (IQWiG 2007).

Alzheimer's disease composite score (ADCOMS)

Der ADCOMS ist ein Komposit-Endpunkt, der speziell für die Schweregradeinteilung bei frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit entwickelt wurde (Tahami Monfared 2022a; Wang 2016). Der ADCOMS ermöglicht eine Einordnung kognitiver und funktioneller Einschränkungen von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit, insbesondere für Patienten mit MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, durch eine Kennzahl (Tahami Monfared 2022a; Wang 2016). Der Score ist dadurch für den Einsatz in klinischen Studien zur Beobachtung des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit geeignet (Wang 2016).

Die Berechnung des ADCOMS erfolgt als gewichtete lineare Kombination von 12 Items aus drei bereits existierenden, etablierten Instrumenten (Tahami Monfared 2022a; Wang 2016). Vier Items der ADAS-Cog (zeitlich versetztes Wiederholen von Wörtern, zeitliche und räumliche Orientierung, das Wiedererkennen von Wörtern, Wortfindungsschwierigkeiten), zwei Items des Mini-Mental-Status-Test (MMST) (zeitliche Orientierung, Abzeichnen) und alle sechs Items des CDR-SB (Drei Kognitionsdomänen: Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösung sowie drei Funktionsdomänen: Gemeinschaftliche Angelegenheiten, Haushalt und Hobbys, Körperpflege) bilden die prädiktiven Variablen des ADCOMS (Wang 2016). Der Wertebereich des Instruments liegt zwischen 0 und 1,97, wobei ein höherer Wert auf eine stärkere Beeinträchtigung hinweist (Wang 2016). Für die Einstufung des Schweregrads einer Alzheimer-Krankheit wurden folgende Grenzwerte festgelegt: Ein ADCOMS ≤ 0,29 weist auf eine normale Kognition hin, während ein ADCOMS-Wert > 0,29 und ≤ 0,50 auf eine MCI und ein ADCOMS-Wert > 0,50 und ≤ 0,80 auf eine leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit hindeutet (Tahami Monfared 2019). Gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 wird ein Wert von 15 % der Spannweite einer Skala als plausibler Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung identifiziert (IQWiG 2023). Im Falle des ADCOMS entspricht dies einer Verschlechterung um ≥ 0,3 Punkte.

Der ADCOMS ist ein vergleichsweise neues Instrument, für welches die Validität und Reliabilität für Patienten mit MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit als adäquat bewertet wurde (Tahami Monfared 2022a; Wang 2016). Der ADCOMS ist daher als krankheitsspezifisches, quantitatives Maß für den Gesundheitszustand eines Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit entsprechend der Bewertungen der einzelnen Skalen anzusehen und wird im Rahmen dieser Bewertung zur Erfassung der Morbidität herangezogen. Die Patientenrelevanz des ADCOMS ergibt sich daraus, dass der Endpunkt direkt die Kognition und Funktion eines Patienten bewertet, deren Verschlechterung für den Patienten unmittelbar wahrnehmbar ist. Der Patient erfasst auf den drei Instrumenten, die die Komponenten des ADCOMS bilden, zudem seine Symptome, die für ihn direkt spürbar sind und ihn je nach Stadium der Erkrankung im Alltag einschränken können.

Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Da zwei Items des MMST Bestandteile des Komposit-Endpunkts ADCOMS sind, wird der MMST im Folgenden kurz beschrieben. Der MMST war in der Studie Clarity AD kein präspezifizierter Endpunkt und wurde im vorliegenden Nutzendossier dementsprechend nur im Rahmen des Komposit-Endpunkts ADCOMS dargestellt.

Der MMST ist ein standardisiertes Messinstrument, welches zur systematischen Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei unterschiedlichen Demenz-Erkrankungen entwickelt wurde (Arevalo-Rodriguez 2021; Folstein 1975). Der MMST wird heutzutage außerdem zum Screening und zur Diagnostik von kognitiven Störungen, unter anderem der frühen Alzheimer-Krankheit, eingesetzt (Brugnolo 2009; DGN 2025; IQWiG 2007).

Der MMST wird gemeinsam von Patient und einem Prüfarzt durchgeführt und umfasst 11 Items mit insgesamt 30 Fragen und Aufgaben, die fünf Bereichen der kognitiven Funktion zugeordnet werden können: Orientierung, Rechnen, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Sprache (Arevalo-Rodriguez 2015; Arevalo-Rodriguez 2021). Jedes Item wird durch den Patienten beantwortet oder durchgeführt, woraufhin nach einem vorgegebenen Schema eine Punktzahl von dem Prüfarzt für das jeweilige Item vergeben wird. In der Summe kann für den MMST ein Ergebnis zwischen 0 und 30 Punkten erzielt werden, wobei eine geringere Punktzahl eine stärkere kognitive Beeinträchtigung impliziert, während höhere Punktzahlen eine geringere Beeinträchtigung anzeigen (Folstein 1975; Kurlowicz 1999). Die Items zeitliche Orientierung (max. fünf Punkte) und Abzeichnen (max. einen Punkt) sind im ADCOMS enthalten (Folstein 1975; Kurlowicz 1999).

European Quality of life – 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale (EQ-5D-5L VAS)

Der Fragebogen EQ-5D-5L ist ein von der internationalen Forschungsgruppe European Quality of Life (EuroQol) entwickeltes, verlässliches und validiertes Messinstrument für den Gesundheitszustand eines Patienten (EuroQol Group 1990; EuroQol Research Foundation 2025). Er wird vom Patienten selbst ausgefüllt und besteht aus einem deskriptiven Teil sowie einer visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS), die zusätzlich in den Fragebogen aufgenommen wurde, um den aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 zu

messen, wobei null für den "schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand" und 100 für den "besten denkbaren Gesundheitszustand" steht (EuroQol Group 1990; EuroQol Research Foundation 2025; Pickard 2012). Der Fragebogen wurde bereits in mehreren Studien mit Alzheimerpatienten eingesetzt (Mank 2022; Michalowsky 2021; Naglie 2006). Gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 wird ein Wert von 15 % der Spannweite einer Skala als plausibler Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung identifiziert (IQWiG 2023). Im Falle der EQ-5D-5L VAS entspricht dies einer Verschlechterung um ≥ 15 Punkte.

Die EQ-5D-5L VAS stellt ein allgemeines, quantitatives Maß für den Gesundheitszustand eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar. Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ergibt sich daraus, dass der Patient selbst eine Einschätzung über seinen allgemeinen Gesundheitszustand angibt, der im direkten Zusammenhang mit spürbaren Symptomen und Beeinträchtigungen durch die frühe Alzheimer-Krankheit stehen kann.

Biomarker-assoziierte Endpunkte

Im vorliegenden Nutzendossier wurden für das Staging und die Darstellung der Krankheitsprogression bei Alzheimer-Krankheit international anerkannte Biomarker (Biomarker-assoziierte Endpunkte) ergänzend dargestellt, um die Effektivität von Lecanemab im Hinblick auf die der Alzheimer-Krankheit zugrundeliegenden Pathomechanismen aufzuzeigen. Wie in Modul 2 dieses Nutzendossiers beschrieben, stützt sich die Pathologie der Alzheimer-Krankheit auf drei Merkmale: Amyloid-Pathologie, Tau-Pathologie sowie die Neurodegeneration (Blennow 2018). Biomarker für Amyloid- und Tau-Pathologie nehmen eine zentrale Stellung in den Forschungskriterien des National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) aus dem Jahre 2018 und der Alzheimer‘s Association (AA) aus dem Jahre 2024 sowie in den Kriterien der International Working Group (IWG) aus dem Jahre 2021 ein und werden für den Nachweis der Alzheimer-Krankheit herangezogen (DGN 2025; Jack 2018; Jack 2024).

Um die krankheitsmodifizierende Wirkung von Lecanemab auf die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Alzheimer-Krankheit zu zeigen, wird die Veränderung der Amyloid-Ablagerung im Gehirn, gemessen anhand der PET und unter Verwendung der Centiloid-Skala, das Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis sowie Liquor t-Tau und p-Tau181 dargestellt. Darüber hinaus wird eine Analyse derjenigen Patienten berichtet, die von Amyloid-positiv zu Baseline zu Amyloid-negativ nach 18 Monaten Behandlung gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala konvertierten.

Die Amyloid-PET und das Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis zeigen die Amyloid-Pathologie der Alzheimer-Krankheit auf, während die Liquor p-Tau181-Werte die Tau-Pathologie darstellen. Die Neurodegeneration wird durch Liquor t-Tau abgebildet (Jack 2018).

Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala

Die PET ist ein nuklearmedizinisches Verfahren, das unter Verwendung verschiedener radioaktiver Stoffe (sogenannte Tracer) zur Darstellung metabolischer Vorgänge im Körper eingesetzt wird. Eine Amyloid-PET ermöglicht im Speziellen einen in-vivo Nachweis von Aβ-Ablagerungen (Amyloid-Plaques) im Gehirn, welche in der Pathogenese der Alzheimer-

Krankheit eine herausragende Rolle spielen. Zum Nachweis von Aβ kommen die Tracer Florbetapir, Florbetaben und Flutemetamol zum Einsatz. PET-Daten werden in der klinischen Routine visuell ausgewertet. Im Falle des Amyloid-PET können Patienten so als Amyloid-positiv oder -negativ eingeordnet werden und das Ausmaß der Amyloid-Belastung kann interpretiert werden (Barthel 2017).

Zur einheitlichen Auswertung von Amyloid-PET Befunden wurde die sogenannte Centiloid-Skala entwickelt, durch die die Ergebnisse von Amyloid-PET-Scans zwischen Standorten und beim Einsatz unterschiedlicher Tracer verglichen werden können (Klunk 2015). Die Werte der Centiloid-Skala beziehen sich auf die globale, kortikale Amyloid-Belastung und liegen zwischen 0 und 100, wobei 0 für gesunde, Amyloid-negative Patienten steht und 100 der Amyloid-Belastung einer durchschnittlichen leichten bis moderaten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit entspricht (Amadoru 2020; Klunk 2015). Ein Centiloid-Wert von 12 wird in der Fachliteratur als Marker für den Übergang zu einer pathologischen Amyloid-Belastung beschrieben, ein Centiloid-Wert um die 30 repräsentiert die Existenz einer ausgebildeten Aβ-Pathologie (Salvadó 2019).

Die Messung der Amyloid-Belastung im Gehirn durch PET mittels Centiloid-Skala ist relevant, da sie die der Alzheimer-Krankheit zugrunde liegende Amyloid-Pathologie abbildet. Da Lecanemab darauf abzielt, die Entstehung von Amyloid-Plaques durch Bindung neurotoxischer Vorstufen zu verhindern bzw. bereits vorhandene Plaques aufzulösen, ist eine Messung der Amyloid-Belastung und ihrer Veränderung wichtig, um eine Amyloid-Clearance nachzuweisen, welche den krankheitsmodifizierenden Effekt von Lecanemab charakterisiert. Durch die Veränderung des Centiloid-Werts kann gezeigt werden, wie stark eine Therapie mit Lecanemab die Amyloid-Belastung als Merkmal der Alzheimer-Pathologie reduziert.

Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala

Anhand des Centiloid-Schwellenwerts von 30 als Auswertung einer Amyloid-PET kann ein Patient als Amyloid-positiv (Centiloid-Wert ≥ 30) oder Amyloid-negativ (Centiloid-Wert < 30) eingeordnet werden (Eisai Inc. 2023b).

Auch der Anteil der Patienten, die gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ konvertierten spiegelt ebenso wie die Veränderung der PET-Centiloid-Werte die krankheitsmodifizierende Wirkung von Lecanemab wider. Durch die Veränderung des Amyloid-Status kann gezeigt werden, wie stark eine Therapie mit Lecanemab die Amyloid-Belastung als Merkmal der Alzheimer-Pathologie reduziert.

Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis

Die Peptide $A\beta_{42}$ und $A\beta_{40}$ sind etablierte Biomarker der Alzheimer-Pathologie. Sie bestehen aus 42 bzw. 40 Aminosäuren und sind Bestandteile der an der Pathogenese der Alzheimer-Demenz beteiligten zerebrovaskulären Amyloid-Ablagerungen (Masters 1985), wobei aggregierte $A\beta_{42}$-Peptide den Hauptbestandteil ausmachen und vaskuläre Amyloid-Ablagerungen überwiegend aus $A\beta_{40}$ bestehen (Gravina 1995; Schindler 2019). Bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit liegt ein reduziertes $A\beta_{42/40}$-Verhältnis vor, da bei einer

vorliegenden Alzheimer-Pathologie insbesondere $A\beta_{42}$ reduziert im Liquor auftritt. Dies impliziert eine zunehmende Amyloid-Pathologie (Constantinides 2023).

Das Verhältnis von $A\beta_{42}$ und $A\beta_{40}$ wurde intensiv untersucht und schließlich als wichtiger Liquor-Biomarker in die Diagnostik der Alzheimer-Krankheit integriert (Amft 2022; Sacchi 2022; Xu 2022). Für die Bestimmung im Liquor ist eine Lumbalpunktion erforderlich. Das $A\beta_{42/40}$-Verhältnis im Plasma ist als Biomarker geeignet, um die Amyloid-Belastung im Gehirn vorherzusagen und gemeinsam mit anderen Biomarkern der Alzheimer-Krankheit eine Amyloidose des Gehirns minimalinvasiv zu diagnostizieren (Nakamura 2018; Schindler 2019).

Die Messung des $A\beta_{42/40}$-Verhältnisses ist als Marker für die Amyloid-Belastung im Gehirn relevant, da sie ebenfalls die der Alzheimer-Krankheit zugrunde liegende Pathologie abbildet. Da Lecanemab darauf abzielt, die Entstehung von zerebrovaskulären Amyloid-Ablagerungen zu verhindern, ist eine Messung der Amyloid-Belastung und ihrer Veränderung wichtig. Dadurch kann eine Amyloid-Clearance nachgewiesen werden, welche den krankheitsmodifizierenden Effekt von Lecanemab charakterisiert.

Liquor t-Tau

Das Tau-Protein ist ein mit Mikrotubuli assoziiertes Protein, das hauptsächlich in den neuronalen Axonen vorkommt (Blennow 2018). Hyperphosphoryliertes Tau-Protein wird als p-Tau, während alle Tau-Formen zusammen, unabhängig von Isoform und Phosphorylierung, als t-Tau (Gesamt-Tau bzw. total Tau) bezeichnet werden. Bei der Alzheimer-Krankheit kommt es zu einer pathologischen Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen sowie Neurodegeneration, weshalb eine Vermehrung von p-Tau und t-Tau im Liquor vorliegt (Blennow 2018; Hampel 2004).

T-Tau im Liquor wird als allgemeiner Biomarker für die Intensität der Neurodegeneration gesehen und spiegelt den Schweregrad einer akuten neuronalen Schädigung wider (Blennow 2018; Grundke-Iqbal 1986). Im Spektrum der Alzheimer-Krankheit sagen höhere t-Tau-Werte im Liquor ein schnelleres Fortschreiten der Krankheit voraus (Blennow 2018).

Die Messung von t-Tau im Liquor ist als Marker für den Schweregrad der neuronalen Schädigung relevant, da sie den der Alzheimer-Krankheit zugrunde liegenden Mechanismus der Neurodegeneration abbildet. Durch die Veränderung von t-Tau im Liquor kann gezeigt werden, wie stark eine krankheitsmodifizierende Therapie mit Lecanemab die mit der Alzheimer-Krankheit assoziierte Neurodegeneration reduzieren kann.

Liquor p-Tau181

P-Tau ist im Vergleich zu t-Tau als ein spezifischerer Biomarker für die Alzheimer-Krankheit anzusehen, da neurofibrilläre Knäuel (Neurofibrillary tangles, NFT), pathologisches Schlüsselmerkmal der Alzheimer-Krankheit, in erster Linie aus Tau-Protein in abnorm hyperphosphoryliertem Zustand bestehen (Blennow 2018; Grundke-Iqbal 1986). NFTs treten viele Jahre nach Beginn von Ablagerungen von Aβ-Plaques auf, stehen aber in zeitlich engerem Zusammenhang mit dem Auftreten von Symptomen der Alzheimer-Krankheit (Ashton 2022). P-Tau181 ist bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit vermehrt im Liquor nachweisbar und

eignet sich zur Differentialdiagnose der Alzheimer-Krankheit gegenüber anderen Demenzformen (Ashton 2022; Hampel 2004; Janelidze 2020).

Die Messung von p-Tau181 im Liquor ist relevant, da sie die der Alzheimer-Krankheit zugrunde liegende Tau-Pathologie abbildet. Durch die Veränderung von p-Tau181 im Liquor kann gezeigt werden, wie stark eine krankheitsmodifizierende Therapie mit Lecanemab die der Alzheimer-Krankheit zugrunde liegende Vermehrung von p-Tau181 und NFTs reduzieren kann.

Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment (ADCS MCI-ADL)

Die ADCS MCI-ADL ist eine Bewertungsskala, welche auf Grundlage der Alzheimer‘s Disease Cooperative Study Activities of Daily Living scale (ADCS-ADL) entwickelt wurde, die zur Bewertung der funktionellen Leistung sowie instrumentellen und basalen Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of daily living, ADL) von Alzheimer- und Demenz-Patienten genutzt wird (Galasko 1997; IQWiG 2007; Pedrosa 2010). Das Instrument wird zur Diagnose und zur Verlaufsbeobachtung von funktionellen Beeinträchtigungen bei MCI und Alzheimer-Demenz-Patienten verwendet und ist daher für den Einsatz im Rahmen von klinischen Studien bei frühen Formen der Alzheimer-Krankheit geeignet (Galasko 2006; Pedrosa 2010). Die ADCS MCI-ADL wurde für Patienten mit MCI und somit für frühe Formen der Alzheimer-Krankheit adaptiert und misst grundsätzlich die Kompetenz eines Patienten, an ADL teilzunehmen, woraus das Ausmaß und die Stärke funktioneller Beeinträchtigungen, die mit dem Fortschreiten einer MCI einhergehen, abgeleitet wird (Galasko 1997). Aus diesem Grund ist die ADCS MCI-ADL als ein Instrument zur Beurteilung der krankheitsbezogenen Lebensqualität anzusehen.

Die ADCS MCI-ADL umfasst 18 Items, die sich auf folgende ADL beziehen: Gegenstände finden, Kleidung auswählen, Kleidung anziehen, die Wohnräume aufräumen, das Bankkonto überprüfen, Briefe schreiben, die Wäsche waschen, Termine einhalten, das Telefon benutzen, eine Mahlzeit zubereiten, sich fortbewegen, sich über aktuelle Nachrichten unterhalten, sich an Bücher oder Zeitungen erinnern, sich an Fernsehsendungen erinnern, selbstständig einkaufen gehen, alleine daheim bleiben, Haushaltsgeräte nutzen und Hobbies nachgehen (Pedrosa 2010; Perneczky 2006b). Die Bewertung erfolgt durch die Einschätzung eines Auskunftgebers (z.B. betreuende Personen, medizinisches Fachpersonal oder Angehörige) über die üblicherweise im Alltag benötigte Hilfe eines Patienten (Galasko 1997). Für jedes Item wird die Kompetenz des Patienten, ADL durchzuführen, je nach Ausmaß der benötigten Hilfe, zwischen unabhängig und abhängig bewertet (Alzheimer's Disease Cooperative Study 2024; Galasko 1997). Es liegt hierbei für jedes Item eine unterschiedliche Anzahl von Auswahlmöglichkeiten vor. Die meisten Items werden anhand einer dreistufigen Skala bewertet: 3 = Ohne Aufsicht oder Hilfe, 2 = Unter Aufsicht, 1 = Mit physischer Hilfe, wobei die Bewertung der Auswahlmöglichkeiten sich zwischen den Items unterscheidet (Alzheimer's Disease Cooperative Study 2024). Andere Items werden durch 1 = Ja und 0 = Nein oder durch das Auswählen einer zutreffenden Beschreibung des durchführbaren Ausmaßes der ADL beantwortet. Für die letzteren nominalen Antworten liegt ein Scoring-Mechanismus vor (Alzheimer's Disease Cooperative Study 2024).

Als Ergebnis der ADCS MCI-ADL werden alle 18 Bewertungen summiert. Die Gesamtpunktzahl der ADCS MCI-ADL liegt hierbei zwischen 0 und 53 Punkten, wobei geringere Punktzahlen eine stärkere funktionelle Einschränkung und schlechtere Kompetenz des Patienten, ADL durchzuführen, anzeigen (Alzheimer's Disease Cooperative Study 2024; Galasko 2006; Perneczky 2006b). Bei einer Punktzahl zwischen 34 und 45 Punkten kann eine MCI abgeleitet werden, während eine Punktzahl von weniger als 33 Punkten das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz impliziert (Pedrosa 2010). Gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 wird ein Wert von 15 % der Spannweite einer Skala als plausibler Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung identifiziert (IQWiG 2023). Im Falle der ADCS MCI-ADL entspricht dies einer Verschlechterung um ≥ 7,95 Punkte.

Die ADCS MCI-ADL wurde bereits in einigen Studien zur Identifikation von Patienten mit MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit genutzt (Grundman 2004; Li 2006; Perneczky 2006a; Perneczky 2006b). Die Validität und Reliabilität des Endpunkts wurden mit einer hohen internen Konsistenz und einer moderaten bis guten Test-Retest-Reliabilität nachgewiesen (Potashman 2023). Die ADCS MCI-ADL stellt folglich ein krankheitsspezifisches, quantitatives Maß für die Alltagsbeeinträchtigung und dementsprechend für die Lebensqualität von Patienten mit MCI entsprechend der Bewertung eines ausgewählten Auskunftgebers dar. Die Patientenrelevanz der ADCS MCI-ADL ergibt sich daraus, dass der Endpunkt direkt die Beeinträchtigung eines Patienten in der Ausführung von ADL bewertet, die für den Patienten essenziell sind und deren Verhinderung Einschränkungen im Alltag zur Folge haben. Auch Beurteilungen des Patienten durch Auskunftgeber (sogenannte Fremdratings) können nach der Aussage des G-BA als patientenrelevant angesehen werden (G-BA 2021). Eine Messung der Beeinträchtigung in den ADL durch die ADCS-ADL, auf dessen Grundlage die ADCS MCI-ADL entwickelt wurde, wurde bereits vom IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung der AChEI bei leichter und moderater Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit als patientenrelevant eingestuft (IQWiG 2007).

Quality of life in Alzheimer's disease scale (QOL-AD)

Die QOL-AD ist eine Skala zur Erfassung der selbst- und fremd-eingeschätzten Lebensqualität von Patienten mit Alzheimer-Krankheit und zur Messung des Effektes einer Behandlung auf die Lebensqualität von Patienten mit Alzheimer-Krankheit in klinischen Studien (Logsdon 1999; Torisson 2016).

Die QOL-AD besteht aus insgesamt 13 Items, welche sich auf die Bereiche körperlicher Gesundheitszustand, Energie, Stimmung, Wohnverhältnisse, Gedächtnis, Familie, Ehe/Partnerschaft, Freunde, die Person insgesamt, Fähigkeit zur Erledigung von Aufgaben im und um das Haus, Fähigkeit etwas zu seinem Vergnügen zu tun, Geld und das Leben insgesamt beziehen (Logsdon 1999; Torisson 2016). Die Antwortmöglichkeiten für jedes Item bestehen aus einem (schlecht), zwei (einigermaßen), drei (gut) oder vier (sehr gut) Punkten. Die Bewertung erfolgt durch den Patienten selbst und durch einen Auskunftgeber. Diese Scores können getrennt voneinander betrachtet werden oder zu einem Gesamtscore zusammengefasst werden. Gesamtscore und Einzelbewertungen durch Patient bzw. Auskunftgeber haben jeweils

eine Spanne zwischen 13 und 52 Punkten, wobei höhere Punktzahlen eine höhere Lebensqualität anzeigen (Logsdon 1999; Torisson 2016). Im vorliegenden Nutzendossier wird die patientenrelevante Bewertung durch den Patienten berichtet. Gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 wird ein Wert von 15 % der Spannweite einer Skala als plausibler Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung identifiziert (IQWiG 2023). Im Falle der QOL-AD entspricht dies einer Verschlechterung um ≥ 5,85 Punkte.

Die Reliabilität und Validität der QOL-AD wurden für Patienten mit leichter Demenz sowie MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und für multimorbide Patienten wiederholt als adäquat beurteilt (Logsdon 1999, 2002; Stypa 2020; Thorgrimsen 2003; Torisson 2016). Die QOL-AD zeigt eine angemessene interne Konsistenz, Interrater-Reliabilität und Test-Retest Reliabilität (Stypa 2020; Thorgrimsen 2003; Torisson 2016), auch die Konstruktvalidität kann als adäquat eingeschätzt werden (Stypa 2020; Thorgrimsen 2003). Die QOL-AD stellt somit ein krankheitsspezifisches quantitatives Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität eines Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit entsprechend der Beurteilung von Betreuenden des Patienten und des Patienten selbst dar. Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ergibt sich daraus, dass der Patient selbst eine Einschätzung seiner Lebensqualität vornimmt, deren Verschlechterung und die daraus folgenden Beeinträchtigungen für den Patienten in seinem Alltag sowie im Umgang mit sozialen Kontakten direkt wahrnehmbar sind. Zusätzlich stellt die Erhaltung der Lebensqualität ein vorrangiges Ziel der Arzneimitteltherapie dar, weshalb die Erfassung der Lebensqualität als patientenrelevant anzusehen ist (BMJV 2025).

Zarit Burden Interview (ZBI)

Das ZBI ist ein von Zarit et al. entwickeltes Instrument zur Erfassung der von Angehörigen wahrgenommenen subjektiven und objektiven Belastung durch die Pflege von Patienten mit Demenz, inklusive Patienten mit Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (Bachner 2007). Basierend auf der ursprünglich aus 29 Items bestehenden Version wurde eine vollständig überarbeitete Version des Interviews mit 22 Items entwickelt, die seitdem krankheitsübergreifend in der klinischen Forschung zur Erfassung der Belastung von betreuenden Angehörigen Anwendung findet (Bachner 2007; Seng 2010).

Die 22 Items werden in Form von vorformulierten Fragen auf einem Fragebogen abgebildet und zielen auf die Häufigkeit von Emotionen und Belastungen im Zusammenhang mit der Pflege des Patienten ab. Die Fragen beziehen sich auf Themenbereiche wie die Gesundheit der Pflegeperson, ihr psychisches Wohlbefinden, Finanzen, das soziale Leben und die Beziehung zwischen den Angehörigen und dem Patienten (Seng 2010). Jedes Item wird auf einer fünfstufigen Likert-Skala wie folgt bewertet: 0 = Nie, 1 = Selten, 2 = Manchmal, 3 = Relativ häufig, 4 = Fast immer (Hébert 2000; Seng 2010). Die Punktzahlen der Items werden addiert und ergeben einen Gesamtwert zwischen 0 und 88, bei dem höhere Punktzahlen eine stärkere Belastung implizieren (Seng 2010). Nach Hébert et al. können Gesamtwerte des ZBI zwischen 0 und acht als geringe Belastung, zwischen neun und 17 als moderate Belastung, zwischen 18 und 32 als hohe Belastung sowie 33 und höher als schwerwiegende Belastung interpretiert werden (Hébert 2000). Gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 wird ein Wert von 15 % der Spannweite einer Skala als plausibler Schwellenwert für eine klinisch relevante

Veränderung identifiziert (IQWiG 2023). Im Falle des ZBI entspricht dies einer Verschlechterung um ≥ 13,2 Punkte.

Das ZBI ist eines der am häufigsten verwendeten Maße für die Belastung von Angehörigen und wurde in diversen Studien und Populationen validiert (Bachner 2007). Für Populationen, die in Gemeinschaften mit älteren Menschen mit Demenz, inklusive Patienten mit Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, leben, wurde die Reliabilität und Validität des Instruments aufgrund einer hohen Konstruktvalidität und internen Konsistenz als adäquat bewertet (Bachner 2007; Hébert 2000; Seng 2010). Das ZBI ist demnach ein allgemeines, quantitatives Maß für die Lebensqualität einer betreuenden Person von Patienten mit demenziellen Erkrankungen, inklusive der Alzheimer-Demenz, entsprechend ihrer eigenen Beurteilung und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Verträglichkeit

Im vorliegenden Nutzendossier wird die Verträglichkeit anhand der Endpunkte UE, SUE, schweres UE, UE, das zum Therapieabbruch führte, UE nach SOC und PT, SUE nach SOC und PT, schweres UE nach SOC und PT, UE, das zum Therapieabbruch führte, nach SOC und PT (deskriptiv) sowie AEOSI, schwerwiegendes AEOSI und schweres AEOSI ausführlich dargestellt. Die AEOSI für Lecanemab wurden auf Grundlage einer vordefinierten Liste von kombinierten bevorzugten Begriffen (preferred terms, PT) in der Studie Clarity AD identifiziert, um die Verträglichkeit von Lecanemab konsistent zu charakterisieren. Hierbei handelt es sich um:

- ARIA-E
- ARIA-H
    - ARIA-H Makroblutung
    - ARIA-H superfizielle Siderose
    - ARIA-H zerebrale Mikroblutung
    - Isolierte ARIA-H
- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
- Hautausschlag
- Andere Überempfindlichkeitsreaktionen
- Suizidales Verhalten und Suizidgedanken (erfasst durch die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) Typ 4 oder 5)
- Körpertemperatur erhöht

Eine Auflistung der einzelnen AEOSI mit den zugeordneten PT sowie die Analysen zu der Gesamtrate der nicht-schweren UE, der nicht-schweren AEOSI und der UE, SUE und schweren UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse wurden in Anhang 4-G dargestellt.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.0 in der Studie Clarity AD. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach einer dreistufigen Skala:

- Mild: Beschwerden werden wahrgenommen, beeinträchtigen aber nicht die normale tägliche Aktivität
- Moderat: Beschwerden, die ausreichen, um die normale tägliche Aktivität einzuschränken oder zu beeinträchtigen
- Schwer: Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit oder der normalen täglichen Aktivitäten

In der Analyse der UE, SUE und schweren UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse wurden die folgenden PT nach MedDRA nicht betrachtet: “Dementia Alzheimer's type”, “Dementia of the Alzheimer's type, uncomplicated”, “Dementia of the Alzheimer's type, with delirium”, “Dementia of the Alzheimer's type, with delusions”, “Dementia of the Alzheimer's type, with depressed mood”, “Prodromal Alzheimer's Disease”, “Early onset familial Alzheimer's Disease”. Die Darstellung der UE, SUE und schweren UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse erfolgt in Anhang 4-G.

Alle UE wurden als unter der Therapie aufgetretene unerwünschte Ereignisse (Treatment emergent adverse events, TEAE) erfasst. Ein TEAE wurde definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftrat (Eisai Inc. 2023b).

UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie, wie im IQWiG-Methodenpapier berichtet, „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (IQWiG 2023).

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

In der Studie Clarity AD wurden die Analysen der Endpunkte zur Wirksamkeit auf Grundlage des präspezifizierten Full Analysis Set Plus (FAS+) nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Das Intention-to-treat Full Analysis Set Plus (ITT FAS+) umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag (Eisai Inc. 2023b). Das ITT FAS+ ermöglichte eine sinnvolle Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse, da Patienten mit fehlendem Wert zu Baseline oder zu allen Post-Baseline-Messungen sowie ohne erhaltene Studienmedikation ausgeschlossen wurden. Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden im vorliegenden Nutzendossier dementsprechend die Studienergebnisse der Gesamtpopulation im ITT FAS+ der Studie Clarity AD dargestellt (Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich: N = 859 Patienten; Placebo: N = 875 Patienten). Da 95,7 % der Patienten im Lecanemab-Arm sowie 97,5 % der Patienten

im Placebo-Arm aus der ITT-Population enthalten waren, wurde das ITT-Prinzip nicht verletzt. Die Analysen zur Verträglichkeit basierten auf dem präspezifizierten Safety Analysis Set (SAS), in das alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Analysen der Biomarker-assoziierten Endpunkte (Amyloid-PET oder Liquor-basiert) erfolgten im Pharmakodynamik (PD)-Analyseset, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline vorlag (Eisai Inc. 2023b).

In der Studie Clarity AD wurden für den Vergleich von Lecanemab und Placebo stratifizierte Analysen anhand der folgenden Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung durchgeführt (Eisai Inc. 2023b):

- Klinische Subgruppe (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vs. leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit)
- Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (Ja vs. Nein)
- ApoE ε4-Trägerstatus (ApoE ε4-Träger vs. Nichtträger)
- Region (Nordamerika vs. Europa [mit Australien] vs. Asien-Pazifik)

Des Weiteren erfolgte im Rahmen der Studie Clarity AD eine Analyse der Beobachtungsdauer für alle Endpunkte. Die Beobachtungsdauer in Monaten wurde mit deskriptiven Statistiken (Mittelwert inkl. SD, Median, Quantile sowie Minimum und Maximum) beschrieben und wurde definiert als die Zeit in Tagen von der Randomisierung bis zur letzten Erhebung des entsprechenden Endpunkts (ausgenommen die Visiten der Nachbeobachtung). Die Zeit in Monaten wurde berechnet als die beobachtete Zeit in Tagen dividiert durch 30,417.

Des Weiteren erfolgte eine Analyse der Beobachtungsdauer für alle TEAE. Die Beobachtungsdauer wurde für Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, definiert als die Zeit in Tagen von der Randomisierung bis zur letzten Gabe des Studienmedikaments, zum Zeitpunkt des Todes oder dem letzten Studienkontakt, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Für Patienten, die die Studie beendeten und in die Verlängerungsphase der Studie übergingen, wurde die Beobachtungszeit definiert als die Zeit in Tagen von der Randomisierung bis zur ersten Dosis im Rahmen der Verlängerungsphase. Die Zeit in Monaten wurde berechnet als die Zeit in Tagen dividiert durch 30,417.

CDR

Um die Validität der Auswertungen des CDR-Fragebogens zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

Für die Ereigniszeitanalyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Studie Clarity AD bezüglich der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung

gegenüber Baseline des globalen CDR innerhalb von 18 Monaten Behandlung wurden mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach den präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren, das Hazard Ratio (HR) inklusive zweiseitigem p-Wert und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) ermittelt. Zudem wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Methode und dem zugehörigen 95 %-KI anhand der Greenwood-Formel berechnet. Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des globalen CDR wurde zum Zeitpunkt der letzten CDR-Bewertung zensiert, wenn kein Ereignis vorlag.

Die Kaplan-Meier-Kurven wurden im Zeitverlauf grafisch dargestellt. Zur Interpretation der Kaplan-Meier-Kurven wurde darüber hinaus der zweiseitige p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test berichtet.

Um den Übergang zur nächsten Krankheitsstufe der Alzheimer-Krankheit abzubilden, wurde für die Ereigniszeitanalyse des globalen CDR innerhalb von 18 Monaten Behandlung die bestätigte Verschlechterung um ≥ 0,5 Punkte für Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt für Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit als Responsekriterium verwendet (Washington University in St. Louis 2001). Die Verschlechterung galt gemäß Präspezifizierung als bestätigt, wenn die erste Verschlechterung bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten berichtet wurde. Fehlende Werte wurden gemäß Präspezifikation nicht ersetzt.

Für die binäre Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Studie Clarity AD bezüglich der Verschlechterung gegenüber Baseline des CDR-SB nach 18 Monaten Behandlung wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells, stratifiziert nach den präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren, das relative Risiko (RR) inklusive zweiseitiger p-Wert, Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) sowie die zugehörigen 95 %-KI ermittelt. Fehlende Werte wurden gemäß Präspezifikation nicht ersetzt.

Für die binäre Analyse des CDR-SB nach 18 Monaten Behandlung wurde die Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (≥ 2,7 Punkte) als Responsekriterium verwendet (IQWiG 2023).

Für die stetige Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg und Placebo in der Studie Clarity AD bezüglich der Änderung gegenüber Baseline des CDR-SB nach 18 Monaten Behandlung erfolgte die Berechnung der Mittelwerte zu Baseline mit der zugehörigen Standardabweichung (Standard Deviation, SD), der Least Squares (LS)-Mittelwerte mit dem zugehörigen Standardfehler (Standard Error, SE) pro Behandlungsgruppe sowie der LS-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) und der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'g) mit 95%-KI zwischen den Behandlungsgruppen zu jedem Beobachtungszeitpunkt und gemittelt über die Zeit nach 18 Monaten mittels eines Mixed Model with Repeated Measures (MMRM).

Das MMRM enthielt die präspezifizierten Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit, die Stratifizierungsfaktoren der Studie und Baseline-Wert×Zeit als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde zur Modellierung der Kovarianz des Within-Subjects-Effekts verwendet. Wenn das MMRM nicht ausreichend konvergierte, wurde eine Kovarianzstruktur mit weniger Parametern verwendet, bis eine

ausreichende Konvergenz des MMRM sichergesellt wurde. Die Analyse enthielt alle beobachteten Post-Baseline-Werte inkl. derjenigen Werte, die nach dem Auftreten von intercurrent events (Beginn oder Wechsel einer neuen Alzheimer-Begleittherapie oder Therapieabbruch) beobachtet wurden. Fehlende Werte wurden gemäß Präspezifikation nicht ersetzt.

ADAS-Cog14

Um die Validität der Auswertungen des ADAS-Cog14-Fragebogens zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

In der binären Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Studie Clarity AD wurde die Verschlechterung gegenüber Baseline nach 18 Monaten Behandlung in der ADAS-Cog14 analog zum spezifizierten Modell für den CDR-SB untersucht.

Für die binäre Analyse der ADAS-Cog14-Scores nach 18 Monaten Behandlung wurde die Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (≥ 13,5 Punkte) als Responsekriterium verwendet (IQWiG 2023).

Für die stetige Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Änderung gegenüber Baseline der ADAS-Cog14 nach 18 Monaten Behandlung in der Studie Clarity AD erfolgte die Berechnung der MMRM-Analysen analog zu dem spezifizierten Modell für die CDR-SB. Anstelle des Baseline-Werts des CDR-SB wurde der Baseline-Wert der ADAS-Cog14 in dem Modell verwendet.

ADCOMS

Um die Validität der Auswertungen des ADCOMS-Fragebogens zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

In der binären Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Studie Clarity AD wurde die Verschlechterung gegenüber Baseline nach 18 Monaten Behandlung im ADCOMS analog zum spezifizierten Modell für den CDR-SB untersucht.

Für die binäre Analyse des ADCOMS-Scores nach 18 Monaten Behandlung wurde die Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (≥ 0,3 Punkte) als Responsekriterium verwendet (IQWiG 2023).

Für die stetige Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Änderung gegenüber Baseline des ADCOMS nach 18 Monaten Behandlung in der Studie Clarity AD erfolgte die Berechnung der MMRM-Analysen analog zu dem spezifizierten Modell für den CDR-SB. Anstelle des Baseline-Werts des CDR-SB wurde der Baseline-Wert des ADCOMS in dem Modell verwendet.

Da der ADCOMS ein kombinierter Endpunkt aus verschiedenen Fragebögen ist, wurden die entsprechenden Ergebnisse zu den Einzel-Items aus dem CDR-SB (Gedächtnis, Orientierung,

Urteilsvermögen und Problemlösung, Gemeinschaftliche Aktivitäten, Haushalt und Hobbys, Körperpflege), der ADAS-Cog14 (Zeitlich versetztes Wiederholen von Wörtern, Zeitliche und räumliche Orientierung, Wiedererkennen von Wörtern, Wortfindungsschwierigkeiten) und MMST (Zeitliche Orientierung, Abzeichnen) deskriptiv dargestellt.

EQ-5D-5L VAS

Um die Validität der Auswertungen der EQ-5D-5L VAS zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

In der binären Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Studie Clarity AD wurde die Verschlechterung gegenüber Baseline nach 18 Monaten Behandlung in der EQ-5D-5L VAS analog zum spezifizierten Modell für den CDR-SB untersucht.

Für die binäre Analyse des EQ-5D-5L VAS-Scores nach 18 Monaten Behandlung wurde die Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) als Responsekriterium verwendet (IQWiG 2023).

Für die stetige Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Änderung gegenüber Baseline der EQ-5D-5L VAS nach 18 Monaten Behandlung in der Studie Clarity AD erfolgte die Berechnung der MMRM-Analysen analog zu dem spezifizierten Modell für den CDR-SB. Anstelle des Baseline-Werts des CDR-SB wurde der Baseline-Wert der EQ-5D-5L VAS in dem Modell verwendet.

Biomarker-assoziierte Endpunkte

Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala

Für die stetige Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Änderung gegenüber Baseline des Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala nach 18 Monaten Behandlung in der Studie Clarity AD erfolgte die Berechnung der MMRM-Analysen analog zu dem spezifizierten Modell für den CDR-SB im PD-Analyseset für Amyloid-PET. Anstelle des Baseline-Werts des CDR-SB wurde der Baseline-Wert des Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala in dem Modell verwendet.

Des Weiteren erfolgte im Rahmen der Studie Clarity AD für die Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala eine Analyse der Beobachtungsdauer. Diese erfolgte analog zu der Analyse der Beobachtungsdauer für den CDR-SB.

Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala

In der binären Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Studie Clarity AD wurde die Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala nach 18 Monaten Behandlung analog zu dem spezifizierten Modell für den CDR-SB im PD-Analyseset für Amyloid-PET untersucht. Für die binäre Analyse des Amyloid-Status wurde ein Centiloid-Wert von 30 als

Responsekriterium verwendet. Ein Centiloid-Wert von ≥ 30 impliziert eine Amyloid-Positivität, während ein Centiloid-Wert von < 30 die Amyloid-Negativität definiert.

Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis

Für die stetige Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Änderung gegenüber Baseline des Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnisses nach 18 Monaten Behandlung in der Studie Clarity AD erfolgte die Berechnung der MMRM-Analysen analog zu dem spezifizierten Modell für den CDR-SB im PD-Analyseset für Liquor. Anstelle des Baseline-Werts des CDR-SB wurde der Baseline-Wert des Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnisses in dem Modell verwendet.

Liquor t-Tau

Für die stetige Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Änderung gegenüber Baseline des Liquor t-Tau nach 18 Monaten Behandlung in der Studie Clarity AD erfolgte die Berechnung der MMRM-Analysen analog zu dem spezifizierten Modell für den CDR-SB im PD-Analyseset für Liquor. Anstelle des Baseline-Werts des CDR-SB wurde der Baseline-Wert des Liquor t-Tau in dem Modell verwendet.

Liquor p-Tau181

Für die stetige Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Änderung gegenüber Baseline des Liquor p-Tau181 nach 18 Monaten Behandlung in der Studie Clarity AD erfolgte die Berechnung der MMRM-Analysen analog zu dem spezifizierten Modell für den CDR-SB im PD-Analyseset für Liquor. Anstelle des Baseline-Werts des CDR-SB wurde der Baseline-Wert des Liquor p-Tau181 in dem Modell verwendet.

ADCS MCI-ADL

Um die Validität der Auswertungen der ADCS MCI-ADL-Fragebogens zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

In der binären Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Studie Clarity AD wurde die Verschlechterung gegenüber Baseline nach 18 Monaten Behandlung in der ADCS MCI-ADL analog zum spezifizierten Modell für den CDR-SB untersucht.

Für die binäre Analyse des ADCS MCI-ADL-Scores nach 18 Monaten Behandlung wurde eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (≥ 7,95 Punkte) als Responsekriterium verwendet (IQWiG 2023).

Für die stetige Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Änderung gegenüber Baseline der ADCS MCI-ADL nach 18 Monaten Behandlung in der Studie Clarity AD erfolgte die Berechnung der MMRM-Analysen analog zu dem spezifizierten Modell für den CDR-SB. Anstelle des Baseline-Werts des CDR-SB wurde der Baseline-Wert der ADCS MCI-ADL in dem Modell verwendet.

QOL-AD

Um die Validität der Auswertungen des QOL-AD-Fragebogens zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

In der binären Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Studie Clarity AD wurde die Verschlechterung gegenüber Baseline nach 18 Monaten Behandlung in der QOL-AD analog zum spezifizierten Modell für den CDR-SB untersucht.

Für die binäre Analyse des QOL-AD-Scores nach 18 Monaten Behandlung wurde eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (≥ 5,85 Punkte) als Responsekriterium verwendet (IQWiG 2023).

Für die stetige Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Änderung gegenüber Baseline der QOL-AD nach 18 Monaten Behandlung in der Studie Clarity AD erfolgte die Berechnung der MMRM-Analysen analog zu dem spezifizierten Modell für den CDR-SB. Anstelle des Baseline-Werts des CDR-SB wurde der Baseline-Wert der QOL-AD in dem Modell verwendet.

ZBI

Um die Validität der Auswertungen des ZBI zu zeigen, wurden die entsprechenden Rücklaufquoten angegeben.

In der binären Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Studie Clarity AD wurde die Verschlechterung gegenüber Baseline nach 18 Monaten Behandlung im ZBI analog zum spezifizierten Modell für den CDR-SB untersucht.

Für die binäre Analyse des ZBI-Scores nach 18 Monaten Behandlung wurde die Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (≥ 13,2 Punkte) als Responsekriterium verwendet (IQWiG 2023).

Für die stetige Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich und Placebo in der Änderung gegenüber Baseline des ZBI nach 18 Monaten Behandlung in der Studie Clarity AD erfolgte die Berechnung der MMRM-Analysen analog zu dem spezifizierten Modell für den CDR-SB. Anstelle des Baseline-Werts des CDR-SB wurde der Baseline-Wert des ZBI in dem Modell verwendet.

Verträglichkeit

Für die Endpunkte zur Verträglichkeit wurden die Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro Behandlungsgruppe dargestellt. Für die binäre Analyse des Unterschieds zwischen Lecanemab 10 mg/kg Körpergewicht und Placebo in der Studie Clarity AD bezüglich der Endpunkte zur Verträglichkeit wurden mittels eines unstratifizierten logistischen Regressionsmodells das RR, OR und die RD und die zugehörigen 95%-KI ermittelt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Eine Meta-Analyse ist die quantitative Zusammenfassung mehrerer Studien, welche auf dieselbe Fragestellung abzielen, um die Genauigkeit und Aussagekraft der Ergebnisse gegenüber Einzelstudien zu erhöhen. Voraussetzung für eine Meta-Analyse ist, dass die Einzelstudien in medizinischen und methodischen Gesichtspunkten hinreichend homogen sind. Besteht zwischen den Einzelstudien eine relevante Heterogenität, so ist eine statistische Zusammenfassung der Einzelstudien unter Umständen nicht sinnvoll (Deeks 2024; IQWiG 2023).

Neben der Studie Clarity AD lag die randomisierte kontrollierte Studie 201 vor, die ebenfalls eine zulassungsrelevante Studie für Lecanemab war. Eine relevante, methodische Heterogenität zwischen der Studie 201 und der Studie Clarity AD ergab sich durch einen Eingriff in das Randomisierungsschema der Studie 201 durch europäische Regulierungsbehörden aufgrund des freiwilligen Harmonisierungsverfahrens klinischer Prüfungen (Voluntary Harmonization Procedure, VHP). Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Rahmen der Studie 201 nach dem Prinzip der response-adaptive randomization (RAR) nach Bayes, nach welchem Patienten in denjenigen Interventionsarm mit höherer Wahrscheinlichkeit randomisiert wurden, der die beste Wirksamkeit zeigte. Der Eingriff im Rahmen des VHP erfolgte aufgrund von Hinweisen für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von symptomatischen ARIA-E bei Patienten mit positivem ApoE ε4-Trägerstatus unter 10 mg/kg Körpergewicht zweiwöchentlich. Folglich wurden nicht nur Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus, sondern auch mit heterozygotem ApoE ε4-Trägerstatus, für die Lecanemab angezeigt ist, nicht länger in den Interventionsarm mit der relevanten Dosis von 10 mg/kg zweiwöchentlich randomisiert. ApoE ε4-Träger, die vor der Randomisierungsänderung zum 15. September 2014 diesem Interventionsarm zugeteilt wurden, mussten die Studie abbrechen, wenn sie bis dato das Studienmedikament für weniger als sechs Monate erhalten hatten. Hierdurch entstand ein Ungleichgewicht im ApoE ε4-Trägerstatus im relevanten Interventionsarm in der Studie 201. In der Studie Clarity AD gab es keine Randomisierungseinschränkung für ApoE ε4-Träger.

Im Rahmen dieses Nutzendossiers wurde die gesamte ITT FAS+ Population der Clarity AD dargestellt, die sich aus 859 Patienten im Interventionsarm und 875 Patienten im Placebo-Arm ergab. Die aus medizinischer und methodischer Sicht äquivalente Population für die Studie 201 war dagegen ein Zuschnitt der ITT-Population und umfasste diejenigen Patienten, die vor dem Randomisierungseingriff in den Interventionsarm mit der Dosierung 10 mg/kg Körpergewicht zweiwöchentlich bzw. den Placebo-Arm randomisiert worden waren. Hierbei handelte es sich um 64 Patienten im relevanten Interventionsarm und 90 Patienten im Placebo-Arm in der FAS-Population. In dieser Teilpopulation der Studie 201 lagen die Rücklaufquoten zu Woche 79 im Lecanemab-Arm für alle Endpunkte weit unter 70% (siehe Anhang 4-G). Die Teilpopulation der Studie 201 war zudem deutlich kleiner als die Population der Studie Clarity AD und besaß

dadurch im Vergleich der Einzelstudien eine erheblich geringere Aussagekraft gegenüber der Studie Clarity AD.

Aufgrund des Größenunterschieds der relevanten Populationen der beiden Einzelstudien war es nicht möglich, dass die resultierende Meta-Analyse grundlegend unterschiedliche Ergebnisse aufzeigen würde als die Ergebnisse der Studie Clarity AD. Das Gesamtgewicht der Studie Clarity AD hätte bei einer Kombination mit der Studie 201 bei 91,8% gelegen und hätte damit die Ergebnisse einer metaanalytischen Zusammenfassung maßgeblich bestimmt. Die gepoolten Effektschätzer einer Meta-Analyse hätten aufgrund der unterschiedlichen Populationsgrößen ein hohes Verzerrungspotenzial zugunsten der Effekte der Studie Clarity AD aufgewiesen. Ein zusätzlicher relevanter Erkenntnisgewinn war daher durch die Betrachtung der gepoolten Effektschätzer nicht zu erwarten.

Eine Meta-Analyse wurde demnach nicht durchgeführt.

Die Studie 201 wurde im Rahmen dieses Nutzendossiers nicht für die Nutzenbewertung von Lecanemab herangezogen. Die maßgeblichen Gründe hierfür waren der zuvor beschriebene Eingriff in das Randomisierungsschema und der daraus resultierende beträchtliche Powerverlust der Studie 201 sowie die geringen Rücklaufquoten im relevanten Lecanemab-Arm, die die Möglichkeit der Identifikation und Interpretation von relevanten Behandlungseffekten stark limitierte. Die Ergebnisse der Studie 201 liefern daher zur Studie Clarity AD keinen relevanten Erkenntnisgewinn. Folglich wurde die Studie 201 im vorliegenden Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Stattdessen wurde lediglich die Studie Clarity AD dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens von Lecanemab herangezogen. Die Ergebnisse der relevanten Population vor dem Randomisierungseingriff und der Gesamtpopulation (Sensitivitätsanalyse) der Studie 201 wurden zur ergänzenden Betrachtung in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Studie Clarity AD wurde folgende Sensitivitätsanalyse auf Endpunktebene durchgeführt und berichtet, um die Aussagen der Hauptanalysen und ihre Ergebnissicherheit in einem umfassenden Kontext darzustellen:

- Beurteilung der Sicherheit von Lecanemab in Bezug auf das Auftreten von UE ohne Betrachtung der folgenden erkrankungsbezogene Ereignisse nach MedDRA PT: “Dementia Alzheimer's type”, “Dementia of the Alzheimer's type, uncomplicated”, “Dementia of the Alzheimer's type, with delirium”, “Dementia of the Alzheimer's type, with delusions”, “Dementia of the Alzheimer's type, with depressed mood”, “Prodromal Alzheimer's Disease”, “Early onset familial Alzheimer's Disease”.
    - UE
    - Schweres UE
    - SUE

Die Sensitivitätsanalyse der UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse der Studie Clarity AD und die Sensitivitätsanalysen der Studie 201 wurden im Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten

Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte wurden entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Altersgruppe (< 65 Jahre vs. 65 bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
- Region (Nordamerika vs. Europa [mit Australien] vs. Asien-Pazifik)

dargestellt. Zusätzlich zu dem oben genannten Stratifizierungsfaktor (Region) wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte zu den folgenden Stratifizierungsfaktoren der Studie Clarity AD Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Klinische Subgruppe (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vs. leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit)
- Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (Ja vs. Nein)
- ApoE ε4-Trägerstatus (Träger vs. Nichtträger)

Die in der VerfO des G-BA geforderte Subgruppenanalyse zur Krankheitsschwere wurde durch die klinische Subgruppe (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vs. leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) abgebildet.

Darüber hinaus wurden für die Studie Clarity AD folgende präspezifizierte und post hoc Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Ethnizität (Hispanisch oder lateinamerikanisch vs. Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch)

- Ethnische Gruppe (Kaukasisch vs. Schwarz oder afroamerikanisch vs. Asiatisch vs. Andere)

- ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Homozygote Träger vs. Heterozygote Träger vs. Nichtträger)

- Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (AChEI allein vs. Memantin allein vs. AChEI und Memantin vs. Keine)

- Subgruppen 2. Ordnung: Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline

    - Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit:

        - Keine symptomatische Behandlung der Alzheimer-Krankheit vs.

        - Mit AChEI allein vs.

        - Mit Memantin

      vs.

    - Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit:

        - Keine symptomatische Behandlung der Alzheimer-Krankheit vs.

        - Mit AChEI allein vs.

        - Mit Memantin

Da die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD auch Patienten umfasste, für die Lecanemab gemäß Zulassung kontraindiziert bzw. nicht angezeigt war, weil diese Patienten Antikoagulanzien zu Baseline verwendeten und/ oder homozygote ApoE ε4-Träger waren, wurde die folgende post hoc Analyse der Subgruppen 2. Ordnung durchgeführt:

- Subgruppen 2. Ordnung: ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline

    - Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline

      vs.

    - Homozygote Träger oder Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline

Eine Übersicht über alle im vorliegenden Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen wurde in Tabelle 4-5 abgebildet.

Tabelle 4-5: Übersicht der a priori und post hoc durchgeführten bzw. durch die VerfO erforderlichen Subgruppenanalysen für die Studie Clarity AD

Kategorie	**Ausprägung**
Altersgruppe	• < 65 • ≥ 65 bis < 75 • ≥ 75
Geschlecht	• Weiblich • Männlich
Region	• Nordamerika • Europa (mit Australien) • Asien-Pazifik
Ethnizität	• Hispanisch oder lateinamerikanisch • Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch
Ethnische Gruppe	• Kaukasisch • Schwarz oder afroamerikanisch • Asiatisch • Andere
Krankheitsschwere (Klinische Subgruppe)	• MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit • Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit
ApoE ε4-Trägerstatus	• Nichtträger • Träger
ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp	• Nichtträger • Heterozygote Träger • Homozygote Träger
Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline	• Ja • Nein
Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline[a]	• AChEI allein • Memantin allein • AChEI und Memantin • Keine

Subgruppen 2. Ordnung: Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline[a]	• Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit
	  ○ Keine symptomatische Behandlung der Alzheimer-Krankheit
	  ○ Mit AChEI allein
	  ○ Mit Memantin
	• Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit
	  ○ Keine symptomatische Behandlung der Alzheimer-Krankheit
	  ○ Mit AChEI allein
	  ○ Mit Memantin

Kategorie	Ausprägung
Subgruppen 2. Ordnung: ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline[a]	• Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline • Homozygote Träger oder Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline
a: Diese Subgruppenanalyse wurde post hoc durchgeführt und war nicht präspezifiert. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren, ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); VerfO: Verfahrensordnung	

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Alter

Der definierte Trennpunkt orientierte sich an den für die erwachsene Bevölkerung üblichen Bereichen und wurde im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie Clarity AD a priori festgelegt. Es wurden lediglich Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung mindestens 50 Jahre alt waren, da diese die von der Alzheimer-Krankheit primär betroffene Population darstellen.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Durchführung der explorativen Subgruppenanalysen

Die dem G-BA vorzulegenden explorativen Subgruppenanalysen sowie die Subgruppenanalysen zu den Stratifizierungsfaktoren wurden im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung für alle herangezogenen Endpunkte der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit zur Beurteilung patientenrelevanter therapeutischer Effekte durchgeführt.

Für die Subgruppenanalysen von binären Endpunkten wurde ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell mit den Faktoren für Behandlung und Subgruppenmerkmal sowie mit dem Interaktionsterm (Behandlung×Subgruppenmerkmal) zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion verwendet. Für die Subgruppenanalysen von stetigen Endpunkten wurde ein MMRM-Modell verwendet, welches die Faktoren Behandlung, Zeit, den Baseline-Wert, Baseline-Wert×Zeit, Behandlung×Zeit und die Stratifizierungsfaktoren der Studie Clarity AD einschloss. In den Subgruppenanalysen, die die Effekte bezüglich der Stratifizierungsfaktoren untersuchten, wurde der jeweilige Faktor aus dem Modell entfernt. Die Subgruppenanalysen der binären und stetigen Endpunkte (Abschnitt 4.2.5.2) wurden auf Basis der Daten der Patienten der ITT FAS+ durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung vorlag. Für die Subgruppenanalysen der Verträglichkeitsendpunkte wurden die Daten der SAS-Population und für die Biomarker-assoziierten Endpunkte die PD-Population herangezogen.

Für alle Subgruppenanalysen wurde die "Rule of 10" angewendet. Die "Rule of 10" besagt gemäß G-BA Formatvorlage, dass eine Subgruppenanalyse nur dann erforderlich ist, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Patienten enthält und bei binären Endpunkten zusätzlich, wenn in

mindestens einer Subgruppe in einem Studienarm das Ereignis bei 10 oder mehr Patienten auftritt. Zusätzlich dazu sind Subgruppenanalysen nach SOC und PT nur dann erforderlich, wenn die jeweilige Hauptanalyse signifikant ist.

Darstellung der explorativen Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse des Interaktionstests wurden für jeden Endpunkt tabellarisch dargestellt. Gemäß Methodenpapier Version 7.0 des IQWiG lag bei einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 eine Effektmodifikation vor (IQWiG 2023). Die Endpunktergebnisse wurden für die Subgruppen mit unterschiedlichen Effekten ($p < 0,05$) separat beschrieben.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
Clarity AD Globale Kohorte (BAN2401-G000-301; Studie 301; NCT03887455)	ja	ja	laufend[a]	Studienbeginn: 27.03.2019 Ende der RCT-Phase: 25.08.2022	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich Placebo
Clarity AD China-Kohorte (BAN2401-G000-301; Studie 301; NCT03887455)	nein	ja	laufend[a]	Studienbeginn: 30.07.2020 Ende der RCT-Phase: 07.07.2023	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich Placebo
Studie 201 (BAN2401-G000-201; NCT01767311)	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 20.12.2012 Ende der RCT-Phase: 19.07.2018 Ende der Verlängerungs-phase: 10.12.2024	Lecanemab 2,5 mg/kg zweiwöchentlich Lecanemab 5 mg/kg monatlich Lecanemab 5 mg/kg zweiwöchentlich Lecanemab 10 mg/kg monatlich Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich Placebo

a: Die RCT-Phase wurde abgeschlossen. Die einarmige Verlängerungsphase ist noch laufend.

BAN240: Lecanemab; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; NCT: Clinicaltrials.gov Identifier;
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-6 ist der 25.07.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Clarity AD China-Kohorte (BAN2401-G000-301; Studie 301; NCT03887455)	• Die Ergebnisse der China-Kohorte sind nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. • Die China-Kohorte umfasste lediglich 111 Patienten und entsprach im Vergleich zu der globalen Kohorte der Clarity AD nur 5,8% der Gesamtstudienpopulation. Etwa 100 Patienten der China-Kohorte vollendeten die 18 Monate der RCT-Phase. • Die Ergebnisse der China-Kohorte wurden separat zu der globalen Kohorte erfasst und ausgewertet. Es lagen dementsprechend ein separater SAP sowie ein separater klinischer Studienbericht (Clinical Study Report [CSR]) für die China-Kohorte vor. • Die Randomisierung der China-Kohorte startete später als in der globalen Studie, da die Erhebungen in der China-Kohorte im Zeitraum der COVID-19 Pandemie durchgeführt wurden, die besonders in China zu erheblichen Lock-Downs und damit zu deutlichen Einschränkungen sowohl im Alltag der Patienten als auch in der Durchführung klinischer Studien geführt hat. Die Randomisierung der globalen Kohorte wurde ein Jahr früher abgeschlossen als die Randomisierung der China-Kohorte. • Die China-Kohorte wurde in keinem globalen Zulassungsprozess außerhalb von China berücksichtigt. Insbesondere bei der EMA und der Food and Drug Administration (FDA) erfolgte keine Berücksichtigung der Daten der China-Kohorte. Die separate Randomisierung der China-Kohorte wurde von den Regierungsbehörden genehmigt.
Studie 201 (BAN2401-G000-201; NCT01767311)	• In der Studie 201 erfolgte ein Eingriff in das Randomisierungsschema durch europäische Regulierungsbehörden im Rahmen des Verfahrens der freiwilligen Harmonisierung (Voluntary Harmonisation Procedure, VHP). • Dieser verursachte die Reduktion der relevanten Patientenpopulation für das Nutzendossier auf 64 Patienten im Lecanemab-Arm und 90 Patienten im Placebo-Arm und dementsprechend einen Powerverlust der Studie. • Dieser Powerverlust limitierte die Identifikation und Interpretation von relevanten Behandlungseffekten, insbesondere im Vergleich zur Studie Clarity AD.

Ausschluss der China-Kohorte der Studie Clarity AD

Die China-Kohorte der Studie Clarity AD wurde nicht für die Nutzenbewertung von Lecanemab herangezogen. In der Studie Clarity AD wurden Patienten, die in China rekrutiert wurden, frühzeitig aus den Analysen von der globalen Kernstudie separiert und die Analyse als eigenständige Auswertung der China-Kohorte zur Erlangung der Marktzulassung in China geplant. Für die vorliegende Zusatznutzenbewertung von Lecanemab führen die Ergebnisse der China-Kohorte zu keinem Erkenntnisgewinn im Vergleich zur Evidenz, die die globale Kernstudie der Clarity AD darstellt und wurde aus den folgenden Gründen als nicht relevant erachtet:

Die Erhebungen in der China-Kohorte wurden im Zeitraum der Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus disease 2019, COVID-19)-Pandemie durchgeführt, die insbesondere in China zu erheblichen Lock-Downs und damit zu deutlichen Einschränkungen sowohl im Alltag der Patienten als auch in der Durchführung klinischer Studien geführt hat. Dies betraf unter anderem die Rekrutierung von Patienten in die Studie, die Einhaltung von Studienvisiten, der Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen und der Erhebung von Daten zur Wirksamkeit. Insbesondere wird dies bei der Betrachtung der Protokollabweichungen im Rahmen China-Kohorte der Clarity AD deutlich: Bei 40,5 % der Patienten in der China-Kohorte kam es zu wichtigen Protokollabweichungen in der Studiendurchführung, welche zum Großteil durch versäumte Studienvisiten aufgrund von COVID-19 entstanden. In der globalen Kohorte der Clarity-AD kam es nur bei 11,0 % der Patienten zu wichtigen Protokollabweichungen. Versäumte Studienvisiten aufgrund von COVID-19 kamen bei 34,2 % der Patienten in der China-Kohorte vor und erstreckten sich ausnahmslos auf vier oder mehr versäumte Studienvisiten in Folge. In der globalen Kohorte der Clarity AD traten versäumte Studienvisiten im Zusammenhang mit COVID-19 lediglich bei 5,4 % der Patienten auf (Eisai Inc. 2023a, 2023b).

Eine Folge der COVID-19 Pandemie war außerdem, dass die Durchführung der RCT-Phase der Studie Clarity AD bei den chinesischen Patienten erst mit deutlicher Verzögerung gegenüber der globalen Kernstudie Clarity AD startete und erfolgreich abgeschlossen wurde (siehe Tabelle 4-6) (Eisai Inc. 2023a). Die Rekrutierung für die China-Kohorte erfolgte getrennt von der Rekrutierung für die globale Studie, so dass ein Großteil der Patienten für die China-Kohorte erst randomisiert wurden, nachdem die Rekrutierung für die globale Studie bereits abgeschlossen war. Folglich wurde die China-Kohorte in den Verfahren zur Markzulassung von Lecanemab in Europa, im Vereinten Königreich (United Kingdom, UK) und in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) nicht berücksichtigt. Die China-Kohorte wurde lediglich für den Zulassungsprozess in China herangezogen. Die Trennung der chinesischen Studienpopulation von der globalen Studie wird auch dadurch verdeutlicht, dass für sie ein separater SAP und Studienbericht erstellt wurden. Die separate Auswertung der China-Kohorte wurde von den Zulassungsbehörden (EMA, Food and Drug Administration [FDA]) genehmigt und nicht kritisch diskutiert. Zuletzt sei noch darauf verwiesen, dass die Rekrutierung der China-Kohorte darauf ausgerichtet war, die Anforderungen an eine Zulassung von Lecanemab für China zu erfüllen. Dabei wird von den chinesischen Behörden der Einschluss von zumindest 100 Patienten aus China vorgeschrieben.

Mit einer Anzahl von 111 Patienten übererfüllte die China-Kohorte zwar diese Anforderung, allerdings war die chinesische Studienpopulation mit 111 Patienten wesentlich kleiner als die globale Studienpopulation der Studie Clarity AD, für die Daten von insgesamt 1795 Patienten vorlagen. Letztlich ist zu beachten, dass die China-Kohorte der Studie Clarity AD die chinesische Patientenpopulation und dementsprechend den chinesischen Versorgungskontext repräsentierte. Es ist unklar, ob die Behandlung der Alzheimer-Krankheit in China ähnlich wie in Deutschland durchgeführt wird. Eisai geht davon aus, dass die Unterschiede in der Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit zu einer Heterogenität der Ergebnisse führen, die einer Übertragung der Behandlungseffekte der China-Kohorte auf den deutschen Versorgungskontext entgegensteht. Angesichts des deutlichen Größenunterschieds und der vorliegenden Heterogenität im Versorgungskontext konnte nicht davon ausgegangen werden, dass eine Berücksichtigung der China-Kohorte zu einem Erkenntnisgewinn gegenüber der im Dossier dargelegten Evidenz der globalen Zulassungsstudie Clarity AD führt. Folglich wurde die China-Kohorte der Studie Clarity AD im vorliegenden Dossier nicht weiter berücksichtigt.

Die im Folgenden beschriebenen Informationen und Auswertungen zur Studie Clarity AD beziehen sich demnach auf die globale Kohorte der Studie Clarity AD.

Ausschluss der Studie 201

Die zulassungsrelevante Studie 201 wurde nicht für die Nutzenbewertung von Lecanemab herangezogen. Der maßgebliche Grund hierfür war ein Eingriff in das Randomisierungsschema durch europäische Regulierungsbehörden im Rahmen des VHP und der daraus resultierende Powerverlust der Studie.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Rahmen der Studie 201 nach dem Prinzip der RAR nach Bayes, nach welchem Patienten in denjenigen Interventionsarm mit höherer Wahrscheinlichkeit randomisiert wurden, der die höchste Wirksamkeit zeigte. Der Eingriff in die Randomisierung erfolgte aufgrund von Hinweisen für ein erhöhtes Risiko einer Entwicklung von symptomatischen ARIA-E bei Patienten mit positivem ApoE ε4-Trägerstatus unter Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich. Daraufhin wurden nicht nur Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus, sondern auch Patienten mit heterozygotem ApoE ε4-Trägerstatus, für die Lecanemab angezeigt ist, nicht länger in den Interventionsarm mit der relevanten Dosis von 10 mg/kg zweiwöchentlich randomisiert. ApoE ε4-Träger, die vor der Randomisierungsänderung zum 15. September 2014 diesem Interventionsarm zugeteilt wurden, mussten die Studie abbrechen, wenn sie bis dato Lecanemab für weniger als sechs Monate erhalten haben. Da sowohl Patienten mit heterozygotem als auch negativem ApoE ε4-Trägerstatus im zugelassenen Anwendungsgebiet von Lecanemab eingeschlossen sind, wären dementsprechend die Studienergebnisse derjenigen Patienten zu betrachten, die bis zum Eingriff in das Randomisierungsschema in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarm mit Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich oder Placebo randomisiert wurden. Dies entspricht einer Patientenzahl von 64 Patienten im Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich-Arm und 90 Patienten im Placebo-Arm. Die Reduktion der Patientenzahl ging mit einem beträchtlichen Powerverlust der Studie 201 einher, der die Identifikation und Interpretation von relevanten Behandlungseffekten stark limitierte. Die Ergebnisse der Studie 201 wurden daher als ein kein

relevanter Erkenntnisgewinn im Vergleich zur Studie Clarity AD angesehen. Als Konsequenz wurde die Studie 201 im vorliegenden Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Die Ergebnisse der Studie 201 wurden in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

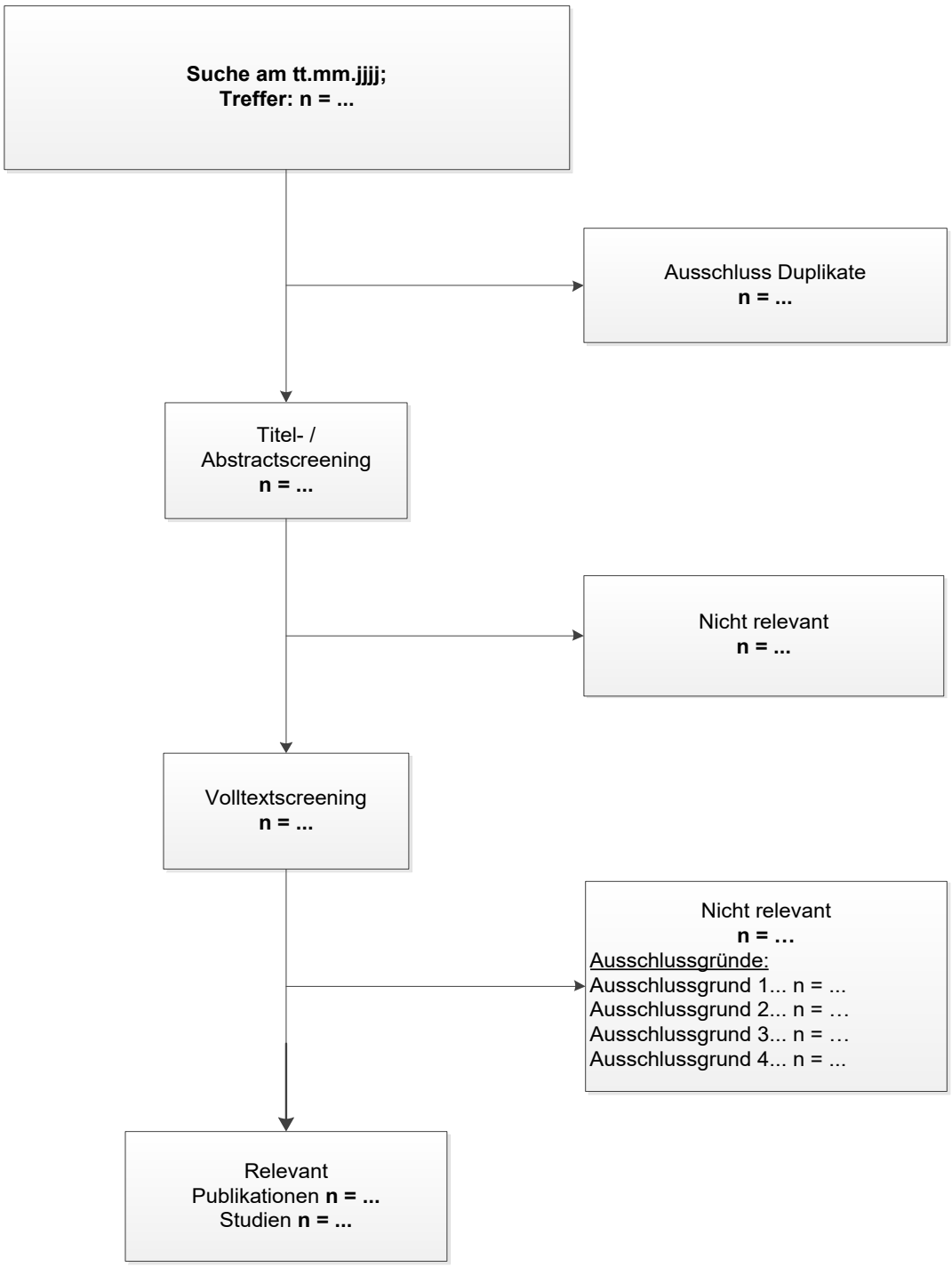


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

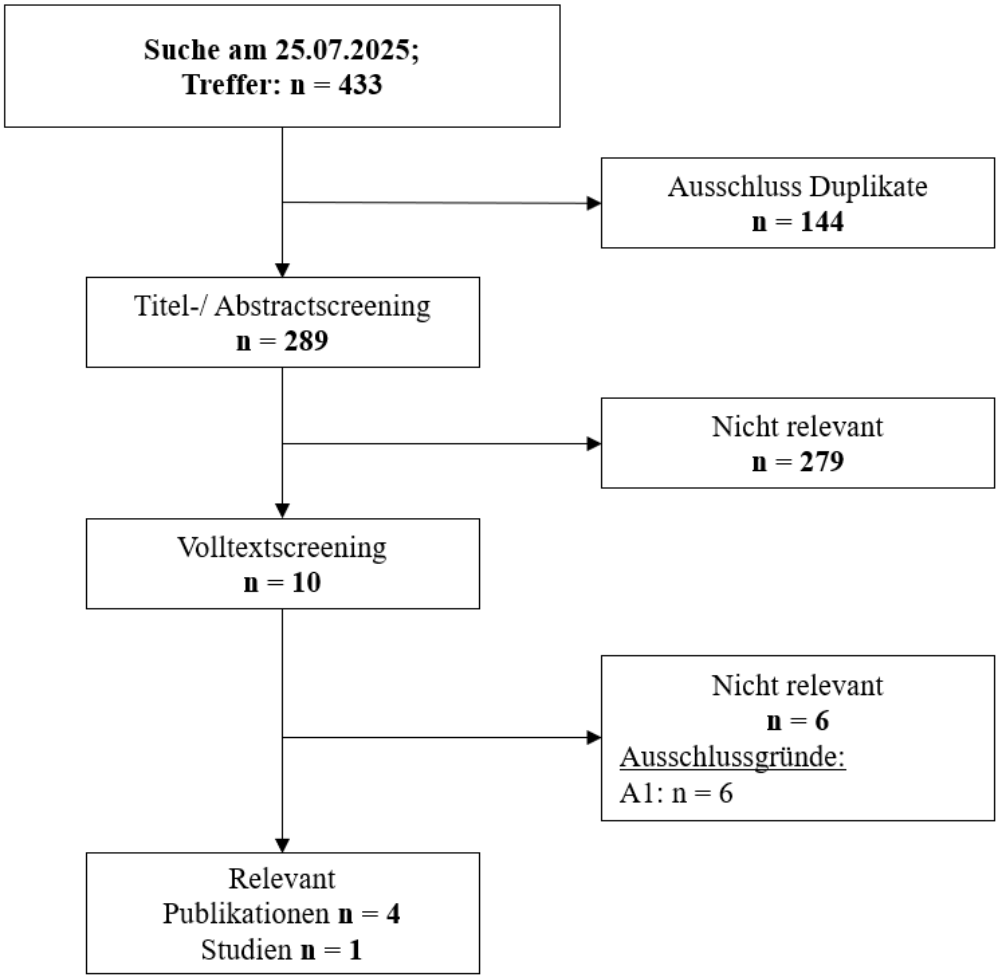


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und ZVT

Zwei Personen nahmen die Bewertung anhand der in Tabelle 4-3 definierten Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig voneinander vor, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert. Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lecanemab im vorliegenden AWG ergab 433 Treffer, darunter 144 Duplikate. Von den verbliebenen 289 Treffern wurden 279 Treffer nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Von den zehn im Volltextscreening eingeschlossenen Publikationen wurden sechs Publikationen begründet ausgeschlossen (Ausschlussgrund: A1 – Population). Bei allen sechs Publikationen handelte es sich um Veröffentlichungen zur Studie 201, welche vor allem aufgrund des Ausschlusses der ApoE ε4-Träger im relevanten Interventionsarm durch einen behördlich angeordneten Eingriff in das Randomisierungsschema als nicht relevant eingestuft wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1). Insgesamt wurden vier Publikationen für die pivotale Zulassungsstudie Clarity AD als relevante Treffer identifiziert (Abbildung 4-2).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Clarity AD	Clinicaltrials.gov NCT03887455 (ClinicalTrialsGOV 2025) EU-CTR 2018-004739-58 (EU-Clinical Trials Register 2018) AMIce (keine Treffer) EMA Clinical Data Suchportal (keine Treffer)	ja	ja	laufend[b]

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Die RCT-Phase wurde abgeschlossen. Die einarmige Verlängerungsphase ist noch laufend.

AMIce: Arzneimittelinformationssystem; EU-CTR: European Union - Clinical Trials Register;
NCT: Clinicaltrials.gov Identifier; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 25.07.2025.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 *hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 25.07.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Clarity AD	ja	ja	nein	ja (Eisai Inc. 2023b)	ja Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2025) EU-CTR (EU-Clinical Trials Register 2018)	ja (Chen 2025; Cohen 2023; Honig 2024; van Dyck 2023)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

EU-CTR: European Union - Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Clarity AD	RCT, multizentrische, 1:1 randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase 3 Studie	Erwachsene Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit (MCI und leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit)	Arm A: Lecanemab (n=898) Arm B: Placebo (n=897)	RCT-Phase: 1. Screening- und Baseline-Phase: bis zu 60 Tage (+15 Tage) 2. Behandlungs-Phase: 18 Monate 3. Nachbeobachtungs-Phase: 3 Monate Einarmige Verlängerungsphase: Bis zu vier Jahre oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Lecanemab oder bis ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in dieser Indikation nicht nachgewiesen wird.	235 Studienzentren in Nordamerika (Kanada, USA), Europa (Deutschland, Frankreich, Italien, Russland, Spanien, Schweden, UK), Australien, Asien (Japan, Singapur, Südkorea) und China Zeitraum der Durchführung: Studienbeginn: 27.03.2019 Ende der RCT-Phase: 25.08.2022 Die RCT-Phase ist abgeschlossen. Die Verlängerungsphase ist noch laufend.	Primärer Endpunkt: CDR-SB Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Globaler CDR-Score ADAS-Cog14 ADCOMS EQ-5D-5L VAS Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse

ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale 14-item version; ADCOMS: Alzheimer's disease composite score; CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; EQ-5D-5L VAS: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale; kg: Kilogramm; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UK: United Kingdom (Vereinigtes Königreich); USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)

(Eisai Inc. 2023b)

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Arm A**	**Arm B**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Clarity AD	Lecanemab, zweiwöchentlich, bei einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht in normaler Kochsalzlösung als 60-minütige intravenöse Infusion	Placebo, zweiwöchentlich, 0,9%ige Kochsalzlösung als 60-minütige intravenöse Infusion	Vorbehandlung: Patienten, die zu Baseline eine symptomatische Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI), Memantin[a] oder beidem erhielten, sollten diese seit ≥ 12 Wochen vor Baseline mit einer stabilen Dosis erhalten haben und während der Studie beibehalten. Begleitmedikation: Eine Behandlung mit AChEI oder Memantin oder beidem (AChEI und Memantin) war erlaubt. Es wurde eine stabile Dosis während der Studie angestrebt, Änderungen der Dosierung und Neueinstellungen waren möglich, wenn medizinisch notwendig.
a: Die Gabe von Memantin war für Patienten in Japan nicht erlaubt. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; kg: Kilogramm; mg: Milligramm, RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) (Eisai Inc. 2023b)			

Tabelle 4-13: Verwendete Begleittherapien zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit in der Studie Clarity AD (ITT FAS+)

Antidementiva, n (%)	**Lecanemab (N=859)**	**Placebo (N=875)**
Patienten, die mindestens eine Begleittherapie erhalten haben	495 (57,6)	510 (58,3)
Donepezil	348 (40,5)	356 (40,7)
Galantamin	39 (4,5)	33 (3,8)
Rivastigmin	62 (7,2)	85 (9,7)
Memantin	115 (13,4)	124 (14,2)
Donamem[a]	5 (0,6)	5 (0,6)
Basierend auf dem ITT FAS+. a: Donamem ist eine Fixkombination aus Donepezil und Memantin. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ITT-FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus, N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung (Eisai Inc. 2023b)		

Tabelle 4-14: Patientenstatus bezüglich der Begleittherapien zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit in der Studie Clarity AD (ITT FAS+)

Antidementiva, n (%)	**Lecanemab (N=859)**	**Placebo (N=875)**
Patienten, die mindestens eine Begleittherapie zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit erhalten haben	495 (57,6)	510 (58,3)
Patienten, die zu Baseline eine Begleittherapie zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit erhalten haben	447 (52,0)	468 (53,5)
Patienten, die eine stabile Dosis beibehielten	400 (46,6)	412 (47,1)
Patienten, die keine stabile Dosis beibehielten	47 (5,5)	56 (6,4)
Patienten, die eine neue Begleittherapie begonnen haben	15 (1,7)	22 (2,5)
Patienten, die die Dosis einer bestehenden Begleittherapie geändert haben	32 (3,7)	38 (4,3)
Patienten, die die Dosis einer bestehenden Begleittherapie erhöht haben	26 (3,0)	31 (3,5)
Patienten, die die Dosis einer bestehenden Begleittherapie reduziert haben	13 (1,5)	18 (2,1)
Patienten, die die bestehende Begleittherapie abgesetzt haben	19 (2,2)	24 (2,7)
Patienten, die zu Baseline der Studie keine Begleittherapie erhielten	412 (48,0)	407 (46,5)
Patienten, die eine neue Begleittherapie begonnen haben	49 (5,7)	45 (5,1)
Patienten, die mit einer neuen Begleittherapie begannen, unabhängig von der Einnahme zu Baseline	64 (7,5)	67 (7,7)

Basierend auf dem ITT FAS+.

ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full-Analysis-Set Plus);

(Eisai GmbH 2025b)

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Studie Clarity AD (ITT FAS+)

Charakteristika	**Lecanemab (N=859)**	**Placebo (N=875)**
Geschlecht, n (%)[a]		
Weiblich	443 (51,6)	464 (53,0)
Männlich	416 (48,4)	411 (47,0)
Alter (Jahre)[a,b]		
MW (SD)	71,4 (7,87)	71,0 (7,80)
Median (Min-Max)	72,0 (50-90)	72,0 (50-90)
Altersgruppe (Jahre), n (%)[a,b]		
< 65	166 (19,3)	178 (20,3)
≥ 65 bis < 75	368 (42,8)	381 (43,5)
≥ 75	325 (37,8)	316 (36,1)
Größe (cm)[a]		
MW (SD)	166,41 (10,35)	166,33 (10,34)
Median (Min-Max)	167,0 (141-194,5)	165,5 (138,3-194)
Gewicht (kg)[a]		
MW (SD)	71,45 (15,5)	70,77 (14,96)
Median (Min-Max)	70,6 (37,6-130,4)	70,0 (38,6-118)
BMI (kg/m²)[a]		
MW (SD)	25,62 (4,14)	25,42 (4,01)
Median (Min-Max)	25,3 (16,5-36,6)	25,3 (17-35)
Ethnische Gruppe, n (%)[a]		
Kaukasisch	655 (76,3)	677 (77,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	20 (2,3)	24 (2,7)
Asiatisch	147 (17,1)	148 (16,9)
Andere	21 (2,4)	14 (1,6)
Fehlend	16 (1,9)	12 (1,4)
Ethnizität, n (%)[a]		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	107 (12,5)	108 (12,3)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	715 (83,2)	743 (84,9)
Fehlend	37 (4,3)	24 (2,7)
Region (IxRS), n (%)[a]		
Nordamerika	514 (59,8)	516 (59,0)
Europa (mit Australien)	204 (23,7)	213 (24,3)
Asien-Pazifik	141 (16,4)	146 (16,7)
ApoE ε4-Trägerstatus (Labor), n (%)[a]		
Träger	590 (68,7)	607 (69,4)
Nichtträger	269 (31,3)	268 (30,6)

Charakteristika	Lecanemab (N=859)	Placebo (N=875)
ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Labor), n (%)[a]		
Heterozygote Träger	456 (53,1)	468 (53,5)
Homozygote Träger	136 (15,8)	132 (15,1)
Nichtträger	267 (31,1)	275 (31,4)
ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (Labor) und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline (CRF), n (%) [a]		
Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline	689 (80,2)	705 (80,6)
Homozygote Träger oder Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline	170 (19,8)	170 (19,4)
Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit (CRF), n (%)[a]		
Ja	447 (52,0)	468 (53,5)
Nein	412 (48,0)	407 (46,5)
Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit (CRF), n (%)[a]		
AChEI allein	449 (52,3)	474 (54,2)
Memantin allein	115 (13,4)	124 (14,2)
AChEI und Memantin	5 (0,6)	5 (0,6)
Keine	364 (42,4)	365 (41,7)
Klinische Subgruppe (CRF), n (%)[a]		
MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit	528 (61,5)	544 (62,2)
Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit	331 (38,5)	331 (37,8)
Globaler CDR-Score, n (%)[a]		
0,5 (Sehr leichte Demenz)	694 (80,8)	706 (80,7)
1 (Leichte Demenz)	165 (19,2)	169 (19,3)
CDR-SB (Score)[a]		
MW (SD)	3,17 (1,34)	3,22 (1,34)
Median (Min-Max)	3,0 (0,5-8,0)	3,0 (0,5-8,5)
ADAS-Cog14 (Score)[a]		
MW (SD)	24,45 (7,08)	24,37 (7,56)
Median (Min-Max)	24,33 (4,7-47,7)	24,0 (5,0-60,7)
Fehlend, n (%)[c]	3 (0,3)	2 (0,2)
ADCOMS (Score)[a]		
MW (SD)	0,398 (0,15)	0,400 (0,15)
Median (Min-Max)	0,385 (0,08-0,94)	0,390 (0,07-0,91)

Charakteristika	Lecanemab (N=859)	Placebo (N=875)
MMST (Score)[a]		
MW (SD)	25,5 (2,19)	25,6 (2,23)
Median (Min-Max)	25,0 (22-30)	25,0 (22-30)
EQ-5D-5L VAS (Score)[a]		
MW (SD)	82,2 (13.91)	81,4 (14,16)
Median (Min-Max)	85,0 (0-100)	84,0 (0-100)
ADCS MCI-ADL (Score)[a]		
MW (SD)	41,2 (6,61)	40,9 (6,89)
Median (Min-Max)	42,0 (13-53)	42,0 (12-53)
Fehlend, n (%)[c]	51 (5,9)	53 (6,1)
QOL-AD (Score)[a]		
MW (SD)	39,0 (6,19)	39,1 (6,05)
Median (Min-Max)	39,0 (19-52)	39,0 (15-52)
ZBI (Score)[a]		
MW (SD)	17,2 (12,22)	17,6 (11,81)
Median (Min-Max)	15,0 (0-73)	16,0 (0-69)
Fehlend, n (%)[c]	1 (0,1)	0 (0,0)
Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala[d]		
MW (SD)	77,92 (44.84)	75,03 (41,82)
Median (Min-Max)	82,13 (-16,55-213,21)	78,92 (-16,98-179,59)
Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis[e]		
MW (SD)	0,05 (0,02)	0,04 (0,02)
Median (Min-Max)	0,04 (0,02-0,10)	0,04 (0,02-0,11)
Liquor t-Tau (pg/ml)[e]		
MW (SD)	584,99 (316,97)	615,22 (340,49)
Median (Min-Max)	487,00 (143,00-1790,00)	540 (141,00-1919,00)
Liquor p-Tau181 (pg/ml)[e]		
MW (SD)	84,92 (46,02)	92,08 (48,09)
Median (Min-Max)	74,10 (18,10-246,30)	79,30 (17,70-317,30)
Zeit seit Diagnosestellung (Jahre)[a]		
MW (SD)	1,41 (1,51)	1,34 (1,54)
Median (Min-Max)	0,8 (0-10)	0,8 (0-11,2)
Fehlend, n (%)[c]	0 (0,0)	2 (0,2)
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)[a]		
MW (SD)	70,7 (7,89)	70,3 (7,77)
Median (Min-Max)	71,4 (48,4-89,1)	71,3 (49,1-89,4)
Fehlend, n (%)[c]	0 (0,0)	2 (0,2)

Charakteristika	Lecanemab (N=859)	Placebo (N=875)
Altersgruppe bei Diagnosestellung (Jahre), n (%)[a]		
< 30	0 (0,0)	0 (0,0)
30 bis < 50	1 (0,1)	2 (0,2)
50 bis < 65	194 (22,6)	199 (22,7)
65 bis < 75	379 (44,1)	414 (47,3)
≥ 75	285 (33,2)	258 (29,5)
Fehlend, n (%)[c]	0 (0,0)	2 (0,2)
Alter beim Auftreten der ersten Symptome (Jahre)[a]		
MW (SD)	68,0 (8,07)	67,5 (8,07)
Median (Min-Max)	68,8 (38-85,7)	68,3 (29,9-86,9)
Fehlend, n (%)[c]	1 (0,1)	0 (0,0)
Altersgruppe beim Auftreten der ersten Symptome (Jahre), n (%)[a]		
< 30	0 (0,0)	1 (0,1)
30 bis < 50	19 (2,2)	14 (1,6)
50 bis < 65	258 (30,0)	279 (31,9)
65 bis < 75	401 (46,7)	411 (47,0)
≥ 75	180 (21,0)	170 (19,4)
Fehlend, n (%)[c]	1 (0,1)	0 (0,0)
Zeit seit dem Auftreten der ersten Symptome (Jahre) [a]		
MW (SD)	4,13 (2,35)	4,15 (2,53)
Median (Min-Max)	3,75 (0,4-21,2)	3,60 (0,5-25,6)
Fehlend, n (%)[c]	1 (0,1)	0 (0,0)

a: Basierend auf dem ITT FAS+.

b: Das Alter wurde zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung berechnet.

c: Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten, n (%), eigene Berechnung.

d: Basierend auf dem Pharmakodynamik-Analyseset für Amyloid PET (N = 716)

e: Basierend auf dem Pharmakodynamik-Analyseset für Liquor (N = 281)

(Eisai GmbH 2025b; Eisai Inc. 2023b)

Aβ: Amyloid-Beta; 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; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; BMI: Body-Mass-Index; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; cm: Zentimeter; CRF: Case Report Form; EQ-5D-5L VAS: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale; FAS+: Full-Analysis-Set Plus; ITT: Intention-to-treat; ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; kg: Kilogramm; m^2: Quadratmeter; Max: Maximum; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); Min: Minimum; ml: Milliliter; MMST: Mini-Mental-Status-Test; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; pg: Pikogramm; p-Tau181: Phospho-Tau181; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SAS: Safety Analysis Set; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); t-Tau: Gesamt-Tau; ZBI: Zarit Burden Interview

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lecanemab wurden die Ergebnisse der globalen Kohorte der Studie Clarity AD berücksichtigt. Die Studie wurde hinsichtlich Studiendesign, Randomisierung, Studienpopulation, Studienintervention, Begleitmedikation, patientenrelevanter Endpunkte, statistischer Methoden, Patientencharakteristika und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben (Tabelle 4-11, Tabelle 4-12, Tabelle 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15).

Clarity AD

Studiendesign

Die Studie Clarity AD ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase 3 Studie, in der Lecanemab gegenüber Placebo (operationalisiert gemäß der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“) bei Patienten mit MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, zusammengenommen auch als frühe Alzheimer-Krankheit bezeichnet, untersucht wurde.

Insgesamt sind 235 Studienzentren in 14 Ländern beteiligt.

Die Studie unterteilt sich in drei Studienabschnitte: 1. Prärandomisierungsphase, bestehend aus einem Screening- und Baseline-Zeitraum, 2. Randomisierungsphase, bestehend aus einer Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase, und 3. Verlängerungsphase, bestehend aus einer Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase. Die Abschnitte 1 und 2 werden im Folgenden als RCT-Phase der Studie Clarity AD bezeichnet.

In der ersten Phase, der Prärandomisierungsphase, wurde zunächst im Screening-Zeitraum die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie festgestellt sowie die schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung zur Studienteilnahme eingeholt. Der Screening-Zeitraum erstreckte sich über 60 Tage. Ein zusätzliches Zeitfenster von 15 bis 90 Tagen war nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor möglich. Im Baseline-Zeitraum wurde daraufhin die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie bestätigt und die

Krankheitscharakteristika und klinische Erhebungen zu Studienbeginn innerhalb von 48 Stunden vor Randomisierung und Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation erhoben.

In der zweiten Phase, der Randomisierungsphase, wurden die Patienten mittels verblindeter 1:1 Randomisierung einem der beiden Studienarme, einem Lecanemab-Arm mit einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht als zweiwöchentliche, 60-minütige intravenöse Infusion oder einem Placebo-Arm, zugeteilt. Die gesamte Randomisierungsphase begann mit der verblindeten, zufälligen Zuteilung des ersten Patienten und endete zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses für die primäre Analyse (13.09.2022), die auch gleichzeitig die finale Analyse für die RCT-Phase darstellt. Die Behandlungsphase begann für jeden Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung und endete nach 18 Monaten Behandlung. Nach der Behandlungsphase gingen alle Patienten in eine dreimonatige Nachbeobachtungsphase (Follow-up) über. Die Patienten hatten die Möglichkeit, das Studienmedikament aus beliebigem Grund abzusetzen. Im Fall eines vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie nahmen die Patienten innerhalb von sieben Tagen nach der Entscheidung, das Studienmedikament abzusetzen, an einer Frühabbruchsvisite teil. Diese Patienten erhielten eine zusätzliche Nachuntersuchung drei Monate nach der Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikaments und nahmen an jeder geplanten Visite teil, bei der klinische Beurteilungen laut Studienplan stattfanden. Zum Zeitpunkt der primären (d. h. finalen) Analyse (Datenbankschluss am 13.09.2022), wurde die Verblindung für alle in der Randomisierungsphase verbliebenen Patienten aufgehoben.

Die RCT-Phase wurde zu dem Zeitpunkt als abgeschlossen betrachtet, an dem alle Patienten die 18-monatige Behandlungsphase beendet und sich der abschließenden Visite der Behandlungsphase unterzogen hatten. Die Daten der globalen Kohorte, d. h. exklusive der in China randomisierten Patienten, wurden gesperrt, entblindet und analysiert, nachdem alle Patienten der globalen Kohorte ihre letzte Behandlung in der RCT-Phase abgeschlossen hatten. Die Daten der in China randomisierten Patienten wurden in einer separaten Auswertung analysiert. Die China-Kohorte der Studie Clarity AD wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1).

Der dritte Studienabschnitt, die Verlängerungsphase, besteht aus einer optionalen unverblindeten Verlängerungsphase (Open-Label Extension, OLE) mit Lecanemab und einem Follow-up Zeitraum. Für Patienten, die in der RCT-Phase dem Placebo-Arm zugeordnet waren, ergab sich die Möglichkeit im Rahmen der Verlängerungsphase unverblindet mit Lecanemab behandelt zu werden. Patienten, die sich gegen eine unverblindete Behandlung mit Lecanemab entschieden oder die die Behandlung mit Lecanemab in der Randomisierungsphase abgebrochen haben, gingen direkt in den dreimonatigen Follow-up über. In der einarmigen Verlängerungsphase erhalten alle Patienten Lecanemab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht als zweiwöchentliche, 60-minütige intravenöse Infusion. Darüber hinaus wird in einer Substudie der Verlängerungsphase die Erhaltungsdosis der intravenösen Gabe von Lecanemab von 10 mg/kg alle 4 Wochen getestet. Die geplante Dauer der Verlängerungsphase beträgt vier Jahre. Derzeit ist die OLE noch laufend und wurde um einen Teil B erweitert. Teil B

der Verlängerungsphase soll – abhängig von der regulatorischen Situation und kommerziellen Verfügbarkeit im jeweiligen Land – eine kontinuierliche Versorgung mit Lecanemab sicherstellen. Im Vergleich zu den ersten vier Jahren der Verlängerungsphase gibt es in Teil B der OLE weniger Bewertungen. Das Ende der Studie wurde definiert als das Datum, an dem der letzte Patient die letzte Behandlung der Studie abgeschlossen hat.

Randomisierung

Die Patienten wurden nach einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 einem der zwei Studienarme zugeteilt (Arm A: Lecanemab; Arm B: Placebo). Eine Stratifizierung erfolgte nach den Faktoren klinische Subgruppe (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vs. leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit), Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (Ja vs. Nein), ApoE ε4-Trägerstatus (Träger vs. Nichtträger) und Region (Nordamerika vs. Europa [mit Australien] vs. Asien-Pazifik). Das computer-generierte Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker geprüft und anschließend freigegeben. Die Randomisierung erfolgte zentral mittels eines unabhängigen Interactive Voice/Web Response System (IxRS). Das gesamte Studienpersonal, die Patienten und ihre Studienpartner waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet.

Insgesamt wurden 1795 Studienteilnehmer randomisiert. Dabei wurden 898 Patienten dem Lecanemab-Arm (Arm A) und 897 Patienten dem Placebo-Arm (Arm B) zugeordnet.

Studienpopulation

In der Studie Clarity AD wurden Patienten mit der Diagnose MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit eingeschlossen. Die Patienten mussten eine bestätigte Hirn-Amyloid-Pathologie aufweisen, welche durch eine Amyloid-PET oder einen t-Tau/Aβ[1-42]-Test im Liquor identifiziert wurde. Lecanemab wird gemäß der Zulassung bei Patienten mit bestätigter Amyloid-Pathologie angewendet, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, wohingegen homozygote ApoE ε4-Träger aus dem AWG ausgeschlossen sind. Auch die Verwendung von Antikoagulanzien ist für die Behandlung mit Lecanemab gemäß der Fachinformation eine Kontraindikation, wohingegen der Einsatz von Antikoagulanzien in der Studie Clarity AD erlaubt war. Der Anteil der Summe der Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus oder der Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline lag in der Studie Clarity AD jedoch unter der relevanten und von IQWiG und G-BA akzeptierten Schwelle von 20 % (IQWiG 2023) (siehe Tabelle 4-15). Darüber hinaus konnte im Rahmen der entsprechenden Subgruppenanalysen hinsichtlich des ApoE ε4-Trägerstatus und der Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline keine relevante und endpunktübergreifende Effektmodifikation festgestellt werden, sodass die Gesamtpopulation als relevante Studienpopulation zur Ableitung des Zusatznutzen von Lecanemab heranzuziehen ist. Ferner bestehen für die Behandlung mit Lecanemab gemäß der Fachinformation besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der gleichzeitigen Verwendung von Thrombolytika. Dies hat jedoch keinen Einfluss auf die Eignung der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD als relevante Studienpopulation zur Ableitung des Zusatznutzen von Lecanemab, da kein Patient in beiden Behandlungsgruppen Thrombolytika zu Baseline einnahm. Die Klassifizierung der Patienten in MCI und leichte Demenz aufgrund der

Alzheimer-Krankheit erfolgte in der Studie Clarity AD anhand der NIA-AA Forschungskriterien, dem globalen CDR-Score und einer Anamnese der subjektiven Gedächtnisverschlechterung.

Patienten, die der Subgruppe MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit zugeordnet wurden, erfüllten die Forschungskriterien des NIA-AA für MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit. Hierzu wurden die folgenden Kriterien berücksichtigt (Albert 2011):

- Besorgnis über eine Veränderung der Kognition
- Beeinträchtigung in einem oder mehreren kognitiven Bereichen (einschließlich Gedächtnis, exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, Sprache und visuell-räumliche Fähigkeiten)
- Erhaltung der Unabhängigkeit der funktionellen Fähigkeiten
- Keine Anzeichen für eine erhebliche Beeinträchtigung der sozialen oder beruflichen Funktionen

Neben der Erfüllung der NIA-AA Forschungskriterien mussten die Patienten einen Score im globalen CDR von 0,5 und einen CDR Memory Box Score von 0,5 oder höher bei Screening und Baseline aufweisen. Der CDR Memory Box Score ist eine Domäne des CDR-Instruments. Zudem musste eine subjektive Gedächtnisverschlechterung mit allmählichem Beginn und langsamer Progression im vergangenen Jahr vor dem Screening, bestätigt durch einen Auskunftgeber, vorliegen.

Patienten, die der Subgruppe der leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit zugeordnet wurden, erfüllten die Forschungskriterien des NIA-AA für eine wahrscheinliche Alzheimer-Demenz. Hierzu wurden die folgenden Kriterien herangezogen (McKhann 2011):

- Das Vorliegen von kognitiven oder verhaltensbezogenen (neuropsychiatrischen) Symptomen, die:
    - die Fähigkeit, bei der Arbeit oder den üblichen Aktivitäten zu funktionieren beeinträchtigten; und
    - eine Verschlechterung im Vergleich zu früheren Funktions- und Leistungsniveaus darstellten; und
    - nicht auf ein Delirium oder eine schwere psychiatrische Störung zurückzuführen waren.
- Kognitive Beeinträchtigungen wurden durch eine Kombination aus Anamneseerhebung durch den Patienten und einen sachkundigen Auskunftgeber und einer objektiven kognitiven Beurteilung, entweder durch eine Untersuchung des mentalen Status am Krankenbett oder durch neuropsychologische Tests, festgestellt und diagnostiziert.

Neuropsychologische Tests sollten durchgeführt werden, wenn die Routineanamnese und die Untersuchung des mentalen Status am Krankenbett keine sichere Diagnose liefern konnten.

- Die kognitive oder verhaltensbezogene Beeinträchtigung musste mindestens zwei der folgenden Bereiche betreffen:
    - Beeinträchtigung der Fähigkeit, sich neue Informationen anzueignen und zu merken
    - Beeinträchtigung des Denkens und der Bewältigung komplexer Aufgaben, schlechtes Urteilsvermögen
    - Beeinträchtigung der visuell-räumlichen Fähigkeiten
    - Beeinträchtigung der Sprachfunktionen (Sprechen, Lesen, Schreiben)
    - Veränderungen in der Persönlichkeit, im Verhalten oder im Auftreten
- Schleichender Beginn der Symptome
- Eindeutige Vorgeschichte einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten durch Berichte oder Beobachtungen
- Die anfänglichen und auffälligsten kognitiven Defizite wurden in der Anamnese und bei der Untersuchung in eine der folgenden Kategorien eingeordnet:
    - Amnestische Darstellung (Beeinträchtigung des Lernens und des Abrufs von kürzlich gelernten Informationen)
    - Nicht-amnestische Darstellung (sprachliche Defizite in der Wortfindung, Defizite der räumlichen Wahrnehmung und Gesichtserkennung, Defizite des logischen Denkens, Urteilsvermögens und Problemlösungsvermögens)
- Die Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz sollte nicht gestellt werden, wenn es Hinweise auf andere Krankheiten, die die Beeinträchtigungen verursachen könnten, vorlagen, wie beispielsweise eine zerebrovaskuläre Begleiterkrankung oder eine Demenz mit Lewy-Körperchen.

Neben der Erfüllung der NIA-AA Forschungskriterien mussten die Patienten einen Score im globalen CDR zwischen 0,5 und 1,0 und einen Memory-Box-Score von 0,5 oder höher bei Screening und Baseline aufweisen.

Studiendauer

Die Behandlungsdauer mit Lecanemab betrug in der doppelt verblindeten RCT-Phase der Studie Clarity AD 18 Monate, welche im AWG die beste verfügbare Evidenz darstellt und den Empfehlungen der EMA-Guideline zu klinischen Untersuchungen in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit entspricht (EMA 2018). Vor diesem Hintergrund war die in der Niederschrift zum Beratungsgespräch dargelegte Ausführung des G-BA, dass „vor dem Hintergrund der mangelnden Abgrenzung der unterschiedlichen Krankheitsstadien (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vs. leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) und der prognostischen Unsicherheit kognitiver Störungen“ eine Studiendauer von länger als 18 Monaten, vor allem bei Patienten mit MCI, empfohlen wird, aus Sicht von Eisai nicht nachvollziehbar, insbesondere da keine dieser Empfehlung zugrunde liegenden Untersuchungen oder Referenzen angeführt wurde (G-BA 2023).

Studienintervention

In der Studie Clarity AD erhielten die Patienten entweder 10 mg/kg Lecanemab als krankheitsmodifizierende Therapie oder Placebo als zweiwöchentliche, 60-minütige intravenöse Infusion. Patienten, die zu Baseline Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit (AChEI, Memantin oder AChEI und Memantin) einnahmen, sollten diese mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn mit einer stabilen Dosis eingenommen haben und waren dazu angehalten die Dosis während des Studienverlaufs stabil zu halten. Der Beginn einer symptomatischen Alzheimer-Therapie als Begleittherapie und eine Dosisanpassung einer bestehenden Begleittherapie war im Studienverlauf bei Vorliegen einer medizinischen Notwendigkeit entsprechend der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ in beiden Studienarmen erlaubt. Patienten durften auch nicht-medikamentöse Behandlungen wie z.B. Physio- oder Ergotherapie erhalten, sofern dies medizinisch angezeigt und notwendig war, was dem aktuellen Behandlungsstandard gemäß der deutschen S3-Leitlinie entspricht (DGN 2025).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie Clarity AD wurde die Änderung zu Baseline des CDR-SB nach 18 Monaten Behandlung als primärer patientenrelevanter Endpunkt untersucht. Als sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden die ADAS-Cog14, der ADCOMS und die EQ-5D-5L VAS, die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels ADCS MCI-ADL und QOL-AD, sowie die Verträglichkeit der Behandlung untersucht. Zusätzlich wurden ergänzend diverse Biomarker-assoziierte Endpunkte und die Lebensqualität pflegender Angehöriger, erfasst durch das ZBI, analysiert.

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Lecanemab wurden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- UE, das zum Tod führte

Morbidität

- Globaler CDR-Score und CDR-SB
- ADAS-Cog14
- ADCOMS
- EQ-5D-5L VAS
- Biomarker-assoziierte Endpunkte, ergänzend dargestellt
    - Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala
    - Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala
    - Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis
    - Liquor t-Tau
    - Liquor p-Tau181

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- ADCS MCI-ADL
- QOL-AD
- ZBI, ergänzend dargestellt

Verträglichkeit

- Gesamtraten
    - Jegliches UE
    - SUE
    - Schweres UE

  - UE, das zum Therapieabbruch führte
  - Nicht-schweres UE, ergänzend in Anhang 4-G dargestellt
- UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, ergänzend in Anhang 4-G dargestellt
  - Jegliches UE
  - SUE
  - Schweres UE
- AEOSI, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwerwiegend, schwer, nicht-schwer [ergänzend in Anhang 4-G dargestellt])
  - ARIA-E
  - ARIA-H
    - ARIA-H Makroblutung
    - ARIA-H superfizielle Siderose
    - ARIA-H zerebrale Mikroblutung
    - Isolierte ARIA-H
  - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
  - Hautausschlag
  - Andere Überempfindlichkeitsreaktionen
  - Suizidales Verhalten
  - Suizidgedanken
  - Körpertemperatur erhöht
- UE nach SOC und PT
  - Jegliches UE
  - SUE
  - Schweres UE
  - UE, das zum Therapieabbruch führte (deskriptiv)

Patientencharakteristika

Die beiden relevanten Studienarme (Lecanemab und Placebo) der Studie Clarity AD waren vergleichbar bezüglich der demographischen Parameter und krankheitsspezifischen Charakteristika. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 71,4 Jahre im Lecanemab-Arm und 71,0 Jahre im Placebo-Arm. Die Anzahl männlicher Patienten machte im Lecanemab-Arm 48,4 % und im Placebo-Arm 47,0 % aller Patienten aus. 83,5 % der Patienten im Lecanemab-Arm bzw. 83,3 % der Patienten im Placebo-Arm kamen aus Europa, Australien oder Nordamerika.

Die Verteilung der Patienten in Bezug auf die klinische Subgruppe war in beiden Gruppen hinreichend ähnlich. Der Anteil der Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit betrug im Lecanemab-Arm 61,5 % und im Placebo-Arm 62,2 %, während bei 38,5 % der Patienten im Lecanemab-Arm und 37,8 % der Patienten im Placebo-Arm eine leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit vorlag. Damit einhergehend war auch die globale CDR-Bewertung mit den Ausprägungen 0,5 (fraglich dement) und 1 (leicht dement) in beiden Armen vergleichbar. 80,8 % der Patienten im Lecanemab-Arm hatten einen globalen CDR-Score von 0,5, im Placebo-Arm lag dieser Anteil bei 80,7 %. Ein globaler CDR-Score von 1 lag bei 19,2 % der Patienten im Lecanemab-Arm und bei 19,3 % der Patienten im Placebo-Arm vor.

Auch im Hinblick auf die Diagnosestellung und das Auftreten der ersten Symptome waren die Gruppen vergleichbar. Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung betrug im Lecanemab-Arm 70,7 Jahre und im Placebo-Arm 70,3 Jahre. Seit der Diagnosestellung zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung waren im Lecanemab-Arm im Schnitt 1,41 Jahre vergangen, während im Placebo-Arm durchschnittlich 1,34 Jahre vergangen sind. Bei dem Auftreten der ersten Symptome waren die Patienten im Lecanemab-Arm im Schnitt 68,0 Jahre und im Placebo-Arm im Schnitt 67,5 Jahre alt. Seit dem Auftreten der ersten Symptome waren im Lecanemab- und Placebo-Arm durchschnittlich 4,13 Jahre bzw. 4,15 Jahre vergangen.

Die Verteilung der Patienten in Bezug auf den ApoE ε4-Trägerstatus war ebenfalls zwischen den Behandlungsgruppen hinreichend ähnlich. 68,7 % der Patienten im Lecanemab-Arm und 69,4 % der Patienten im Placebo-Arm waren ApoE ε4-Träger, 31,3 % der Patienten im Lecanemab-Arm und 30,6 % im Placebo-Arm Nichtträger. Auch der ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp war zwischen den Armen ausgeglichen. 53,1 % der Patienten im Lecanemab-Arm und 53,5 % der Patienten im Placebo-Arm waren heterozygote Träger des ApoE ε4-Gens, 15,8 % der Patienten im Lecanemab-Arm und 15,1 % der Patienten im Placebo-Arm waren homozygote Träger. Der Anteil der Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp oder Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline lag in der Lecanemab-Gruppe bei 19,8 % und in der Placebo-Gruppe bei 19,4 %.

Auch weitere Patientencharakteristika waren ebenfalls in beiden Studienarmen gleich verteilt (siehe Tabelle 4-15).

Die Verwendung von Begleittherapien zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit in der Studie Clarity AD war zwischen den Armen ausgeglichen. 52,0 % der Patienten im Lecanemab-Arm und 53,5 % der Patienten im Placebo-Arm erhielten eine zur

Studienmedikation begleitende Therapie zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit. Die Anteile der Patienten mit den entsprechenden Begleittherapien waren ebenfalls zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-13, Tabelle 4-14).

Zusammenfassend konnten die Unterschiede zwischen dem Lecanemab-Arm und dem Placebo-Arm als gering eingestuft werden. Die Behandlungsgruppen wurden als vergleichbar identifiziert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie Clarity AD waren aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studienpopulation gehörte im Lecanemab-Arm zu 76,3 % und im Placebo-Arm zu 77,4 % der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Von den 235 Studienzentren waren 112 in Nordamerika und 55 in Europa und Australien lokalisiert. Insgesamt kamen 83,4 % (83,5 % im Lecanemab-Arm und 83,3 % im Placebo-Arm) der Studienpopulation aus den genannten Zentren und wurden somit mit den in Europa vergleichbaren hohen Standards behandelt.

Die Einschlusskriterien für die Studienpopulation entsprachen mit Ausnahme des Einschlusses von Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus und der Verwendung von Antikoagulanzien der Patientengruppe mit früher Alzheimer-Krankheit, die im deutschen Praxisalltag für die Behandlung mit Lecanemab gemäß Fachinformation in Frage kommen (Eisai GmbH 2025a). Der Anteil der Patienten mit bestätigter Amyloid-Pathologie und homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus lag in der Studie Clarity AD bei insgesamt 15,5 % und entsprach somit dem Anteil Patienten mit bestätigter Amyloid-Pathologie und homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus in Deutschland von ca. 15,98 % (siehe Modul 3 A). Die Alzheimer-Krankheit und die ersten mit der Krankheit einhergehenden Symptome treten am häufigsten bei Menschen über 65 Jahren auf (National Institute on Aging 2022). Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation der Studie Clarity AD lag bei 71,4 Jahren im Lecanemab-Arm und 71,0 Jahren im Placebo-Arm und entsprach somit dem typischen Alter von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit.

Die Studieninterventionen der Studie Clarity AD waren Lecanemab in der Dosierung 10 mg/kg Körpergewicht zweiwöchentlich als 60-minütige intravenöse Infusion, welche der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation einzusetzenden Dosierung und Anwendungsweise entspricht, und Placebo (Eisai GmbH 2025a). Die Gabe von Placebo entsprach dabei der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“, welche beobachtendes Abwarten bis hin zum Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien, wenn dies vom Arzt und dem Patienten als angemessen erachtet wird, umfasst und entsprach somit dem Versorgungsstandard in Deutschland.

Zur Behandlung der leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit sind in Deutschland die AChEI Donepezil, Rivastigmin und Galantamin als symptomatische Therapien zugelassen. Laut der aktuellen S3-Leitlinie „Demenzen“ gibt es Hinweise dafür, dass eine frühzeitige Behandlung mit AChEI die Lebensqualität für betroffene Patienten positiv beeinflussen kann

(DGN 2025). Auch das IQWiG hat den AChEI einen patientenbezogenen Nutzen zugesprochen (IQWiG 2007). Dementsprechend ist der Einsatz von AChEI für Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit im Rahmen des deutschen Versorgungskontext indiziert und sachgerecht. Die Alzheimer-Krankheit wird als Kontinuum verstanden. Die Übergänge zwischen den einzelnen Stadien sind patientenindividuell und fließend, sodass diese in der Versorgungsrealität meist nicht eindeutig voneinander getrennt werden können (siehe Modulabschnitt 3.2.1). In der aktuellen S3-Leitlinie wird ein möglichst früher Behandlungsbeginn für Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit empfohlen (DGN 2025). Aus diesem Grund erhalten in der Versorgungsrealität häufig auch Patienten mit MCI AChEI als Off-Label-Gabe nach dem Ermessen des behandelnden Arztes. Vor allem betrifft dies Patienten, bei denen die Alzheimer-Krankheit über Biomarker nachgewiesen wurde (Bartels 2020). Eine Umfrage von über 200 Expertenzentren ergab, dass 40 % der Ärzte in einem solchen Fall eine Behandlung mit AChEI bei MCI-Patienten einleiten (Bartels 2020). Demgegenüber gibt es in der Versorgungsrealität auch einen bedeutsamen Anteil von Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, für die eine Behandlung mit AChEI nicht angezeigt ist. Dabei ist zu betonen, dass Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit eine symptomatische Antidementiva-Therapie mit einem dieser drei Wirkstoffe (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) erhalten können, aber nicht müssen. Im Rahmen der Studie Clarity AD war der Einsatz von AChEI als Begleittherapie erlaubt, wenn dies medizinisch notwendig war.

Auch Memantin war in der Studie Clarity AD als Begleittherapie erlaubt. Memantin ist in Deutschland zur symptomatischen Therapie der moderaten bis schweren Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit zugelassen (AAA 2021). In der Versorgungsrealität werden auch Patienten mit früher Alzheimer-Demenz off-label nach dem Ermessen des behandelnden Arztes mit Memantin behandelt (McShane 2019; Schneider 2011). In der Studie Clarity AD wurden lediglich 14 % der Patienten zu Baseline mit Memantin als Begleittherapie behandelt.

Lecanemab stellt aufgrund seines neuartigen Wirkmechanismus das erste eindeutig nachweislich wirksame krankheitsmodifizierende Arzneimittel bei früher Alzheimer-Krankheit dar (AA 2024; Alzheimer Europe 2023; Cummings 2024; Fortea 2025; Sheikh 2023; Varadharajan 2023). Krankheitsmodifizierende Interventionen haben im Gegensatz zu Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit grundsätzlich verschiedene Behandlungsziele. Durch ihren kausalen Behandlungsansatz erreichen krankheitsmodifizierende Interventionen eine Verlangsamung der Krankheitsprogression und ein damit einhergehendes verlangsamtes Fortschreiten der Symptomatik. Diese Vorteile summieren sich über den Zeitverlauf ab dem Zeitpunkt der erstmaligen Verabreichung bei den betroffenen Patienten auf (Assunção 2022). Eine krankheitsmodifizierende Intervention wie Lecanemab ist bei Patienten mit MCI wie auch bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit damit allen bisher verfügbaren Therapieoptionen, welche sich durch einen rein symptomatischen Wirkansatz auszeichnen, längerfristig gesehen überlegen. Jedoch steht der krankheitsmodifizierende Ansatz von Lecanemab einer Verwendung von etablierten symptomatischen Therapien nicht entgegen und schließt ebenfalls eine Kombination der beiden Behandlungsansätze nicht aus. Der gleichzeitige Einsatz ermöglicht im Gegenteil neue

Behandlungsschemata, in denen die betroffenen Patienten sowohl kausal als auch symptomatisch behandelt werden. Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit können zusätzlich zu einer krankheitsmodifizierenden Therapie mit Lecanemab gegeben werden, eine Kombination wird jedoch nicht vorausgesetzt. Dies wurde im Rahmen der Möglichkeit des Einsatzes von Begleittherapien in der Studie Clarity AD umgesetzt (siehe Tabelle 4-13, Tabelle 4-14). Die Patienten wurden im Rahmen der Studie Clarity AD demnach im Sinne des deutschen Versorgungskontextes und der Routineversorgung behandelt.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Studie Clarity AD auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Clarity AD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie Clarity AD entspricht nach der in der VerfO des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2025c). Das Verzerrungspotenzial wurde für die Studie Clarity AD als niedrig eingestuft.

Bei der Studie Clarity AD handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung verdeckt über ein IxRS realisiert. Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-15). Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle

Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder – wie bei den Verträglichkeitsendpunkten und den Subgruppenanalysen – gemäß VerfO des G-BA berichtet wurden. Die Darstellung der Ergebnisse gab keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden.

Auch die Tatsache, dass die Studie Clarity AD während der COVID-19-Pandemie durchgeführt wurde, gab keinen Anlass zur Annahme einer Verzerrung der Ergebnisse. Das Studienprotokoll der Studie Clarity AD wurde zum Zeitpunkt der Pandemie so angepasst, dass Visiten auch während der Zeit von Lock-Downs möglich waren. Hierzu wurden Beurteilungen aus der Ferne über telemedizinische Systeme sowie Heim-Visiten und -Infusionen ermöglicht und Zeiträume von Beurteilungen in der RCT-Phase verlängert, um mögliche Infektionen von Patienten und Studienpersonal zu berücksichtigen. Wenn die Verabreichung des Studienmedikaments aus irgendeinem Grund aufgrund der COVID-19-Pandemie unterbrochen wurde, mussten Bemühungen unternommen werden, um alle versäumten Sicherheits- und Wirksamkeitsbeurteilungen so schnell wie möglich während einer geplanten oder ungeplanten Visite durchzuführen, es sei denn, die nächste geplante Beurteilung war innerhalb der nächsten 30 Tage geplant. Alle Informationen zu den durch die COVID-19-Pandemie betroffenen Beurteilungen und Visiten wurden transparent durch Case Report Forms (CRF) erfasst. Dazu gehörten insbesondere alle Visiten oder Beurteilungen, die versäumt oder nicht durchgeführt wurden, alle Beurteilungen, die aus der Ferne/vor Ort oder persönlich/vor Ort durchgeführt wurden, sowie alle angebotenen und durchgeführten Heim-Infusionen. Zur Berücksichtigung derjenigen Patienten, die drei oder mehr Visiten aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht wahrnehmen konnten, wurden in Absprache mit den europäischen, japanischen und US-amerikanischen Regulierungsbehörden 200 zusätzliche Patienten für die Studie randomisiert (Eisai Inc. 2025).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morta-lität	Morbidität					Gesundheits-bezogene Lebensqualität			Verträg-lichkeit
	UE, das zum Tod führte	CDR	ADAS-Cog 14	ADCOMS	EQ-5D 5L VAS	Biomarker	ADCS MCI-ADL	QOL-AD	ZBI	
Clarity AD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

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; CDR: Clinical Dementia Rating Scale; EQ-5D-5L VAS: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); UE: Unerwünschtes Ereignis; ZBI: Zarit Burden Interview

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des

relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Mortalität (UE, das zum Tod führte)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität (UE, das zum Tod führte)

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Alle UE wurden im Rahmen der Studie Clarity AD als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit der Studienmedikation auftrat, das bei Baseline nicht vorhanden war oder während der Behandlung erneut auftrat oder dessen Schweregrad sich während der Behandlung verschlechterte. Dies beinhaltete alle UE, die nach Einnahme der ersten Dosis bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. UE, die zum Tod des Patienten führten, wurden im Rahmen der Studie Clarity AD als SUE erfasst und definiert als die Anzahl aller Todesfälle, die als Folge eines TEAE auftraten. Todesfälle wurden in der CRF erfasst. Die absolute und relative Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führten, wurde nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Der Gruppenvergleich erfolgte durch die Darstellung des geschätzten RR, OR und der RD mit den zugehörigen 95%-KI auf Basis eines unstratifizierten, logistischen Regressionsmodells. Die Analyse der UE, die zum Tod führten, erfolgte im präspezifizierten SAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
CRF: Case Report Form; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment emergent adverse event (unter Therapie aufgetretenes unerwünschtes Ereignis), UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität (UE, das zum Tod führte) in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie);
UE: Unerwünschtes Ereignis

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität (UE, das zum Tod führte) beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität (UE, das zum Tod führte) wurde als niedrig eingestuft. Die Mortalität entzieht sich per Definition des Ereignisses subjektiven Einflüssen auf die Beurteilung. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der SAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das SAS entspricht 100% der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wurde somit umgesetzt. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mortalität (UE, das zum Tod führte) als niedrig eingestuft (Tabelle 4-19).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität (UE, das zum Tod führte) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts Mortalität (UE, das zum Tod führte) betrug in der Studie Clarity AD 17,0 Monate in beiden Behandlungsarmen (Eisai GmbH 2025b).

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die Mortalität (UE, das zum Tod führte) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		**Placebo**		**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
UE, das zum Tod führte						
898	6 (0,7)	897	7 (0,8)	0,86 [0,289; 2,538]	0,86 [0,286; 2,555]	0,00 [-0,009; 0,007]
Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes, logistisches Regressionsmodell zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). Quelle: Tabelle 14.3.1.2.1.6. (Eisai GmbH 2025b)						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Die binäre Analyse des Endpunkts Mortalität in der Studie Clarity AD, welcher anhand der Patienten mit UE, das zum Tod führte, operationalisiert wurde, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo (Tabelle 4-20).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Mortalität (UE, das zum Tod führte) auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität - RCT

4.3.1.3.1.2.1 CDR

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von CDR

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Der CDR ist ein patientenrelevantes Messinstrument zur Diagnostik und systematischen Beurteilung des Schweregrades von Demenzen und Alzheimer-Demenzen. Eine CDR-Bewertung erfolgte als halbstrukturiertes Interview von einem Prüfarzt mit dem Patienten, der seine kognitive und funktionelle Leistungsbeeinträchtigung in sechs Funktionsdomänen (Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösung, gemeinschaftliche Angelegenheiten, Haushalt und Hobbys, Körperpflege) einschätzte. Jede Domäne wurde auf Grundlage der Antworten des Patienten durch einen Prüfarzt auf einer fünfstufigen Funktionsskala wie folgt bewertet: • 0 = keine Beeinträchtigung • 0,5 = fragwürdige Beeinträchtigung • 1 = leichte Beeinträchtigung • 2 = moderate Beeinträchtigung • 3 = schwere Beeinträchtigung Die Körperpflege wurde auf einer 4-Punkte-Skala bewertet, ohne dass eine Bewertung von 0,5 möglich war. Eine CDR-Bewertung wurde durch den Patienten selbst gemeinsam mit einem Prüfarzt durchgeführt. Aus der CDR-Bewertung konnten ein globaler und ein SB-Score abgeleitet werden. **Globaler CDR-Score** Der globale CDR-Score ist eine Zusammenfassung der Bewertungen aller Funktionsdomänen nach einem festgelegten Scoring-Mechanismus, welcher Patienten in die folgenden Schweregrade einstuft: • Gesund/nicht dement (Globaler CDR-Score = 0) • Fraglich dement (Globaler CDR-Score = 0,5) • Leicht dement (Globaler CDR-Score = 1) • Moderat dement (Globaler CDR-Score = 2) • Schwer dement (Globaler CDR-Score = 3) Die Erhebung des globalen CDR-Scores erfolgte gemäß Studienprotokoll zu Baseline und zu Woche 13, 27, 39, 53, 65 und 79 sowie bei einer Visite nach frühzeitigem Studienabbruch, nach einem dreimonatigen Follow-Up und bei ungeplanten Visiten. Die Zeit bis zur Verschlechterung im globalen CDR-Score wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer bestätigten Verschlechterung des globalen CDR-Scores (d. h. die erste Verschlechterung, bei der der globale CDR-Score gegenüber Baseline um ≥ 0,5 Punkte bei Patienten mit MCI und um ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit anstieg und über zwei aufeinanderfolgende Visiten anhielt). Die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen CDR-Scores wurde mit dem Datum der letzten CDR-Bewertung zensiert, wenn kein Ereignis auftrat. Die Zeit in Monaten wurde berechnet als Zeit in Tagen geteilt durch 30,417. Dargestellt wurden die Ergebnisse einer Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur bestätigten

Studie	Operationalisierung
	Verschlechterung im globalen CDR-Score. Dazu wurde das HR mit dem zugehörigen 95%- KI und p-Wert berechnet. Die Berechnung erfolgte anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, welches die Behandlungsgruppe, die klinische Subgruppe, die Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit, den ApoE ε4-Trägerstatus und die Region als Kovariate enthielt. Der zugehörige p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test berechnet. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde mit der Kaplan-Meier-Methode und dem entsprechenden 95%-KI nach der Greenwood-Formel berechnet. Die Auswertungen des globalen CDR-Scores basierten auf dem ITT FAS+, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. **CDR-SB** Der CDR-SB ist ein quantitativer Score, der sich aus der Summe der Bewertungen aus jeder der sechs Domänen (sogenannten Boxen) ergibt. Da jede Funktionsdomäne eine maximal mögliche Punktzahl von drei Punkten hat, ergibt sich als Summe der Domänen eine mögliche Gesamtpunktzahl zwischen 0 bis 18 Punkten, bei der höhere Punktzahlen eine stärkere kognitive Beeinträchtigung anzeigen. Ein CDR-SB Wert von 0 entspricht einer normalen Kognition, während Werte zwischen 0,5 und 4 auf eine MCI und Werte zwischen 4,5 und 9 auf eine leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit hindeuten. Die Erhebung des CDR-SB erfolgte gemäß Studienprotokoll zu Baseline und zu Woche 13, 27, 39, 53, 65 und 79 sowie bei einer Visite nach frühzeitigem Studienabbruch, nach einem dreimonatigen Follow-Up und bei ungeplanten Visiten. Für den CDR-SB wurden die Ergebnisse einer binären Analyse mittels logistischem Regressionsmodell und einer stetigen Analyse mittels eines MMRM dargestellt. Das logistische Regressionsmodell der binären Analyse wurde nach den präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren klinische Subgruppe, Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit, ApoE ε4-Trägerstatus und Region stratifiziert. Der Gruppenvergleich erfolgte durch die Darstellung des geschätzten relativen RR, OR und der RD mit den zugehörigen 95%-KI. Die Berechnung des zum RR zugehörigen p-Werts erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Es wurde die Verschlechterung um 15% der Skalenspannweite (≥ 2,7 Punkte) als Responsekriterium verwendet (IQWiG 2023). In der stetigen Analyse des CDR-SB erfolgte ein Vergleich der LS-MWD von Lecanemab gegenüber Placebo anhand eines MMRM. Darüber hinaus erfolgte die Darstellung der SMD nach Hedges'g mit dem zugehörigen 95%-KI zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Effekte. Die MMRM-Analyse erfolgte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und gemittelt über die Zeit. Das verwendete MMRM enthielt die präspezifizierten Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit, die Stratifizierungsfaktoren der Studie und Baseline-Wert×Zeit als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Die Analyse enthielt alle beobachteten Post-Baseline-Werte inkl. derjenigen Werte, die nach dem Auftreten von intercurrent events (Beginn oder Wechsel einer neuen Alzheimer-Begleittherapie oder Therapieabbruch) beobachtet wurden. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Auswertungen des CDR-SB basierten auf dem ITT FAS+, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag.

Studie	Operationalisierung
ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; d. h.: das heißt; HR: Hazard Ratio; ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); MMRM: Mixed Model with Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SB: Sum of Boxes; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CDR in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CDR: Clinical Dementia Rating; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt CDR beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CDR wurde als niedrig eingestuft. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Population im ITT FAS+, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine

Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts CDR als niedrig eingestuft (Tabelle 4-22).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CDR für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Clarity AD

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts CDR betrug in der Studie Clarity AD 18,0 Monate in beiden Behandlungsarmen (Eisai GmbH 2025b).

In der nachfolgenden Tabelle 4-23 wurden die Rücklaufquoten des CDR für die Studie Clarity AD dargestellt. Hierbei handelt es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der Population im ITT FAS+, für die ein Wert zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten vorlag.

Tabelle 4-23: Rücklaufquoten des CDR zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Clarity AD Beobachtungszeitpunkt	**Lecanemab** **n/N (%)**	**Placebo** **n/N (%)**
Baseline	859/859 (100)	875/875 (100)
Woche 13	824/859 (95,9)	849/875 (97,0)
Woche 27	798/859 (92,9)	828/875 (94,6)
Woche 39	779/859 (90,7)	813/875 (92,9)
Woche 53	765/859 (89,1)	779/875 (89,0)
Woche 65	738/859 (85,9)	767/875 (87,7)
Woche 79	714/859 (83,1)	757/875 (86,5)
Die dargestellten Rücklaufquoten beziehen sich auf den globalen CDR-Score, den CDR-SB Gesamtscore und die Domänen des CDR-SB. Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus). Quelle: Tabelle 14.2.1.1.2. (Eisai GmbH 2025b) ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+		

Die Rücklaufquoten des CDR in der Studie Clarity AD lagen bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt zu Woche 79 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-23).

Globaler CDR-Score

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 0,5 Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit im globalen CDR-Score aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95% KI]**	**Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**Log-Rank p-Wert**
Globaler CDR-Score (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 0,5 Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit)							
859	123 (14,3)	n.b.	875	173 (19,8)	n.b.	0,704 [0,558; 0,887] 0,0029	0,0017

Den Auswertungen lagen stratifizierte Modelle zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.3.3.1.

(Eisai GmbH 2025b)

CDR: Clinical Dementia Rating; ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); n.b.: nicht berechenbar; vs.: versus

Die Ereigniszeit-Analyse des Endpunkts Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 0,5 Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit im globalen CDR gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (HR 0,704; 95 %-KI [0,558; 0,887]). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht (Tabelle 4-24).

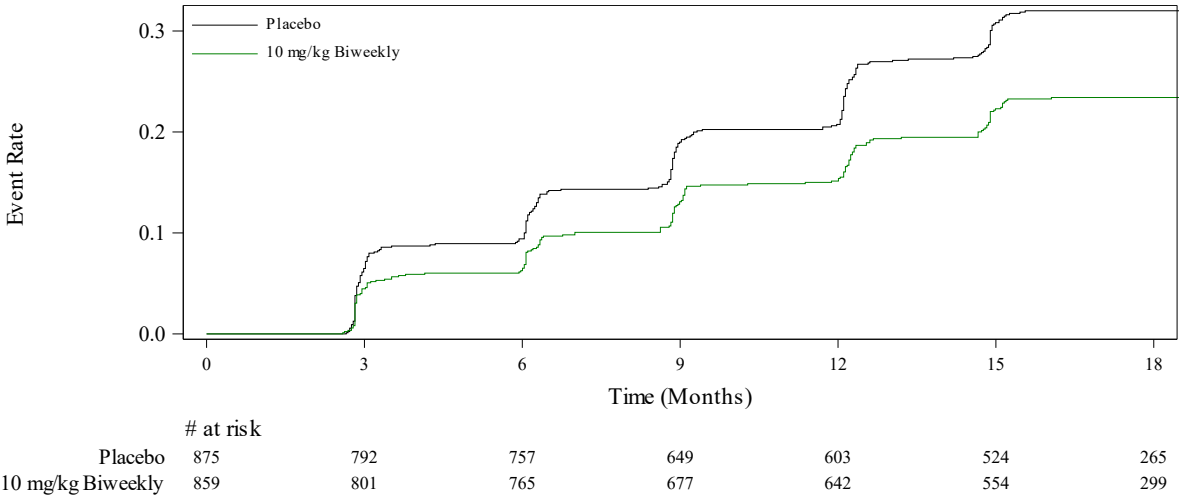


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 0,5 Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit im globalen CDR-Score gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Eisai GmbH 2025b)

CDR-SB

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte im CDR-SB gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		**Placebo**		**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**p-Wert**
CDR-SB (Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte)							
714	109 (15,3)	757	155 (20,5)	0,80 [0,644; 0,989]	0,70 [0,533; 0,931]	-0,04 [-0,076; -0,005]	0,0391

Den Auswertungen lag ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.1.1.4.

(Eisai GmbH 2025b)

CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); n: Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, vs.: versus

Die binäre Analyse des Endpunkts Verschlechterung um mindestens ≥ 2,7 Punkte im CDR-SB gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (RR 0,80; 95 %-KI [0,644; 0,989]) (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im CDR-SB im Gesamtscore und den Domänen zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
CDR-SB Gesamtscore								
Baseline	859	3,2 (1,34)	-	875	3,2 (1,34)	-	-	-
Woche 13	824	3,2 (1,34)	0,296 (0,042)	849	3,2 (1,34)	0,364 (0,042)	-0,067 [-0,170; 0,035] 0,19762	-0,056 [-0,152; 0,040]
Woche 27	798	3,2 (1,34)	0,454 (0,048)	828	3,2 (1,34)	0,626 (0,048)	-0,172 [-0,294; -0,049] 0,00594	-0,125 [-0,222; -0,028]
Woche 39	779	3,2 (1,34)	0,595 (0,056)	813	3,2 (1,34)	0,824 (0,055)	-0,228 [-0,372; -0,084] 0,00195	-0,146 [-0,244; -0,047]
Woche 53	765	3,2 (1,34)	0,802 (0,064)	779	3,2 (1,34)	1,169 (0,063)	-0,366 [-0,533; -0,199] 0,00001	-0,208 [-0,308; -0,108]
Woche 65	738	3,2 (1,34)	1,018 (0,074)	767	3,2 (1,34)	1,408 (0,073)	-0,390 [-0,586; -0,193] 0,00010	-0,193 [-0,294; -0,092]
Woche 79	714	3,2 (1,34)	1,213 (0,082)	757	3,2 (1,34)	1,663 (0,080)	-0,451 [-0,669; -0,233] 0,00005	-0,205 [-0,308; -0,103]
CDR-SB Gedächtnis								
Baseline	859	0,8 (0,30)	-	875	0,8 (0,30)	-	-	-
Woche 13	824	0,8 (0,30)	0,049 (0,011)	849	0,8 (0,30)	0,068 (0,011)	-0,019 [-0,046; 0,009] 0,18617	-0,058 [-0,154; 0,038]
Woche 27	798	0,8 (0,30)	0,077 (0,012)	828	0,8 (0,30)	0,101 (0,012)	-0,024 [-0,056; 0,007] 0,12932	-0,069 [-0,167; 0,028]

Endpunkt Zeitpunkt	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			Placebo			Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert	Unterschied SMD [95% KI]
Woche 39	779	0,8 (0,30)	0,090 (0,014)	813	0,8 (0,30)	0,137 (0,014)	-0,047 [-0,083; -0,011] 0,01093	-0,120 [-0,218; -0,021]
Woche 53	765	0,8 (0,30)	0,121 (0,015)	779	0,8 (0,30)	0,195 (0,015)	-0,074 [-0,113; -0,034] 0,00024	-0,177 [-0,277; -0,077]
Woche 65	738	0,8 (0,30)	0,157 (0,016)	767	0,8 (0,30)	0,213 (0,016)	-0,056 [-0,098; -0,015] 0,00752	-0,131 [-0,232; -0,030]
Woche 79	714	0,8 (0,30)	0,203 (0,018)	757	0,8 (0,30)	0,280 (0,017)	-0,077 [-0,123; -0,031] 0,00117	-0,163 [-0,265; -0,061]
CDR-SB Orientierung								
Baseline	859	0,6 (0,34)	-	875	0,6 (0,32)	-	-	-
Woche 13	824	0,6 (0,34)	0,068 (0,012)	849	0,6 (0,32)	0,101 (0,012)	-0,032 [-0,062; -0,003] 0,03122	-0,095 [-0,191; 0,001]
Woche 27	798	0,6 (0,34)	0,087 (0,013)	828	0,6 (0,32)	0,129 (0,012)	-0,041 [-0,073; -0,010] 0,01034	-0,117 [-0,214; -0,019]
Woche 39	779	0,6 (0,34)	0,110 (0,013)	813	0,6 (0,32)	0,156 (0,013)	-0,046 [-0,080; -0,011] 0,00894	-0,122 [-0,220; -0,023]
Woche 53	765	0,6 (0,34)	0,139 (0,015)	779	0,6 (0,32)	0,222 (0,015)	-0,083 [-0,121; -0,045] 0,00001	-0,205 [-0,305; -0,105]
Woche 65	738	0,6 (0,34)	0,174 (0,016)	767	0,6 (0,32)	0,260 (0,016)	-0,086 [-0,129; -0,043] 0,00008	-0,194 [-0,295; -0,092]
Woche 79	714	0,6 (0,34)	0,208 (0,017)	757	0,6 (0,32)	0,289 (0,017)	-0,081 [-0,126; -0,036] 0,00044	-0,176 [-0,278; -0,073]

Endpunkt Zeitpunkt	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			Placebo			Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert	Unterschied SMD [95% KI]
CDR-SB Urteilsvermögen und Problemlösung								
Baseline	859	0,7 (0,28)	-	875	0,7 (0,28)	-	-	-
Woche 13	824	0,7 (0,28)	0,058 (0,010)	849	0,7 (0,28)	0,063 (0,010)	-0,005 [-0,030; 0,021] 0,70848	-0,016 [-0,112; 0,079]
Woche 27	798	0,7 (0,28)	0,079 (0,012)	828	0,7 (0,28)	0,100 (0,011)	-0,021 [-0,050; 0,009] 0,17068	-0,063 [-0,160; 0,035]
Woche 39	779	0,7 (0,28)	0,081 (0,012)	813	0,7 (0,28)	0,133 (0,012)	-0,052 [-0,083; -0,020] 0,00123	-0,151 [-0,249; -0,053]
Woche 53	765	0,7 (0,28)	0,119 (0,013)	779	0,7 (0,28)	0,161 (0,013)	-0,042 [-0,077; -0,008] 0,01643	-0,115 [-0,215; -0,015]
Woche 65	738	0,7 (0,28)	0,138 (0,015)	767	0,7 (0,28)	0,215 (0,014)	-0,077 [-0,116; -0,039] 0,00007	-0,195 [-0,296; -0,093]
Woche 79	714	0,7 (0,28)	0,171 (0,015)	757	0,7 (0,28)	0,223 (0,015)	-0,053 [-0,093; -0,013] 0,01008	-0,128 [-0,231; -0,026]
CDR-SB Gemeinschaftliche Angelegenheiten								
Baseline	859	0,5 (0,34)	-	875	0,5 (0,35)	-	-	-
Woche 13	824	0,5 (0,34)	0,088 (0,012)	849	0,5 (0,35)	0,088 (0,012)	0,000 [-0,030; 0,030] 0,99970	0,000 [-0,096; 0,096]
Woche 27	798	0,5 (0,34)	0,118 (0,014)	828	0,5 (0,35)	0,138 (0,014)	-0,020 [-0,055; 0,016] 0,27690	-0,049 [-0,147; 0,048]
Woche 39	779	0,5 (0,34)	0,152 (0,015)	813	0,5 (0,35)	0,175 (0,015)	-0,022 [-0,062; 0,017] 0,26458	-0,052 [-0,150; 0,046]

Endpunkt Zeitpunkt	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			Placebo			Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert	Unterschied SMD [95% KI]
Woche 53	765	0,5 (0,34)	0,188 (0,016)	779	0,5 (0,35)	0,240 (0,016)	-0,052 [-0,093; -0,010] 0,01421	-0,117 [-0,217; -0,017]
Woche 65	738	0,5 (0,34)	0,233 (0,018)	767	0,5 (0,35)	0,282 (0,018)	-0,050 [-0,097; -0,002] 0,04035	-0,101 [-0,202; 0,001]
Woche 79	714	0,5 (0,34)	0,261 (0,019)	757	0,5 (0,35)	0,332 (0,018)	-0,070 [-0,120; -0,021] 0,00524	-0,139 [-0,242; -0,037]
CDR-SB Haushalt und Hobbys								
Baseline	859	0,5 (0,37)		875	0,5 (0,36)			
Woche 13	824	0,5 (0,37)	0,063 (0,012)	849	0,5 (0,36)	0,073 (0,012)	-0,010 [-0,041; 0,020] 0,51257	-0,029 [-0,125; 0,067]
Woche 27	798	0,5 (0,37)	0,091 (0,014)	828	0,5 (0,36)	0,136 (0,014)	-0,045 [-0,079; -0,010] 0,01115	-0,115 [-0,213; -0,018]
Woche 39	779	0,5 (0,37)	0,130 (0,015)	813	0,5 (0,36)	0,172 (0,015)	-0,043 [-0,081; -0,005] 0,02824	-0,102 [-0,201; -0,004]
Woche 53	765	0,5 (0,37)	0,156 (0,016)	779	0,5 (0,36)	0,233 (0,016)	-0,077 [-0,119; -0,035] 0,00033	-0,172 [-0,272; -0,072]
Woche 65	738	0,5 (0,37)	0,199 (0,018)	767	0,5 (0,36)	0,298 (0,018)	-0,099 [-0,147; -0,052] 0,00004	-0,201 [-0,302; -0,100]
Woche 79	714	0,5 (0,37)	0,242 (0,019)	757	0,5 (0,36)	0,340 (0,019)	-0,098 [-0,149; -0,047] 0,00018	-0,188 [-0,290; -0,085]
CDR-SB Körperpflege								
Baseline	859	0,1 (0,34)	-	875	0,1 (0,35)	-	-	-

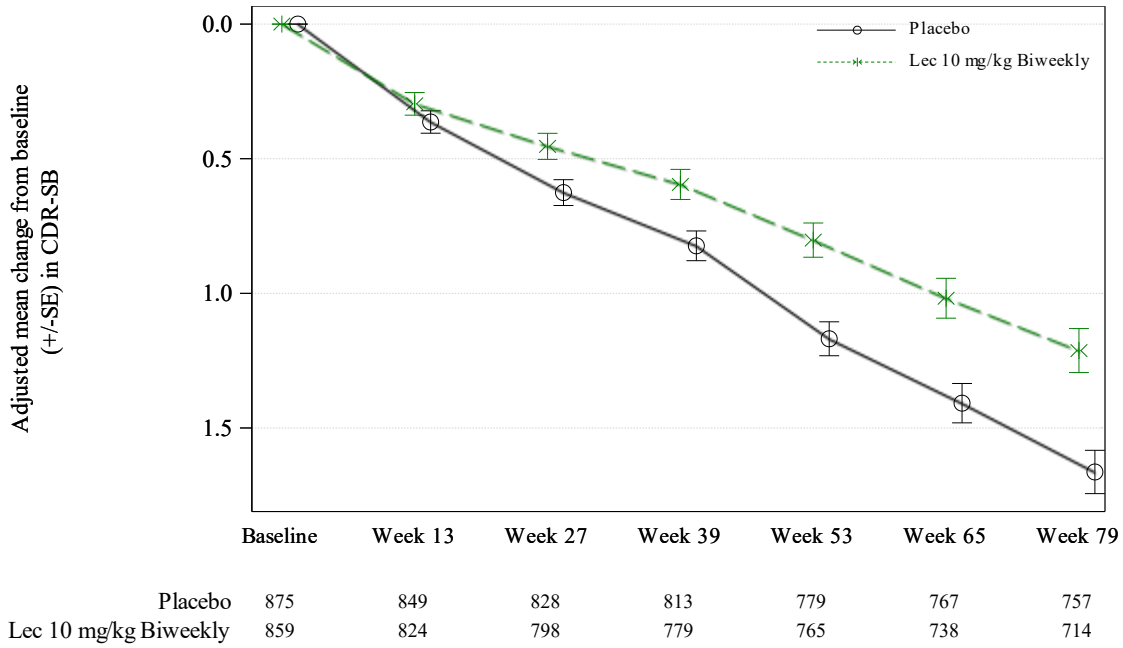
Endpunkt Zeitpunkt	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			Placebo			Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert	Unterschied SMD [95% KI]
Woche 13	824	0,1 (0,34)	0,027 (0,013)	849	0,1 (0,35)	0,047 (0,013)	-0,020 [-0,051; 0,012] 0,21924	-0,054 [-0,150; 0,042]
Woche 27	798	0,1 (0,34)	0,058 (0,014)	828	0,1 (0,35)	0,096 (0,014)	-0,038 [-0,075; -0,002] 0,03696	-0,095 [-0,192; 0,002]
Woche 39	779	0,1 (0,34)	0,084 (0,016)	813	0,1 (0,35)	0,116 (0,015)	-0,032 [-0,073; 0,008] 0,11457	-0,074 [-0,172; 0,025]
Woche 53	765	0,1 (0,34)	0,123 (0,017)	779	0,1 (0,35)	0,171 (0,017)	-0,048 [-0,093; -0,002] 0,03948	-0,099 [-0,199; 0,001]
Woche 65	738	0,1 (0,34)	0,155 (0,019)	767	0,1 (0,35)	0,177 (0,018)	-0,021 [-0,071; 0,028] 0,39669	-0,042 [-0,143; 0,059]
Woche 79	714	0,1 (0,34)	0,157 (0,020)	757	0,1 (0,35)	0,224 (0,020)	-0,067 [-0,120; -0,014] 0,01325	-0,124 [-0,226; -0,022]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.1.1.2.

(Eisai GmbH 2025b)

CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung im CDR-SB gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 27, 39, 53, 65 und 79 (Tabelle 4-26).



Placebo	875	849	828	813	779	767	757
Lec 10 mg/kg Biweekly	859	824	798	779	765	738	714

Abbildung 4-4: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Eisai GmbH 2025b)

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung in der Domäne „Gedächtnis“ im CDR-SB gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 39, 53, 65 und 79 (Tabelle 4-26).

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung in der Domäne „Orientierung“ im CDR-SB gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 13, 27, 39, 53, 65 und 79 (Tabelle 4-26).

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung in der Domäne „Urteilsvermögen und Problemlösung“ im CDR-SB gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 39, 53, 65 und 79 (Tabelle 4-26).

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung in der Domäne „Gemeinschaftliche Angelegenheiten“ im CDR-SB gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 53, 65 und 79 (Tabelle 4-26).

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung in der Domäne „Haushalt und Hobbys“ im CDR-SB gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD

zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 27, 39, 53, 65 und 79 (Tabelle 4-26).

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung in der Domäne „Körperpflege“ im CDR-SB gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 27, 53 und 79 (Tabelle 4-26).

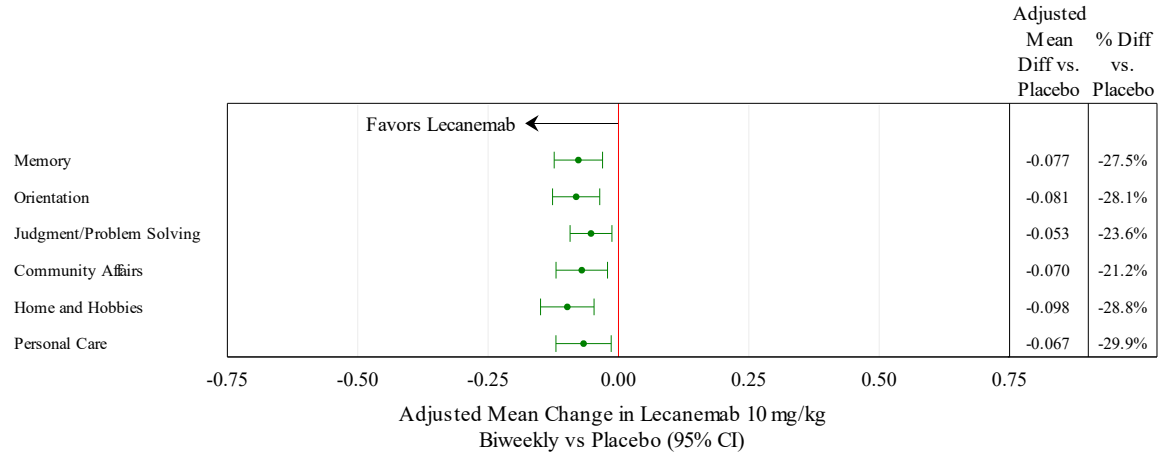
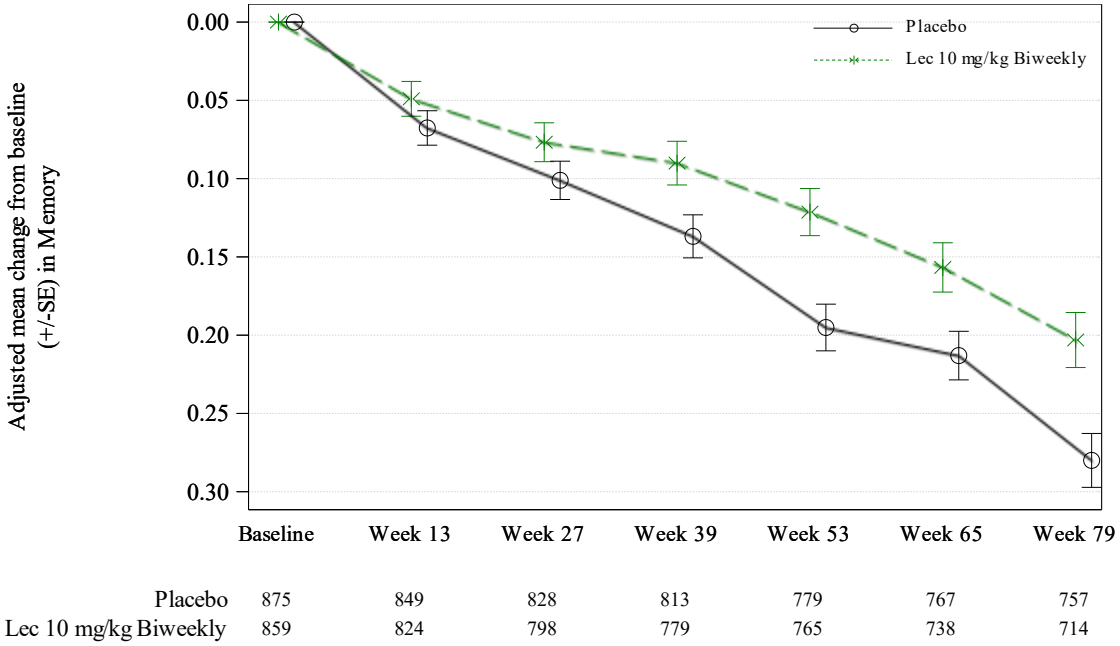


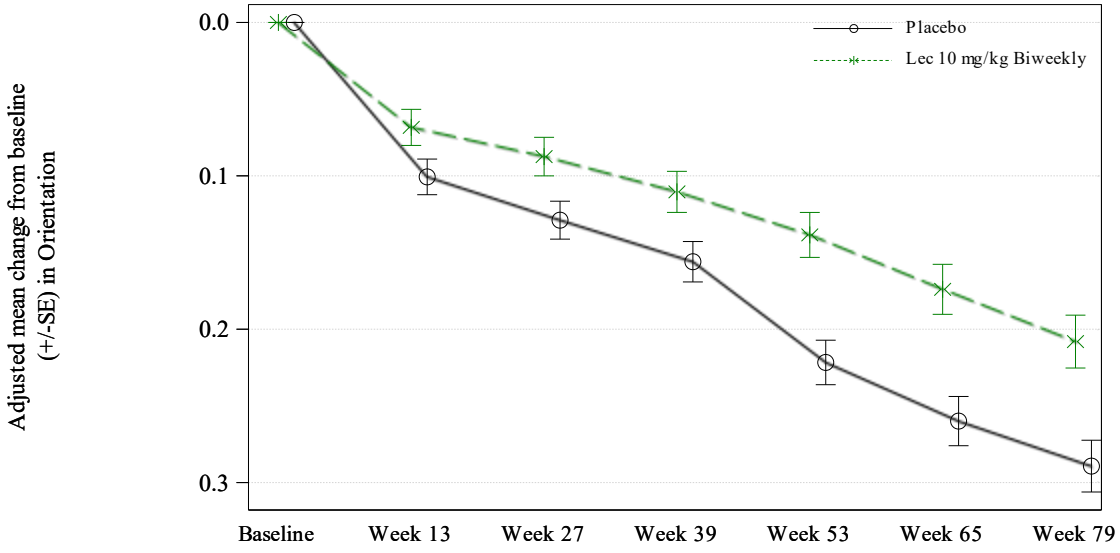
Abbildung 4-5: Forest Plot für die Domänen des Endpunkts mittlere Veränderung im CDR-SB gegenüber Baseline zu Woche 79 aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Eisai GmbH 2025b)

Der Forest Plot des Endpunkts mittlere Veränderung im CDR-SB gegenüber Baseline zu Woche 79 zeigte für alle Domänen einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Abbildung 4-5).



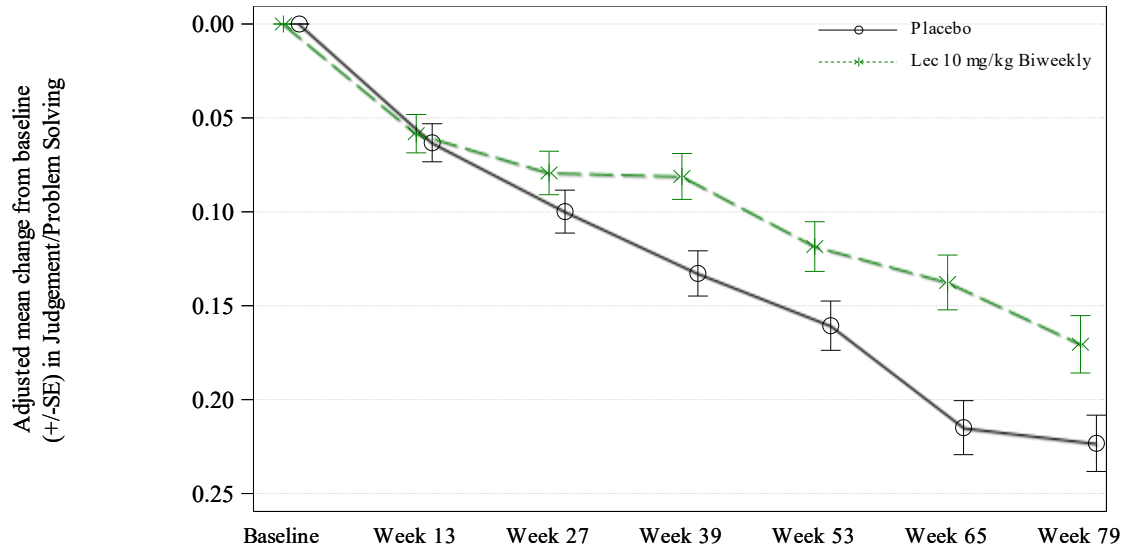
	Baseline	Week 13	Week 27	Week 39	Week 53	Week 65	Week 79
Placebo	875	849	828	813	779	767	757
Lec 10 mg/kg Biweekly	859	824	798	779	765	738	714

Abbildung 4-6: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der Domäne „Gedächtnis“ im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Eisai GmbH 2025b)



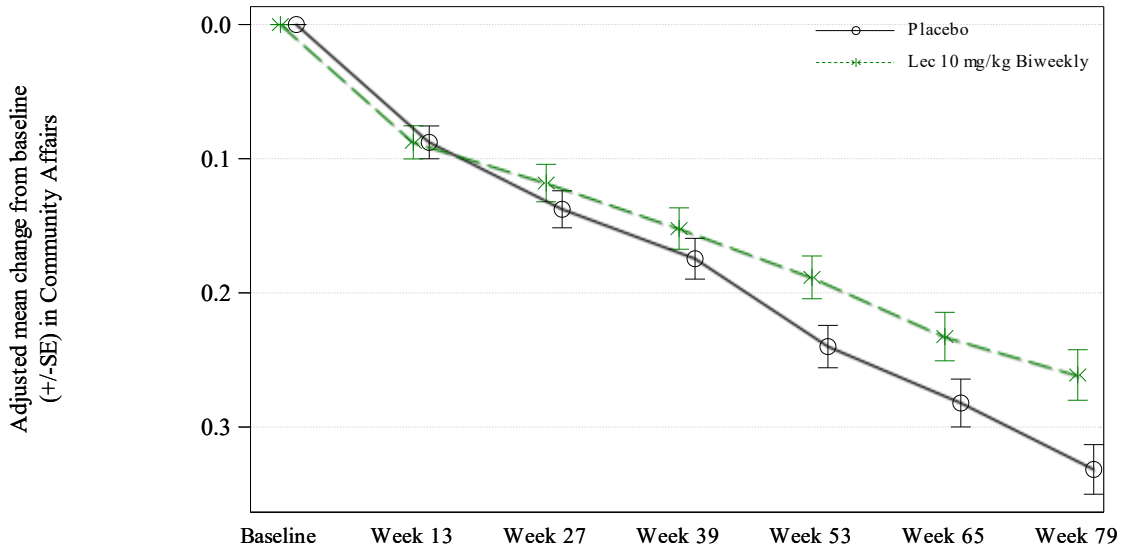
	Baseline	Week 13	Week 27	Week 39	Week 53	Week 65	Week 79
Placebo	875	849	828	813	779	767	757
Lec 10 mg/kg Biweekly	859	824	798	779	765	738	714

Abbildung 4-7: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der Domäne „Orientierung“ im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Eisai GmbH 2025b)



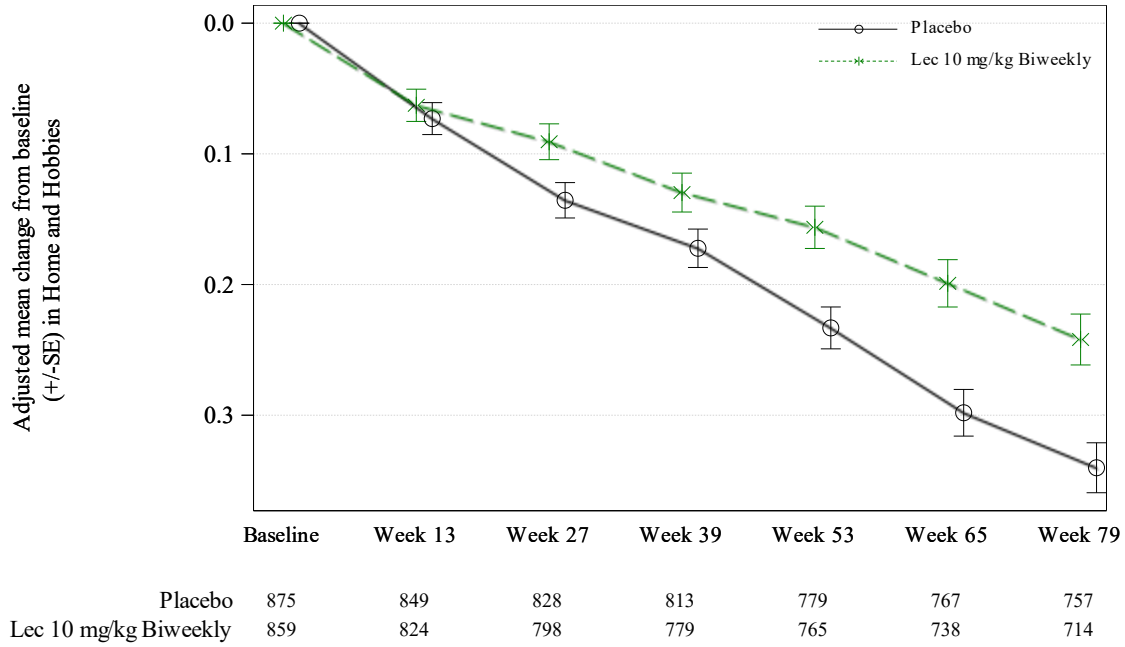
	Baseline	Week 13	Week 27	Week 39	Week 53	Week 65	Week 79
Placebo	875	849	828	813	779	767	757
Lec 10 mg/kg Biweekly	859	824	798	779	765	738	714

Abbildung 4-8: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der Domäne „Urteilsvermögen und Problemlösung“ im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Eisai GmbH 2025b)



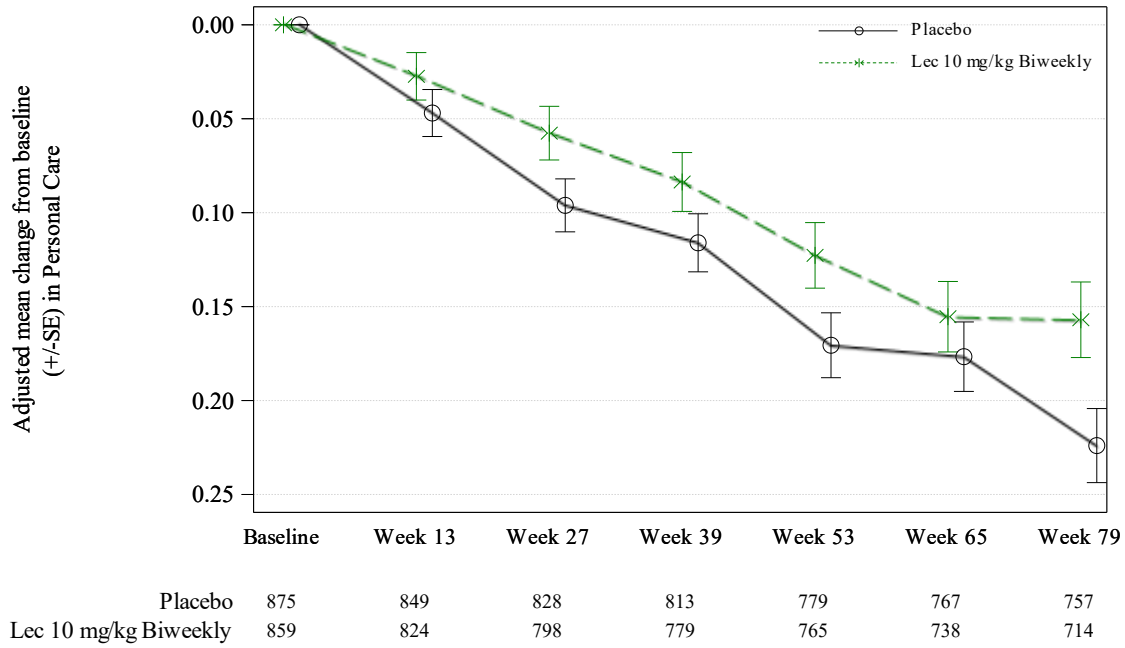
	Baseline	Week 13	Week 27	Week 39	Week 53	Week 65	Week 79
Placebo	875	849	828	813	779	767	757
Lec 10 mg/kg Biweekly	859	824	798	779	765	738	714

Abbildung 4-9: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der Domäne „Gemeinschaftliche Angelegenheiten“ im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Eisai GmbH 2025b)



	Baseline	Week 13	Week 27	Week 39	Week 53	Week 65	Week 79
Placebo	875	849	828	813	779	767	757
Lec 10 mg/kg Biweekly	859	824	798	779	765	738	714

Abbildung 4-10: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der Domäne „Haushalt und Hobbys“ im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Eisai GmbH 2025b)



	Baseline	Week 13	Week 27	Week 39	Week 53	Week 65	Week 79
Placebo	875	849	828	813	779	767	757
Lec 10 mg/kg Biweekly	859	824	798	779	765	738	714

Abbildung 4-11: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der Domäne „Körperpflege“ im CDR-SB gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Eisai GmbH 2025b)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im CDR-SB im Gesamtscore und den Domänen gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
CDR-SB Gesamtscore								
gemittelt über die Zeit	859	3,2 (1,34)	0,730 (0,053)	875	3,2 (1,34)	1,009 (0,052)	-0,279 [-0,415; -0,143] 0,00005	-0,180 [-0,274; -0,085]
CDR-SB Gedächtnis								
gemittelt über die Zeit	859	0,8 (0,30)	0,116 (0,011)	875	0,8 (0,30)	0,166 (0,011)	-0,049 [-0,077; -0,022] 0,00041	-0,153 [-0,247; -0,059]
CDR-SB Orientierung								
gemittelt über die Zeit	859	0,6 (0,34)	0,131 (0,011)	875	0,6 (0,32)	0,193 (0,011)	-0,062 [-0,089; -0,034] 0,00001	-0,188 [-0,282; -0,093]
CDR-SB Urteilsvermögen und Problemlösung								
gemittelt über die Zeit	859	0,7 (0,28)	0,108 (0,010)	875	0,7 (0,28)	0,149 (0,010)	-0,042 [-0,066; -0,017] 0,00107	-0,141 [-0,235; -0,047]
CDR-SB Gemeinschaftliche Angelegenheiten								
gemittelt über die Zeit	859	0,5 (0,34)	0,173 (0,013)	875	0,5 (0,35)	0,209 (0,013)	-0,036 [-0,067; -0,004] 0,02802	-0,095 [-0,189; -0,001]
CDR-SB Haushalt und Hobbys								
gemittelt über die Zeit	859	0,5 (0,37)	0,147 (0,013)	875	0,5 (0,36)	0,209 (0,013)	-0,062 [-0,094; -0,030] 0,00014	-0,165 [-0,259; -0,071]
CDR-SB Körperpflege								
gemittelt über die Zeit	859	0,1 (0,34)	0,101 (0,013)	875	0,1 (0,35)	0,138 (0,013)	-0,038 [-0,071; -0,005] 0,02402	-0,098 [-0,192; -0,004]

Endpunkt Zeitpunkt	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			Placebo			Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert	Unterschied SMD [95% KI]
Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus). Quelle: Tabelle 14.2.1.1.2. (Eisai GmbH 2025b) CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus								

Die MMRM-Analyse gemittelt über die Zeit des Endpunkts mittlere Veränderung im CDR-SB gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-27).

Die MMRM-Analyse gemittelt über die Zeit der Endpunkte mittlere Veränderung in den Domänen „Gedächtnis“, „Orientierung, „Urteilsvermögen und Problemlösung“, „Gemeinschaftliche Angelegenheiten“, „Haushalt und Hobbys“ und „Körperpflege“ im CDR-SB gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-27).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt CDR auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.2 ADAS-Cog14

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von ADAS-Cog14

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Die ADAS-Cog ist eine strukturierte Subskala des ADAS-Instruments und bestimmt den Schweregrad von kognitiven Störungen, die mit einer Alzheimer-Krankheit einhergehen, anhand von 11 Items. In der Studie Clarity AD wurde die ADAS-Cog14, eine Modifikation des ADAS-Cog-Instruments, verwendet, welche 14 anstatt von 11 Items umfasste und besonders sensitiv für Änderungen im Krankheitsverlauf bei MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit war. Die Items der ADAS-Cog14 umfassten unterschiedliche Aufgaben zu Fähigkeiten wie dem zeitlich versetzten Wiederholen von Wörtern, der Ausführung von Anweisungen, dem Benennen von Objekten, konstruktive und ideelle Praxis, zeitliche und räumliche Orientierung, dem Wiedererkennen von Wörtern, der Erinnerung an Testanweisungen, der Auffassungsgabe, der Verständlichkeit der Sprache, Wortfindungsschwierigkeiten, die Fähigkeit, sich sprachlich auszudrücken, das zeitlich versetzte Wiederholen von Wörtern, eine Labyrinth-Aufgabe und eine zahlenbasierte Aufgabe. Je nach Ausführung der Aufgaben und Unteraufgaben erhielt der Patient eine Punktzahl für jede Aufgabe, die sich danach richtete, wie viele Fehler dem Patienten bei der Beantwortung und Ausführung der Aufgaben unterlaufen waren. Bei jedem Item konnte der Patient, je nach Anzahl der Unteraufgaben, eine maximale Fehlerzahl von zwischen drei und 24 erreichen. Durch die Summierung der einzelnen Punktzahlen ergab sich ein Ergebnis zwischen 0 und 90 (Fehler-) Punkten, wobei eine Punktzahl von 0 keiner kognitiven Beeinträchtigung entsprach und eine Punktzahl von 90 eine maximale Beeinträchtigung anzeigte. Die Erhebung der ADAS-Cog14 erfolgte gemäß Studienprotokoll zu Baseline und zu Woche 13, 27, 39, 53, 65 und 79 sowie bei einer Visite nach frühzeitigem Studienabbruch, nach einem dreimonatigen Follow-Up und bei ungeplanten Visiten. Für die ADAS-Cog14 wurden die Ergebnisse einer binären Analyse mittels logistischem Regressionsmodell und einer stetigen Analyse mittels MMRM dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Das logistische Regressionsmodell der binären Analyse wurde nach den präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren klinische Subgruppe, Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit, ApoE ε4-Trägerstatus und Region stratifiziert. Der Gruppenvergleich erfolgte durch die Darstellung des geschätzten relativen RR, OR und RD mit den zugehörigen 95%-KI. Die Berechnung des zum RR zugehörigen p-Werts erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Es wurde die Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (≥ 13,5 Punkte) als Responsekriterium verwendet (IQWiG 2023). In der stetigen Analyse der ADAS-Cog14 erfolgte ein Vergleich der LS-MWD von Lecanemab gegenüber Placebo anhand eines MMRM. Darüber hinaus erfolgte die Darstellung der SMD nach Hedges'g mit dem zugehörigen 95%-KI zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Effekte. Die MMRM-Analyse erfolgte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und gemittelt über die Zeit. Das verwendete MMRM enthielt die präspezifizierten Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit, die Stratifizierungsfaktoren der Studie und Baseline-Wert×Zeit als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Die Analyse enthielt alle beobachteten Post-Baseline-Werte inkl. derjenigen Werte, die nach dem Auftreten von intercurrent events (Beginn oder Wechsel einer neuen Alzheimer-Begleittherapie oder Therapieabbruch) beobachtet wurden. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Auswertungen der ADAS-Cog14 basierten auf dem ITT FAS+, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag.
ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale; ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item version; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; d. h.: das heißt; ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); MMRM: Mixed Model with Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ADAS-Cog14 in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14-item version; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt ADAS-Cog14 beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ADAS-Cog14 wurde als niedrig eingestuft. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Population im ITT FAS+, welches alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ADAS-Cog14 als niedrig eingestuft (Tabelle 4-29).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ADAS-Cog14 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts ADAS-Cog14 betrug in der Studie Clarity AD 18,0 Monate in beiden Behandlungsarmen (Eisai GmbH 2025b).

In der nachfolgenden Tabelle 4-30 wurden die Rücklaufquoten der ADAS-Cog14 für die Studie Clarity AD dargestellt. Hierbei handelte es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der Population im ITT FAS+, für die ein Wert zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten vorlag.

Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für die ADAS-Cog14 zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Clarity AD Beobachtungszeitpunkt	**Lecanemab** **n/N (%)**	**Placebo** **n/N (%)**
Baseline	856/859 (99,7)	873/875 (99,8)
Woche 13	819/859 (95,3)	844/875 (96,5)
Woche 27	793/859 (92,3)	823/875 (94,1)
Woche 39	771/859 (89,8)	807/875 (92,2)
Woche 53	753/859 (87,7)	770/875 (88,0)
Woche 65	730/859 (85,0)	762/875 (87,1)
Woche 79	703/859 (81,8)	738/875 (84,3)
n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Eisai GmbH 2025b)		

Die Rücklaufquoten der ADAS-Cog14 in der Studie Clarity AD lagen bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt zu Woche 79 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte in der ADAS-Cog14 gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		**Placebo**		**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**p-Wert**
ADAS-Cog14 (Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte)							
703	56 (8,0)	738	78 (10,6)	0,77 [0,559; 1,061]	0,75 [0,518; 1,079]	-0,01 [-0,037; 0,021]	0,1098
Den Auswertungen lag ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus). Quelle: Tabelle 14.2.1.1.4. (Eisai GmbH 2025b) ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale 14-item version; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus							

Die binäre Analyse des Endpunkts Verschlechterung um mindestens ≥ 13,5 Punkte in der ADAS-Cog14 gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo (RR 0,77; 95 %-KI [0,559; 1,061]) (Tabelle 4-31).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der ADAS-Cog14 zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

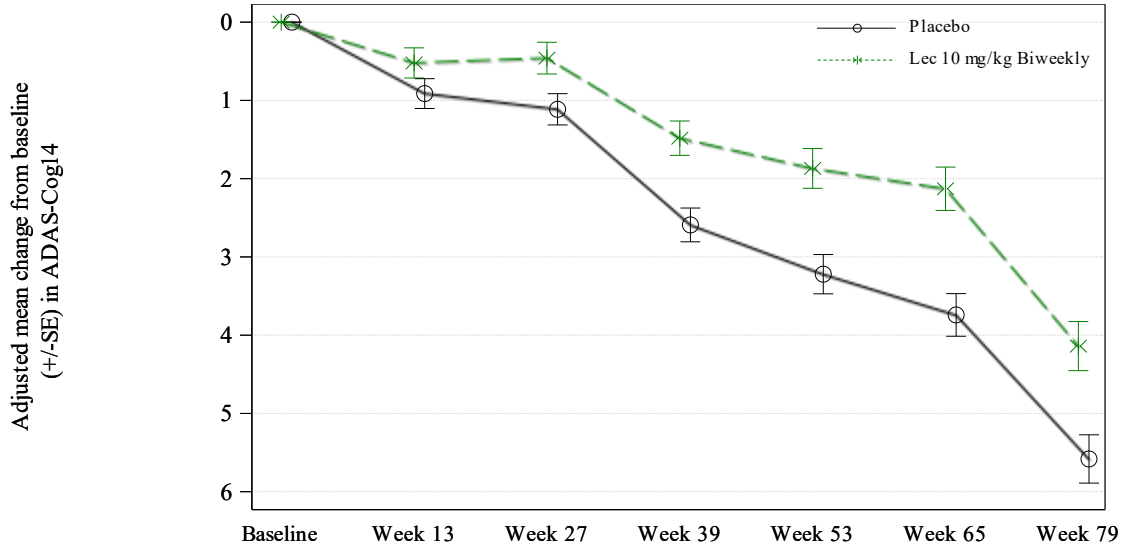
Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
ADAS-Cog14								
Baseline	856	24,4 (7,08)	-	873	24,4 (7,56)	-	-	-
Woche 13	819	24,4 (7,08)	0,521 (0,193)	844	24,4 (7,56)	0,913 (0,190)	-0,392 [-0,865; 0,082] 0,10469	-0,071 [-0,167; 0,025]
Woche 27	793	24,4 (7,08)	0,460 (0,203)	823	24,4 (7,56)	1,114 (0,200)	-0,654 [-1,157; -0,151] 0,01086	-0,114 [-0,212; -0,017]
Woche 39	771	24,4 (7,08)	1,483 (0,219)	807	24,4 (7,56)	2,591 (0,216)	-1,108 [-1,661; -0,555] 0,00008	-0,181 [-0,280; -0,082]
Woche 53	753	24,4 (7,08)	1,869 (0,254)	770	24,4 (7,56)	3,220 (0,251)	-1,351 [-2,009; -0,694] 0,00005	-0,194 [-0,295; -0,093]
Woche 65	730	24,4 (7,08)	2,129 (0,277)	762	24,4 (7,56)	3,741 (0,273)	-1,612 [-2,335; -0,890] 0,00001	-0,215 [-0,317; -0,113]
Woche 79	703	24,4 (7,08)	4,140 (0,314)	738	24,4 (7,56)	5,581 (0,309)	-1,442 [-2,270; -0,613] 0,00065	-0,173 [-0,276; -0,069]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.2.2.2.

(Eisai GmbH 2025b)

ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale 14-item version; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung in der ADAS-Cog14 gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 27, 39, 53, 65 und 79 (Tabelle 4-32).



	Baseline	Week 13	Week 27	Week 39	Week 53	Week 65	Week 79
Placebo	872	844	823	807	770	762	738
Lec 10 mg/kg Biweekly	854	819	793	771	753	730	703

Abbildung 4-12: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der ADAS-Cog14 gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(Eisai GmbH 2025b)

Die Anzahl der Patienten zu Baseline bezieht sich auf die Anzahl derjenigen Patienten, die in das Mixed Model with Repeated Measures zur Bewertung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline aufgenommen wurden.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der ADAS-Cog14 gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
ADAS-Cog14								
gemittelt über die Zeit	854	24,4 (7,08)	1,767 (0,208)	872	24,4 (7,56)	2,860 (0,205)	-1,093 [-1,613; -0,574] 0,00003	-0,180 [-0,275; -0,086]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.2.2.2.

(Eisai GmbH 2025b)

ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale 14-item version; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW. Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g, vs.: versus

Die MMRM-Analyse gemittelt über die Zeit des Endpunkts mittlere Veränderung in der ADAS-Cog14 gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-33).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt ADAS-Cog14 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.3 ADCOMS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von ADCOMS

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Der ADCOMS ist ein Komposit-Endpunkt, der speziell für die Schweregradeinteilung bei frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit entwickelt wurde. Er ermöglicht eine Einordnung kognitiver und funktioneller Dysfunktionen von Patienten in die Diagnosen MCI oder leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit durch eine Kennzahl. Die Berechnung des ADCOMS erfolgte als gewichtete lineare Kombination von 12 Items aus drei bereits existierenden, etablierten Instrumenten. Die prädiktiven Variablen des ADCOMS umfassten: • Vier Items der ADAS-Cog (zeitlich versetztes Wiederholen von Wörtern, zeitliche und räumliche Orientierung, das Wiedererkennen von Wörtern, Wortfindungsschwierigkeiten) • Zwei Items des MMST (zeitliche Orientierung, Abzeichnen) • Alle sechs Items des CDR-SB (Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösung, gemeinschaftliche Angelegenheiten, Haushalt und Hobbys, Körperpflege) Der Wertebereich des ADCOMS lag zwischen 0 und 1,97, wobei ein höherer Wert auf eine stärkere Beeinträchtigung hinwies. Ein ADCOMS von 0,29 und kleiner wies auf eine normale Kognition hin, während ein ADCOMS-Wert zwischen 0,29 und 0,49 eine MCI und ein ADCOMS-Wert zwischen 0,50 und 0,80 eine leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit anzeigte. Die Erhebung des ADCOMS erfolgte gemäß Studienprotokoll zu Baseline und zu Woche 13, 27, 39, 53, 65 und 79 sowie bei einer Visite nach frühzeitigem Studienabbruch, nach einem dreimonatigen Follow-Up und bei ungeplanten Visiten. Für den ADCOMS wurden die Ergebnisse einer binären Analyse mittels logistischem Regressionsmodell und einer stetigen Analyse mittels MMRM dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Das logistische Regressionsmodell der binären Analyse wurde nach den präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren klinische Subgruppe, Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit, ApoE ε4-Trägerstatus und Region stratifiziert. Der Gruppenvergleich erfolgte durch die Darstellung des geschätzten relativen RR, OR und RD mit den zugehörigen 95%-KI. Die Berechnung des zum RR zugehörigen p-Werts erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Es wurde die Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (≥ 0,3 Punkte) als Responsekriterium verwendet (IQWiG 2023). In der stetigen Analyse des ADCOMS erfolgte ein Vergleich der LS-MWD von Lecanemab gegenüber Placebo anhand eines MMRM. Darüber hinaus erfolgte die Darstellung der SMD nach Hedges'g mit dem zugehörigen 95%-KI zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Effekte. Die MMRM-Analyse erfolgte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und gemittelt über die Zeit. Das verwendete MMRM enthielt die präspezifizierten Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit, die Stratifizierungsfaktoren der Studie und Baseline-Wert×Zeit als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Die Analyse enthielt alle beobachteten Post-Baseline-Werte inkl. derjenigen Werte, die nach dem Auftreten von intercurrent events (Beginn oder Wechsel einer neuen Alzheimer-Begleittherapie oder Therapieabbruch) beobachtet wurden. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Auswertungen des ADCOMS basierten auf dem ITT FAS+, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag.
ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale; ADCOMS: Alzheimer's disease composite score; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; d. h.: das heißt; ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); MMRM: Mixed Model with Repeated Measures; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ADCOMS in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ADCOMS: Alzheimer's disease composite score; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt ADCOMS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ADCOMS wurde als niedrig eingestuft. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Population im ITT FAS+, welches alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ADCOMS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-35).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ADCOMS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts ADCOMS betrug in der Studie Clarity AD 18,0 Monate in beiden Behandlungsarmen (Eisai GmbH 2025b).

In der nachfolgenden Tabelle 4-36 wurden die Rücklaufquoten des ADCOMS für die Studie Clarity AD dargestellt. Hierbei handelte es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der Population im ITT FAS+, für die ein Wert zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten vorlag.

Tabelle 4-36: Rücklaufquoten des ADCOMS zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Clarity AD Beobachtungszeitpunkt	**Lecanemab** **n/N (%)**	**Placebo** **n/N (%)**
Baseline	859/859 (100)	875/875 (100)
Woche 13	820/859 (95,5)	847/875 (96,8)
Woche 27	796/859 (92,7)	822/875 (93,9)
Woche 39	774/859 (90,1)	808/875 (92,3)
Woche 53	757/859 (88,1)	775/875 (88,6)
Woche 65	733/859 (85,3)	764/875 (87,3)
Woche 79	708/859 (82,4)	749/875 (85,6)
n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Eisai GmbH 2025b)		

Die Rücklaufquoten des ADCOMS in der Studie Clarity AD lagen bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt zu Woche 79 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 0,3 Punkte im ADCOMS gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		**Placebo**		**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**p-Wert**
ADCOMS (Verschlechterung um ≥ 0,3 Punkte)							
708	141 (19,9)	749	193 (25,8)	0,80 [0,669; 0,965]	0,71 [0,552; 0,921]	-0,05 [-0,086; -0,006]	0,0190
Den Auswertungen lag ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus). Quelle: Tabelle 14.2.1.1.4. (Eisai GmbH 2025b) ADCOMS: Alzheimer's disease composite score; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus							

Die binäre Analyse des Endpunkts Verschlechterung um ≥ 0,3 Punkte im ADCOMS gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (RR 0,80; 95 %-KI [0,669; 0,965]) (Tabelle 4-37).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im ADCOMS zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

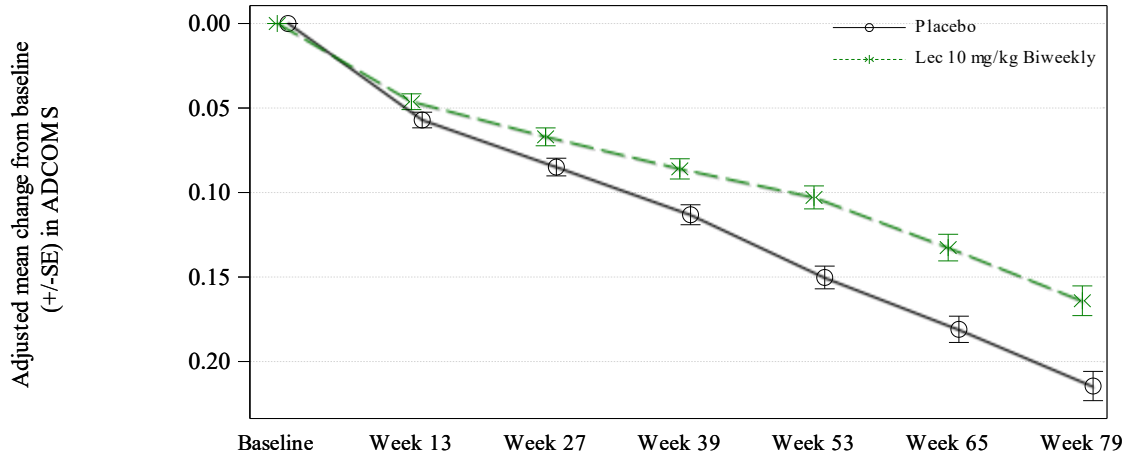
Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
ADCOMS								
Baseline	859	0,4 (0,15)	-	875	0,4 (0,15)	-	-	-
Woche 13	820	0,4 (0,15)	0,046 (0,005)	847	0,4 (0,15)	0,057 (0,005)	-0,011 [-0,022; 0,001] 0,06363	-0,081 [-0,177; 0,015]
Woche 27	796	0,4 (0,15)	0,067 (0,005)	822	0,4 (0,15)	0,085 (0,005)	-0,018 [-0,031; -0,005] 0,00844	-0,120 [-0,217; -0,022]
Woche 39	774	0,4 (0,15)	0,086 (0,006)	808	0,4 (0,15)	0,113 (0,006)	-0,027 [-0,043; -0,012] 0,00054	-0,162 [-0,261; -0,064]
Woche 53	757	0,4 (0,15)	0,103 (0,007)	775	0,4 (0,15)	0,150 (0,007)	-0,047 [-0,065; -0,030] <,00001	-0,253 [-0,354; -0,153]
Woche 65	733	0,4 (0,15)	0,133 (0,008)	764	0,4 (0,15)	0,181 (0,008)	-0,048 [-0,069; -0,028] <,00001	-0,226 [-0,328; -0,124]
Woche 79	708	0,4 (0,15)	0,164 (0,009)	749	0,4 (0,15)	0,214 (0,009)	-0,050 [-0,074; -0,027] 0,00002	-0,214 [-0,317; -0,111]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.2.3.2.

(Eisai GmbH 2025b)

ADCOMS: Alzheimer's disease composite score; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung im ADCOMS gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 27, 39, 53, 65 und 79 (Tabelle 4-38).



	Baseline	Week 13	Week 27	Week 39	Week 53	Week 65	Week 79
Placebo	875	847	822	808	775	764	749
Lec 10 mg/kg Biweekly	857	820	796	774	757	733	708

Abbildung 4-13: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im ADCOMS gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(Eisai GmbH 2025b)

Die Anzahl der Patienten zu Baseline bezieht sich auf die Anzahl derjenigen Patienten, die in das Mixed Model with Repeated Measures zur Bewertung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline aufgenommen wurden.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im ADCOMS gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
ADCOMS								
gemittelt über die Zeit	857	0,4 (0,15)	0,100 (0,006)	875	0,4 (0,15)	0,133 (0,006)	-0,034 [-0,048; -0,019] <,00001	-0,200 [-0,294; -0,105]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.2.3.2.

(Eisai GmbH 2025b)

ADCOMS: Alzheimer's disease composite score; mg: Milligramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g, vs.: versus

Die MMRM-Analyse gemittelt über die Zeit des Endpunkts mittlere Veränderung im ADCOMS gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-40: Deskriptive Ergebnisse für die mittlere Veränderung der einzelnen Komponenten des Komposit-Endpunkts ADCOMS zu Woche 79 gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			Placebo		
	N	MW (SD)	MW-Veränderung zu Baseline (SD)	N	MW (SD)	MW-Veränderung zu Baseline (SD)
CDR-SB Gedächtnis						
Baseline	859	0,81 (0,304)	-	875	0,82 (0,298)	-
Woche 79	714	0,98 (0,478)	0,19 (0,453)	757	1,06 (0,522)	0,25 (0,506)
CDR-SB Orientierung						
Baseline	859	0,65 (0,339)	-	875	0,62 (0,320)	-
Woche 79	714	0,82 (0,496)	0,18 (0,464)	757	0,88 (0,507)	0,26 (0,477)
CDR-SB Urteilsvermögen und Problemlösung						
Baseline	859	0,68 (0,284)	-	875	0,70 (0,280)	-
Woche 79	714	0,82 (0,435)	0,15 (0,391)	757	0,88 (0,467)	0,20 (0,431)
CDR-SB Gemeinschaftliche Angelegenheiten						
Baseline	859	0,46 (0,342)	-	875	0,47 (0,355)	-
Woche 79	714	0,67 (0,535)	0,23 (0,494)	757	0,74 (0,574)	0,30 (0,527)
CDR-SB Haushalt und Hobbys						
Baseline	859	0,46 (0,365)	-	875	0,48 (0,357)	-
Woche 79	714	0,67 (0,561)	0,22 (0,489)	757	0,76 (0,608)	0,30 (0,541)
CDR-SB Körperpflege						
Baseline	859	0,1 (0,34)	-	875	0,1 (0,35)	-
Woche 79	714	0,3 (0,53)	0,1 (0,51)	757	0,3 (0,60)	0,2 (0,56)
ADAS-Cog14 Zeitlich versetztes Wiederholen von Wörtern						
Baseline	859	7,77 (2,100)	-	875	7,69 (2,192)	-
Woche 79	711	8,20 (2,282)	0,41 (1,580)	752	8,19 (2,311)	0,51 (1,633)
ADAS-Cog14 Zeitliche und räumliche Orientierung						
Baseline	859	1,17 (1,263)	-	875	1,10 (1,220)	-
Woche 79	712	1,97 (1,801)	0,85 (1,705)	753	2,07 (1,889)	1,01 (1,717)
ADAS-Cog14 Wiedererkennen von Wörtern						
Baseline	859	5,85 (2,979)	-	875	5,76 (3,046)	-
Woche 79	710	6,99 (3,241)	1,17 (3,191)	749	6,94 (3,293)	1,21 (3,044)
ADAS-Cog14 Wortfindungsschwierigkeiten						
Baseline	859	0,35 (0,643)	-	875	0,32 (0,608)	-
Woche 79	711	0,54 (0,909)	0,20 (0,853)	752	0,55 (0,970)	0,25 (0,894)

Endpunkt Zeitpunkt	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			Placebo		
	N	MW (SD)	MW-Veränderung zu Baseline (SD)	N	MW (SD)	MW-Veränderung zu Baseline (SD)
MMST Zeitliche Orientierung						
Baseline	859	4,13 (0,940)	-	875	4,15 (0,943)	-
Woche 79	714	3,27 (1,467)	-0,89 (1,506)	758	3,16 (1,510)	-1,00 (1,487)
MMST Abzeichnen						
Baseline	859	0,83 (0,373)	-	875	0,79 (0,404)	-
Woche 79	714	0,74 (0,439)	-0,10 (0,474)	758	0,71 (0,452)	-0,10 (0,475)

Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabellen 14.2.2.3.1.1, 14.2.2.2.1, 14.2.1.1.1
(Eisai GmbH 2025b)

ADCOMS: Alzheimer's disease composite score; ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale 14-item version; CDR-SB: Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; MMST: Mini-Mental-Status-Test; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt ADCOMS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.4 Gesundheitszustand (EQ-5D 5L VAS)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von EQ-5D 5L VAS

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Die VAS des EQ-5D-5L ist ein allgemeines, verlässliches und validiertes Messinstrument für den Gesundheitszustand eines Patienten gemäß seiner eigenen Beurteilung. Über die VAS des EQ-5D-5L ordnet der Patient darüber hinaus seinem aktuellen Gesundheitsstatus einen Wert zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) zu. Die Erhebung der EQ-5D 5L VAS erfolgte gemäß Studienprotokoll zu Baseline und zu Woche 27, 53 und 79 sowie bei einer Visite nach frühzeitigem Studienabbruch, nach einem dreimonatigen Follow-Up und bei ungeplanten Visiten. Für die EQ-5D 5L VAS wurden die Ergebnisse einer binären Analyse mittels logistischem Regressionsmodell und einer stetigen Analyse mittels MMRM dargestellt. Das logistische Regressionsmodell der binären Analyse wurde nach den präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren klinische Subgruppe, Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit, ApoE ε4-Trägerstatus und Region stratifiziert. Der Gruppenvergleich erfolgte durch die Darstellung des geschätzten relativen RR, OR und RD mit den zugehörigen 95%-KI. Die Berechnung des zum RR zugehörigen p-Werts erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Es wurde die Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) als Responsekriterium verwendet. In der stetigen Analyse der EQ-5D-5L VAS erfolgte ein Vergleich der LS-MWD von Lecanemab gegenüber Placebo anhand eines MMRM. Darüber hinaus erfolgte die Darstellung der SMD nach Hedges'g mit dem zugehörigen 95%-KI zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Effekte. Die MMRM-Analyse erfolgte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und gemittelt über die Zeit. Das verwendete MMRM enthielt die präspezifizierten Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit, die Stratifizierungsfaktoren der Studie und Baseline-Wert×Zeit als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Die Analyse enthielt alle beobachteten Post-Baseline-Werte inkl. derjenigen Werte, die nach dem Auftreten von intercurrent events (Beginn oder Wechsel einer neuen Alzheimer-Begleittherapie oder Therapieabbruch) beobachtet wurden. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Auswertungen der EQ-5D 5L VAS basierten auf dem ITT FAS+, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag.

ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; d. h.: das heißt; EQ-5D-5L: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version; ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); MMRM: Mixed Model with Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; VAS: Visual Analogue Scale

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D 5L VAS in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

EQ-5D-5L VAS: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale;
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt EQ-5D 5L VAS beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D 5L VAS wurde als niedrig eingestuft. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Population im ITT FAS+, welches alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EQ-5D 5L VAS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-42).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D 5L VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts EQ-5D 5L VAS betrug in der Studie Clarity AD 18,0 Monate in beiden Behandlungsarmen (Eisai GmbH 2025b).

In der nachfolgenden Tabelle 4-43 wurden die Rücklaufquoten der EQ-5D 5L VAS für die Studie Clarity AD dargestellt. Hierbei handelte es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der Population im ITT FAS+, für die ein Wert zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten vorliegt.

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten der EQ-5D 5L VAS zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Clarity AD Beobachtungszeitpunkt	**Lecanemab** **n/N (%)**	**Placebo** **n/N (%)**
Baseline	858/859 (99,9)	875/875 (100)
Woche 27	811/859 (94,4)	835/875 (95,4)
Woche 53	762/859 (88,7)	783/875 (89,5)
Woche 79	715/859 (83,2)	754/875 (86,2)
n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Eisai GmbH 2025b)		

Die Rücklaufquoten der EQ-5D 5L VAS in der Studie Clarity AD lagen bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt zu Woche 79 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D-5L VAS gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		**Placebo**		**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D-5L VAS (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)							
715	106 (14,8)	754	149 (19,8)	0,75 [0,601; 0,945]	0,71 [0,540; 0,934]	-0,05 [-0,085; -0,008]	0,0142
Den Auswertungen lag ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus). Quelle: Tabelle 14.2.1.1.4. (Eisai GmbH 2025b) EQ-5D-5L VAS: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, vs.: versus							

Die binäre Analyse des Endpunkts Verschlechterung um mindestens ≥ 15 Punkte in der EQ-5D-5L VAS gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (RR 0,75; 95 %-KI [0,601; 0,945]) (Tabelle 4-44).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der EQ-5D 5L VAS zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

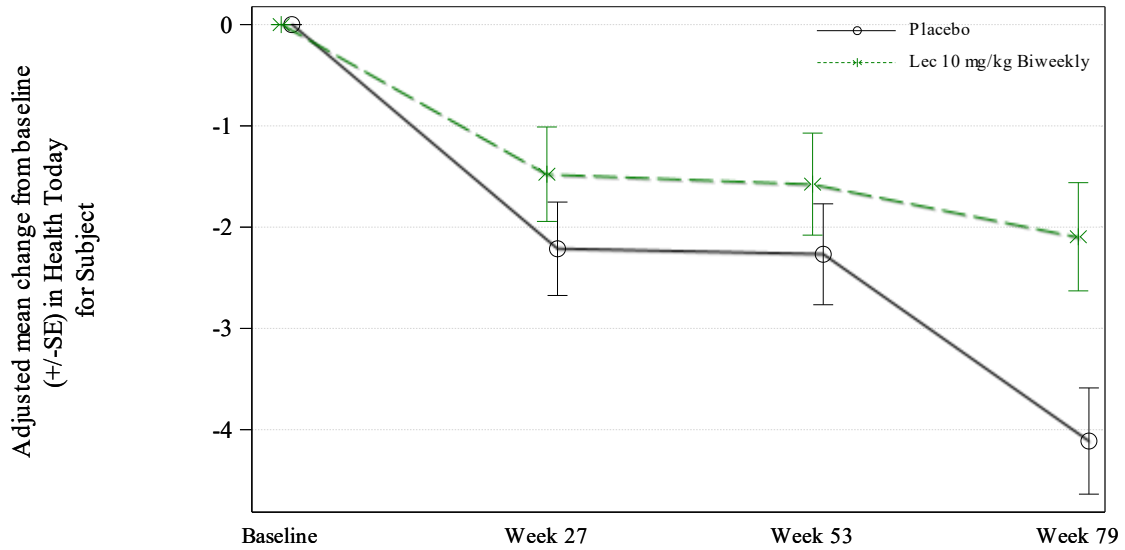
Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
EQ-5D-5L VAS								
Baseline	858	82,2 (13,91)	-	875	81,4 (14,16)	-	-	-
Woche 27	811	82,2 (13,91)	-1,477 (0,466)	835	81,4 (14,16)	-2,214 (0,461)	0,737 [-0,431; 1,904] 0,21597	0,055 [-0,041; 0,152]
Woche 53	762	82,2 (13,91)	-1,575 (0,504)	783	81,4 (14,16)	-2,268 (0,498)	0,693 [-0,587; 1,972] 0,28834	0,050 [-0,050; 0,150]
Woche 79	715	82,2 (13,91)	-2,095 (0,534)	754	81,4 (14,16)	-4,112 (0,524)	2,017 [0,651; 3,384] 0,00383	0,141 [0,038; 0,243]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.3.4.2.

(Eisai GmbH 2025b)

EQ-5D-5L VAS: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung in der EQ-5D 5L VAS gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 79 (Tabelle 4-45).



Placebo	848	835	783	754
Lec 10 mg/kg Biweekly	833	811	762	715

Abbildung 4-14: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im EQ-5D 5L VAS gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(Eisai GmbH 2025b)

Die Anzahl der Patienten zu Baseline bezieht sich auf die Anzahl derjenigen Patienten, die in das Mixed Model with Repeated Measures zur Bewertung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline aufgenommen wurden.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der EQ-5D 5L VAS gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
EQ-5D-5L VAS								
gemittelt über die Zeit	833	82,2 (13,91)	-1,716 (0,399)	848	81,4 (14,16)	-2,865 (0,395)	1,149 [0,188; 2,109] 0,01909	0,100 [0,004; 0,195]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.3.4.2.

(Eisai GmbH 2025b)

EQ-5D-5L VAS: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g, vs.: versus

Die MMRM-Analyse gemittelt über die Zeit des Endpunkts mittlere Veränderung in der EQ-5D 5L VAS gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-46).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt EQ-5D 5L VAS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.5 Biomarker-assoziierte Endpunkte (ergänzend)

4.3.1.3.1.2.5.1 Amyloid-PET mittels Centiloid Skala (ergänzend)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Zur einheitlichen Auswertung von Amyloid-PET Befunden wurde die sogenannte Centiloid-Skala entwickelt, durch die Ergebnisse von Amyloid-PET-Scans zwischen Standorten und beim Einsatz unterschiedlicher Tracer verglichen werden können. Die Werte der Centiloid-Skala beziehen sich auf die globale, kortikale Amyloid-Belastung und liegen zwischen 0 und 100, wobei 0 für gesunde, Amyloid-negative Patienten steht und 100 der Amyloid-Belastung einer durchschnittlichen leichten bis moderaten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit entspricht. Ein Centiloid-Wert von 12 wird in der Fachliteratur als Marker für den Übergang zu einer pathologischen Amyloid-Belastung beschrieben, ein Centiloid-Wert um die 30 repräsentiert die Existenz einer ausgebildeten Aβ-Pathologie. Die Erhebung des Endpunkts Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala erfolgte gemäß Studienprotokoll zu Baseline und zu Woche 13, 27, 53 und 79 sowie bei einer Visite nach frühzeitigem Studienabbruch und bei ungeplanten Visiten. Für den Endpunkt Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala wurden die Ergebnisse einer stetigen Analyse mittels MMRM dargestellt. In der stetigen Analyse des Endpunkts Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala erfolgte ein Vergleich der LS-MWD von Lecanemab gegenüber Placebo anhand eines MMRM. Darüber hinaus erfolgte die Darstellung der SMD nach Hedges'g mit dem zugehörigen 95%-KI zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Effekte. Die MMRM-Analyse erfolgte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und gemittelt über die Zeit. Das verwendete MMRM enthielt die präspezifizierten Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit, die Stratifizierungsfaktoren der Studie und Baseline-Wert×Zeit als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Die Analyse enthielt alle beobachteten Post-Baseline-Werte inkl. derjenigen Werte, die nach dem Auftreten von intercurrent events (Beginn oder Wechsel einer neuen Alzheimer-Begleittherapie oder Therapieabbruch) beobachtet

Studie	Operationalisierung
	wurden. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Auswertungen des Endpunkts Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala basierten auf dem PD-Analyseset für Amyloid-PET, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Amyloid-PET vorlag.
Aβ: Amyloid-Beta; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MMRM: Mixed Model with Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; PD: Pharmakodynamik; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-treat; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala wurde als hoch eingestuft. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage

der Population im PD-Analyseset für Amyloid-PET, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Amyloid-PET vorlag. Das PD-Analyseset für Amyloid-PET entsprach 39,9 % der ITT-Population. Damit wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala betrug in der Studie Clarity AD 17,6 Monate in beiden Behandlungsarmen (Eisai GmbH 2025b).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

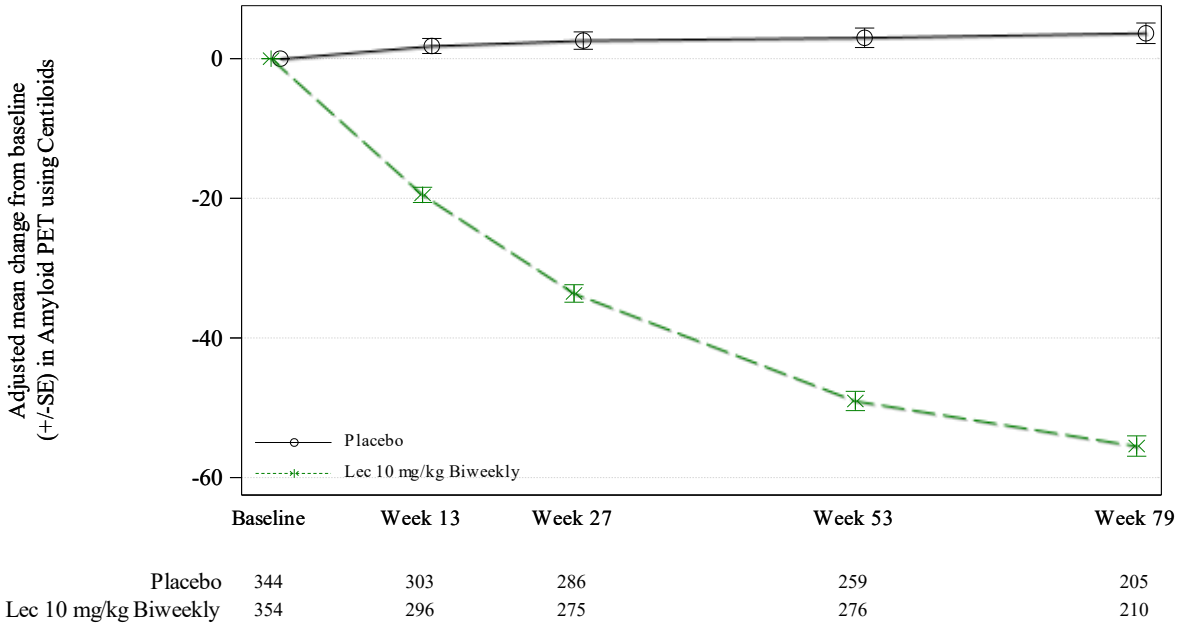
Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala								
Baseline	360	77,9 (44,84)	-	351	75,0 (41,82)	-	-	-
Woche 13	296	77,9 (44,84)	-19,508 (1,087)	303	75,0 (41,82)	1,817 (1,076)	-21,325 [-23,474; -19,176] <,00001	-1,139 [-1,312; -0,967]
Woche 27	275	77,9 (44,84)	-33,627 (1,254)	286	75,0 (41,82)	2,587 (1,246)	-36,214 [-39,012; -33,417] <,00001	-1,730 [-1,924; -1,536]
Woche 53	276	77,9 (44,84)	-49,026 (1,380)	259	75,0 (41,82)	2,988 (1,394)	-52,014 [-55,280; -48,748] <,00001	-2,292 [-2,510; -2,074]
Woche 79	210	77,9 (44,84)	-55,481 (1,457)	205	75,0 (41,82)	3,637 (1,470)	-59,118 [-62,640; -55,596] <,00001	-2,804 [-3,076; -2,533]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.2.1.2.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); PET: Positronen-Emissions-Tomografie; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung im Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 13, 27, 53 und 79 (Tabelle 4-49).



	Baseline	Week 13	Week 27	Week 53	Week 79
Placebo	344	303	286	259	205
Lec 10 mg/kg Biweekly	354	296	275	276	210

Abbildung 4-15: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(Eisai GmbH 2025b)

Die Anzahl der Patienten zu Baseline bezieht sich auf die Anzahl derjenigen Patienten, die in das Mixed Model with Repeated Measures zur Bewertung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline aufgenommen wurden.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala								
gemittelt über die Zeit	354	77,9 (44,84)	-39,411 (1,184)	344	75,0 (41,82)	2,757 (1,186)	-42,168 [-44,735; -39,601] <,00001	-1,905 [-2,084; -1,726]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.2.1.2.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); PET: Positronen-Emissions-Tomografie; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse gemittelt über die Zeit des Endpunkts mittlere Veränderung im Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-50).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.5.2 Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala (ergänzend)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Zur einheitlichen Auswertung von Amyloid-PET Befunden wurde die sogenannte Centiloid-Skala entwickelt, durch die Ergebnisse von Amyloid-PET-Scans zwischen Standorten und beim Einsatz unterschiedlicher Tracer verglichen werden können. Die Werte der Centiloid-Skala beziehen sich auf die globale, kortikale Amyloid-Belastung und liegen zwischen 0 und 100, wobei 0 für gesunde, Amyloid-negative Patienten steht, und 100 der Amyloid-Belastung einer durchschnittlichen leichten bis moderaten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit entspricht. Ein Centiloid-Wert von 12 wird in der Fachliteratur als Marker für den Übergang zu einer pathogenen Amyloid-Belastung beschrieben, ein Centiloid-Wert um die 30 repräsentiert die Existenz einer ausgebildeten Aβ-Pathologie. Als Analyse des Endpunkts Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala wurden die Ergebnisse einer binären Analyse mittels logistischem Regressionsmodell dargestellt. Das logistische Regressionsmodell wurde nach den präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren klinische Subgruppe, Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit, ApoE ε4-Trägerstatus und Region stratifiziert. Der Gruppenvergleich erfolgte durch die Darstellung des geschätzten relativen RR, OR und RD mit den zugehörigen 95%-KI. Die Berechnung des zum RR zugehörigen p-Werts erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Der Centiloid-Schwellenwert von 30 als Ergebnis der Amyloid-PET wurde als Responsekriterium verwendet. Mit diesem wurde ein Patient als Amyloid-positiv (Centiloid-Wert ≥ 30) oder Amyloid-negativ (Centiloid-Wert < 30) eingeordnet. Der Vergleich erfolgte anhand des Amyloid-Status zu Baseline und des Amyloid-Status nach 18 Monaten Behandlung.

Studie	Operationalisierung
Aβ: Amyloid-Beta; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala wurde als hoch eingestuft. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Population im PD-Analyseset für Amyloid-PET, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Amyloid-PET vorlag und die zu Baseline Amyloid-positiv waren. Zudem wurden nur Patienten berücksichtigt, die an der

Amyloid-PET Substudie teilnahmen. Zu Woche 79 lag für 58,2 % der Patienten in diesem Analyseset eine Bewertung des Amyloid-PET-Status vor. Das PD-Analyseset für Amyloid-PET mit Patienten, die zu Baseline Amyloid-positiv waren und an der Amyloid-PET Substudie teilnahmen, entsprach 32,6 % der ITT-Population. Damit wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		**Placebo**		**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**p-Wert**
Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala							
169	102 (60,4)	172	1 (0,6)	103,55 [14,616; 733,573]	305,57 [41,046; >999,999]	0,55 [0,415; 0,676]	<,0001

Den Auswertungen lag ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.1.1.4.8.
(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Die binäre Analyse des Endpunkts Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (RR 103,55; 95 %-KI [14,616; 733,573]) (Tabelle 4-69).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ gemäß Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.5.3 Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis (ergänzend)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Die Peptide $A\beta_{42}$ und $A\beta_{40}$ sind etablierte Biomarker der Alzheimer-Pathologie. Bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit liegt typischerweise ein reduziertes $A\beta_{42/40}$-Verhältnis vor, da bei einer vorliegenden Alzheimer-Pathologie insbesondere $A\beta_{42}$ reduziert im Liquor auftritt. Dies impliziert eine zunehmende Amyloid-Pathologie. Die Erhebung des Endpunkts Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis erfolgte gemäß Studienprotokoll zu Baseline und zu Woche 53 und 77 sowie bei einer Visite nach frühzeitigem Studienabbruch und bei ungeplanten Visiten. Für den Endpunkt Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis wurden die Ergebnisse einer stetigen Analyse mittels MMRM dargestellt. In der stetigen Analyse des Endpunkts Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis erfolgte ein Vergleich der LS-MWD von Lecanemab gegenüber Placebo anhand eines MMRM. Darüber hinaus erfolgte die Darstellung der SMD nach Hedges'g mit dem zugehörigen 95%-KI zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Effekte. Die MMRM-Analyse erfolgte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und gemittelt über die Zeit. Das verwendete MMRM enthielt die präspezifizierten Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit, die Stratifizierungsfaktoren der Studie und Baseline-Wert×Zeit als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Die Analyse enthielt alle beobachteten Post-Baseline-Werte inkl. derjenigen Werte, die nach dem Auftreten von intercurrent events (Beginn oder Wechsel einer neuen Alzheimer-Begleittherapie oder Therapieabbruch) beobachtet wurden. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Auswertungen des Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis basierten auf dem PD-Analyseset für Liquor, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Liquor vorlag.

Studie	Operationalisierung
Aβ: Amyloid-Beta; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MMRM: Mixed Model with Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; PD: Pharmakodynamik; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Aβ: Amyloid-Beta; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis wurde als hoch eingestuft. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Population im PD-Analyseset für Liquor, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Liquor vorlag. Das PD-Set für Liquor entsprach 15,7 % der ITT-Population. Damit wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat

umgesetzt. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis betrug in der Studie Clarity AD 17,5 Monate in beiden Behandlungsarmen (Eisai GmbH 2025b).

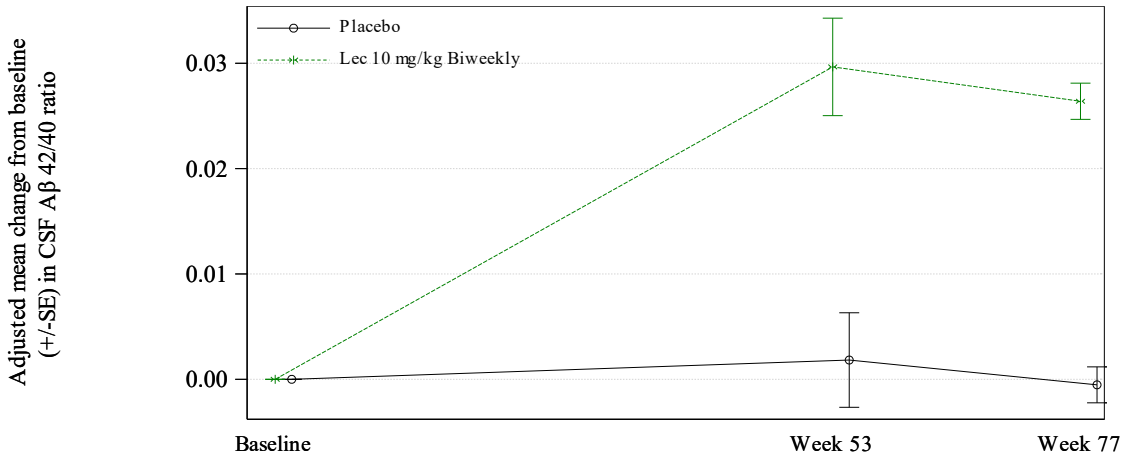
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Liquor Aβ$_{42/40}$-Verhältnis zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			Placebo			Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert	Unterschied SMD [95% KI]
Liquor Aβ$_{42/40}$-Verhältnis								
Baseline	112	0,0 (0,02)	-	110	0,0 (0,02)	-	-	-
Woche 53	95	0,0 (0,02)	0,030 (0,005)	100	0,0 (0,02)	0,002 (0,004)	0,028 [0,016; 0,040] 0,00001	0,619 [0,331; 0,906]
Woche 77	71	0,0 (0,02)	0,026 (0,002)	71	0,0 (0,02)	-0,001 (0,002)	0,027 [0,023; 0,031] <,00001	1,866 [1,471; 2,261]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.7.4.2.
(Eisai GmbH 2025b)

Aβ: Amyloid-Beta; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung im Liquor Aβ$_{42/40}$-Verhältnis gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 53 und 77 (Tabelle 4-56).



Placebo	108	100	71
Lec 10 mg/kg Biweekly	104	95	71

Abbildung 4-16: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(Eisai GmbH 2025b)

Die Anzahl der Patienten zu Baseline bezieht sich auf die Anzahl derjenigen Patienten, die in das Mixed Model with Repeated Measures zur Bewertung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline aufgenommen wurden.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis								
gemittelt über die Zeit	104	0,0 (0,02)	0,028 (0,003)	108	0,0 (0,02)	0,001 (0,003)	0,027 [0,021; 0,034] <,00001	1,045 [0,758; 1,332]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.7.4.2.

(Eisai GmbH 2025b)

Aβ: Amyloid-Beta; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse gemittelt über die Zeit des Endpunkts mittlere Veränderung im Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-57).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Liquor $A\beta_{42/40}$-Verhältnis auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.5.4 Liquor p-Tau181 (ergänzend)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Liquor p-Tau181

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Das Tau-Protein ist ein mit Mikrotubuli assoziiertes Protein, das hauptsächlich in den neuronalen Axonen vorkommt. Phosphoryliertes Tau-Protein wird als p-Tau bezeichnet. Bei der Alzheimer-Krankheit kommt es zu einer pathologischen Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen, weshalb eine Vermehrung von p-Tau im Liquor vorliegt. P-Tau ist als ein spezifischer Biomarker für die Alzheimer-Krankheit anzusehen. Die Erhebung des Endpunkts Liquor p-Tau181erfolgte gemäß Studienprotokoll zu Baseline und zu Woche 53 und 77 sowie bei einer Visite nach frühzeitigem Studienabbruch und bei ungeplanten Visiten. Für den Endpunkt Liquor p-Tau181 wurden die Ergebnisse einer stetigen Analyse mittels MMRM dargestellt. In der stetigen Analyse des Endpunkts Liquor p-Tau181 erfolgte ein Vergleich der LS-MWD von Lecanemab gegenüber Placebo anhand eines MMRM. Darüber hinaus erfolgte die Darstellung der SMD nach Hedges'g mit dem zugehörigen 95%-KI zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Effekte. Die MMRM-Analyse erfolgte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und gemittelt über die Zeit. Das verwendete MMRM enthielt die präspezifizierten Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit, die Stratifizierungsfaktoren der Studie und Baseline-Wert×Zeit als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Die Analyse enthielt alle beobachteten Post-Baseline-Werte inkl. derjenigen Werte, die nach dem Auftreten von intercurrent events (Beginn oder Wechsel einer neuen Alzheimer-Begleittherapie oder Therapieabbruch) beobachtet wurden. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Auswertungen des Liquor p-Tau181 basierten auf dem PD-Analyseset für Liquor, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Liquor vorlag.

Studie	Operationalisierung
Aβ: Amyloid-Beta; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MMRM: Mixed Model with Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; p-Tau181: Phospho-Tau181; PD: Pharmakodynamik; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Liquor p-Tau181 in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-treat; p-Tau181: Phospho-Tau181; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Liquor p-Tau181 beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Liquor p-Tau181 wurde als hoch eingestuft. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Population im PD-Analyseset für Liquor, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Liquor vorlag. Das PD-Set für Liquor entsprach 15,7 % der ITT-Population. Damit wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Liquor p-Tau181 als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Liquor p-Tau181 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts Liquor p-Tau181 betrug in der Studie Clarity AD 17,6 Monate in beiden Behandlungsarmen (Eisai GmbH 2025b).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Liquor p-Tau181 zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

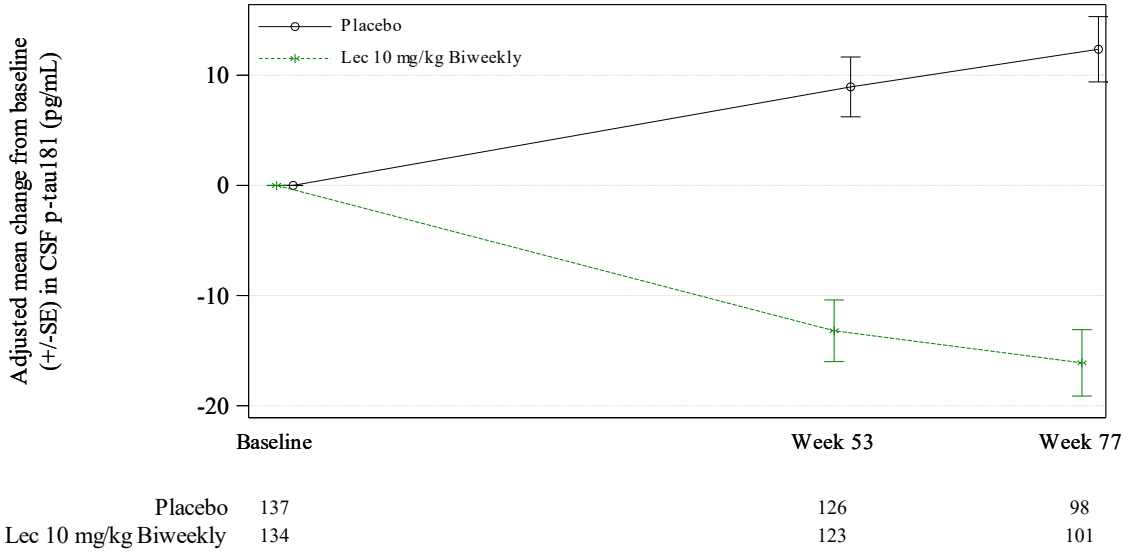
Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
Liquor p-Tau181								
Baseline	142	84,9 (46,02)	-	139	92,1 (48,09)	-	-	-
Woche 53	123	84,9 (46,02)	-13,196 (2,798)	126	92,1 (48,09)	8,939 (2,716)	-22,135 [-27,158; -17,112] <,00001	-0,720 [-0,976; -0,463]
Woche 77	101	84,9 (46,02)	-16,108 (3,013)	98	92,1 (48,09)	12,356 (2,964)	-28,464 [-34,477; -22,451] <,00001	-0,954 [-1,248; -0,661]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.7.4.2.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung im Liquor p-Tau181 gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 53 und 77 (Tabelle 4-60).



Placebo	137	126	98
Lec 10 mg/kg Biweekly	134	123	101

Abbildung 4-17: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im Liquor p-Tau181 gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(Eisai GmbH 2025b)

Die Anzahl der Patienten zu Baseline bezieht sich auf die Anzahl derjenigen Patienten, die in das Mixed Model with Repeated Measures zur Bewertung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline aufgenommen wurden.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Liquor p-Tau181 gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
Liquor p-Tau181								
gemittelt über die Zeit	134	84,9 (46,02)	-14,652 (2,779)	137	92,1 (48,09)	10,647 (2,707)	-25,299 [-30,286; -20,313] <,00001	-0,792 [-1,040; -0,545]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.7.4.2.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse gemittelt über die Zeit des Endpunkts mittlere Veränderung im Liquor p-Tau181 gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-61).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Liquor p-Tau181 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.2.5.5 Liquor t-Tau

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Liquor t-Tau

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Das Tau-Protein ist ein mit Mikrotubuli assoziiertes Protein, das hauptsächlich in den neuronalen Axonen vorkommt. Alle Tau-Formen zusammen werden als t-Tau (Gesamt-Tau) bezeichnet. Bei der Alzheimer-Krankheit kommt es zu einer pathologischen Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen, weshalb eine Vermehrung von t-Tau im Liquor vorliegt. T-Tau im Liquor wird als allgemeiner Biomarker für die Intensität der Neurodegeneration gesehen und spiegelt den Schweregrad einer akuten neuronalen Schädigung wider. Im Spektrum der Alzheimer-Krankheit sagen höhere t-Tau-Werte im Liquor ein schnelleres Fortschreiten der Krankheit voraus. Die Erhebung des Endpunkts Liquor t-Tau erfolgte gemäß Studienprotokoll zu Baseline und zu Woche 53 und 77 sowie bei einer Visite nach frühzeitigem Studienabbruch und bei ungeplanten Visiten. Für den Endpunkt Liquor t-Tau wurden die Ergebnisse einer stetigen Analyse mittels MMRM dargestellt. In der stetigen Analyse des Endpunkts Liquor t-Tau erfolgte ein Vergleich der LS-MWD von Lecanemab gegenüber Placebo anhand eines MMRM. Darüber hinaus erfolgte die Darstellung der SMD nach Hedges'g mit dem zugehörigen 95%-KI zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Effekte. Die MMRM-Analyse erfolgte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und gemittelt über die Zeit. Das verwendete MMRM enthielt die präspezifizierten Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit, die Stratifizierungsfaktoren der Studie und Baseline-Wert×Zeit als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Die Analyse enthielt alle beobachteten Post-Baseline-Werte inkl. derjenigen Werte, die nach dem Auftreten von intercurrent events (Beginn oder Wechsel einer neuen Alzheimer-Begleittherapie oder Therapieabbruch) beobachtet wurden. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

Studie	Operationalisierung
	Die Auswertungen des Liquor t-Tau basierten auf dem PD-Analyseset für Liquor, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Liquor vorlag.
KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MMRM: Mixed Model with Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; PD: Pharmakodynamik; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g, t-Tau: Gesamt-Tau	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Liquor t-Tau in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); t-Tau: Gesamt-Tau						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Liquor t-Tau beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Liquor t-Tau wurde als hoch eingestuft. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Population im PD-Analyseset für Liquor, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens

eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Liquor vorlag. Das PD-Set für Liquor entsprach 15,7 % der ITT-Population. Damit wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Liquor t-Tau als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Liquor t-Tau für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts Liquor t-Tau betrug in der Studie Clarity AD 17,6 Monate in beiden Behandlungsarmen (Eisai GmbH 2025b).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Liquor t-Tau zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

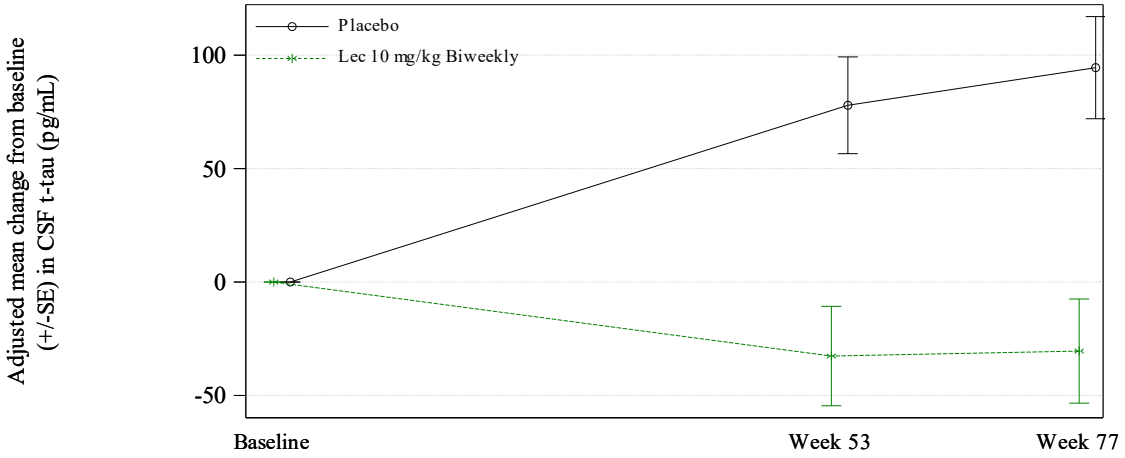
Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
Liquor t-Tau								
Baseline	142	585,0 (316,97)	-	139	615,2 (340,49)	-	-	-
Woche 53	125	585,0 (316,97)	-32,628 (21,916)	126	615,2 (340,49)	77,909 (21,325)	-110,536 [-149,749; -71,323] <,00001	-0,456 [-0,707; -0,206]
Woche 77	101	585,0 (316,97)	-30,433 (22,949)	98	615,2 (340,49)	94,496 (22,510)	-124,929 [-169,062; -80,796] <,00001	-0,551 [-0,834; -0,268]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.7.4.2.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung im Liquor t-Tau gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 53 und 77 (Tabelle 4-64).



Placebo	137	126	98
Lec 10 mg/kg Biweekly	134	125	101

Abbildung 4-18: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im Liquor t-Tau gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(Eisai GmbH 2025b)

Die Anzahl der Patienten zu Baseline bezieht sich auf die Anzahl derjenigen Patienten, die in das Mixed Model with Repeated Measures zur Bewertung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline aufgenommen wurden.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im Liquor t-Tau gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
Liquor t-tau								
gemittelt über die Zeit	134	585,0 (316,97)	-31,530 (21,685)	137	615,2 (340,49)	86,202 (21,119)	-117,733 [-156,172; -79,294] <,00001	-0,473 [-0,714; -0,231]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.7.4.2.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse gemittelt über die Zeit des Endpunkts mittlere Veränderung im Liquor t-Tau gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-65).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Liquor t-Tau auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 ADCS MCI-ADL

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von ADCS MCI-ADL

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Die ADCS MCI-ADL ist eine Bewertungsskala, die die Kompetenz von Patienten mit MCI misst, an Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) teilzunehmen. Die ADCS MCI-ADL umfasst 18 Items, die sich auf folgende ADL beziehen: Gegenstände finden, Kleidung auswählen, Kleidung anziehen, die Wohnräume aufräumen, das Bankkonto überprüfen, Briefe schreiben, die Wäsche waschen, Termine einhalten, das Telefon benutzen, eine Mahlzeit zubereiten, sich fortbewegen, sich über aktuelle Nachrichten unterhalten, sich an Bücher oder Zeitungen erinnern, sich an Fernsehsendungen erinnern, selbstständig einkaufen gehen, alleine daheim bleiben, Haushaltsgeräte nutzen und Hobbies nachgehen. Für jedes Item wird die Kompetenz des Patienten, ADL durchzuführen, je nach Ausmaß der benötigten Hilfe, zwischen unabhängig und abhängig bewertet. Die Gesamtpunktzahl der ADCS MCI-ADL liegt zwischen 0 und 53 Punkten, wobei geringere Punktzahlen eine stärkere funktionelle Einschränkung und schlechtere Kompetenz des Patienten, ADL durchzuführen, anzeigen. Die Erhebung der ADCS MCI-ADL erfolgte gemäß Studienprotokoll zu Baseline und zu Woche 27, 53 und 79 sowie bei einer Visite nach frühzeitigem Studienabbruch, nach einem dreimonatigen Follow-Up und bei ungeplanten Visiten. Für den Endpunkt ADCS MCI-ADL wurden die Ergebnisse einer binären Analyse mittels logistischem Regressionsmodell und einer stetigen Analyse mittels MMRM dargestellt. Das logistische Regressionsmodell der binären Analyse wurde nach den präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren klinische Subgruppe, Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit, ApoE ε4-Trägerstatus und Region stratifiziert. Der Gruppenvergleich erfolgte durch die Darstellung des geschätzten relativen RR, OR und RD mit den zugehörigen 95%-KI. Die Berechnung des zum RR zugehörigen p-Werts

Studie	Operationalisierung
	erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Es wurde die Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (≥ 7,95 Punkte) als Responsekriterium verwendet (IQWiG 2023). In der stetigen Analyse der ADCS MCI-ADL erfolgte ein Vergleich der LS-MWD von Lecanemab gegenüber Placebo anhand eines MMRM. Darüber hinaus erfolgte die Darstellung der SMD nach Hedges'g mit dem zugehörigen 95%-KI zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Effekte. Die MMRM-Analyse erfolgte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und gemittelt über die Zeit. Das verwendete MMRM enthielt die präspezifizierten Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit, die Stratifizierungsfaktoren der Studie und Baseline-Wert×Zeit als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Die Analyse enthielt alle beobachteten Post-Baseline-Werte inkl. derjenigen Werte, die nach dem Auftreten von intercurrent events (Beginn oder Wechsel einer neuen Alzheimer-Begleittherapie oder Therapieabbruch) beobachtet wurden. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Auswertungen der ADCS MCI-ADL basierten auf dem ITT FAS+, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag.
ADCS MCI-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment; ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; d. h.: das heißt; ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); MMRM: Mixed Model with Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ADCS MCI-ADL in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADCS MCI-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt ADCS MCI-ADL beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ADCS MCI-ADL wurde als niedrig eingestuft. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Population im ITT FAS+, welches alle randomisierten Patientinnen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ADCS MCI-ADL als niedrig eingestuft (Tabelle 4-67).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ADCS MCI-ADL für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts ADCS MCI-ADL betrug in der Studie Clarity AD 18,0 Monate in beiden Behandlungsarmen (Eisai GmbH 2025b).

In der nachfolgenden Tabelle 4-68 wurden die Rücklaufquoten der ADCS MCI-ADL für die Studie Clarity AD dargestellt. Hierbei handelte es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der Population im ITT FAS+, für die ein Wert zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten vorlag.

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten der ADCS MCI-ADL zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Clarity AD Beobachtungszeitpunkt	**Lecanemab** **n/N (%)**	**Placebo** **n/N (%)**
Baseline	808/859 (94,1)	822/875 (93,9)
Woche 27	756/859 (88,0)	783/875 (89,5)
Woche 53	716/859 (83,4)	739/875 (84,5)
Woche 79	676/859 (78,7)	707/875 (80,8)

n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+
(Eisai GmbH 2025b)

Die Rücklaufquoten der ADCS MCI-ADL in der Studie Clarity AD lagen bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt zu Woche 79 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 7,95 Punkte in der ADCS MCI-ADL gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		**Placebo**		**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**p-Wert**
ADCS MCI-ADL (Verschlechterung um ≥ 7,95 Punkte)							
676	141 (20,9)	707	205 (29,0)	0,73 [0,607; 0,876]	0,65 [0,504; 0,832]	-0,07 [-0,113; -0,024]	0,0007

Den Auswertungen lag ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.1.1.4.
(Eisai GmbH 2025b)

ADCS MCI-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Die binäre Analyse des Endpunkts Verschlechterung um mindestens ≥ 7,95 Punkte in der ADCS MCI-ADL gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (RR 0,73; 95 %-KI [0,607; 0,876]) (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der ADCS MCI-ADL zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

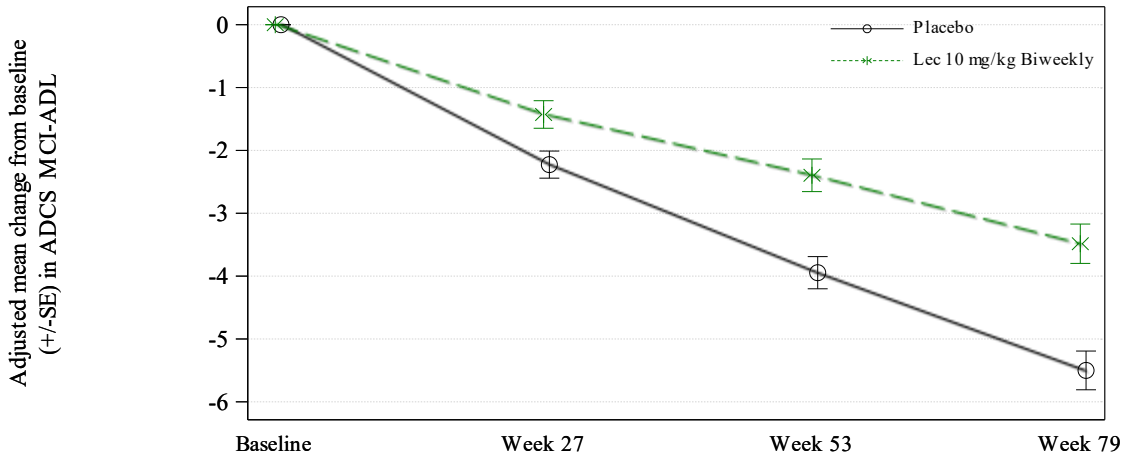
Endpunkt Zeitpunkt	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			Placebo			Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert	Unterschied SMD [95% KI]
ADCS MCI-ADL								
Baseline	808	41,2 (6,61)	-	822	40,9 (6,89)	-	-	-
Woche 27	756	41,2 (6,61)	-1,428 (0,219)	783	40,9 (6,89)	-2,226 (0,216)	0,797 [0,274; 1,321] 0,00284	0,132 [0,032; 0,232]
Woche 53	716	41,2 (6,61)	-2,396 (0,260)	739	40,9 (6,89)	-3,946 (0,256)	1,550 [0,901; 2,199] <,00001	0,223 [0,120; 0,326]
Woche 79	676	41,2 (6,61)	-3,484 (0,313)	707	40,9 (6,89)	-5,500 (0,308)	2,016 [1,208; 2,823] <,00001	0,247 [0,141; 0,353]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.2.4.2.

(Eisai GmbH 2025b)

ADCS MCI-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung in der ADCS MCI-ADL gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 27, 53 und 79 (Tabelle 4-70).



Placebo	796	783	739	707
Lec 10 mg/kg Biweekly	783	756	716	676

Abbildung 4-19: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der ADCS MCI-ADL gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(Eisai GmbH 2025b)

Die Anzahl der Patienten zu Baseline bezieht sich auf die Anzahl derjenigen Patienten, die in das Mixed Model with Repeated Measures zur Bewertung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline aufgenommen wurden.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der ADCS MCI-ADL gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
ADCS MCI-ADL								
gemittelt über die Zeit	783	41,2 (6,61)	-2,436 (0,235)	796	40,9 (6,89)	-3,891 (0,232)	1,454 [0,879; 2,030] <,00001	0,221 [0,122; 0,320]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.2.4.2.

(Eisai GmbH 2025b)

ADCS MCI-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm, MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse gemittelt über die Zeit des Endpunkts mittlere Veränderung in der ADCS MCI-ADL gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-71).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt ADCS MCI-ADL auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.3.2 QOL-AD

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von QOL-AD

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Die QOL-AD ist eine Skala zur Erfassung der selbst- und fremdeingeschätzten Lebensqualität von Patienten mit Alzheimer-Krankheit und zur Messung des Effektes von einer Behandlung auf die Lebensqualität von Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Die QOL-AD besteht aus insgesamt 13 Items, welche sich auf die Bereiche körperlicher Gesundheitszustand, Energie, Stimmung, Wohnverhältnisse, Gedächtnis, Familie, Ehe/Partnerschaft, Freunde, die Person insgesamt, Fähigkeit zur Erledigung von Aufgaben im und um das Haus, Fähigkeit etwas zu seinem Vergnügen zu tun, Geld und das Leben insgesamt beziehen. Die Antwortmöglichkeiten für jedes Item reichen von schlecht bis sehr gut und werden durch den Patienten selbst eingeschätzt. Die QOL-AD hat eine Gesamtpunktzahl zwischen 13 und 52 Punkten, wobei höhere Punktzahlen eine bessere Lebensqualität anzeigen. Die Erhebung der QOL-AD erfolgte gemäß Studienprotokoll zu Baseline und zu Woche 27, 53 und 79 sowie bei einer Visite nach frühzeitigem Studienabbruch, nach einem dreimonatigen Follow-Up und bei ungeplanten Visiten. Für den Endpunkt QOL-AD wurden die Ergebnisse einer binären Analyse mittels logistischem Regressionsmodell und einer stetigen Analyse mittels MMRM dargestellt. Das logistische Regressionsmodell der binären Analyse wurde nach den präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren klinische Subgruppe, Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit, ApoE ε4-Trägerstatus und Region stratifiziert. Der Gruppenvergleich erfolgte durch die Darstellung des geschätzten relativen RR, OR und RD mit den zugehörigen 95%-KI. Die Berechnung des zum RR zugehörigen p-Werts erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Es wurde die Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (≥ 5,85 Punkte) als Responsekriterium verwendet (IQWiG 2023). In der stetigen Analyse der QOL-AD erfolgte ein Vergleich der LS-MWD von Lecanemab gegenüber Placebo anhand eines MMRM. Darüber hinaus erfolgte die Darstellung der SMD nach Hedges'g mit dem zugehörigen 95%-KI zur Beurteilung der klinischen Relevanz der

Studie	Operationalisierung
	Effekte. Die MMRM-Analyse erfolgte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und gemittelt über die Zeit. Das verwendete MMRM enthielt die präspezifizierten Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit, die Stratifizierungsfaktoren der Studie und Baseline-Wert×Zeit als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Die Analyse enthielt alle beobachteten Post-Baseline-Werte inkl. derjenigen Werte, die nach dem Auftreten von intercurrent events (Beginn oder Wechsel einer neuen Alzheimer-Begleittherapie oder Therapieabbruch) beobachtet wurden. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Auswertungen der QOL-AD basierten auf dem ITT FAS+, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag.
ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; d. h.: das heißt; ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); MMRM: Mixed Model with Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für QOL-AD in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt QOL-AD beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt QOL-AD wurde als niedrig eingestuft. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Population im ITT FAS+, welches alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts QOL-AD als niedrig eingestuft (Tabelle 4-73).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt QOL-AD für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts QOL-AD betrug in der Studie Clarity AD 18,0 Monate in beiden Behandlungsarmen (Eisai GmbH 2025b).

In der nachfolgenden Tabelle 4-74 wurden die Rücklaufquoten der QOL-AD für die Studie Clarity AD dargestellt. Hierbei handelte es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der Population im ITT FAS+, für die ein Wert zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten vorlag.

Tabelle 4-74: Rücklaufquoten der QOL-AD zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Clarity AD Beobachtungszeitpunkt	**Lecanemab** **n/N (%)**	**Placebo** **n/N (%)**
Baseline	858/859 (99,9)	875/875 (100)
Woche 27	811/859 (94,4)	834/875 (95,3)
Woche 53	763/859 (88,8)	786/875 (89,8)
Woche 79	715/859 (83,2)	753/875 (86,1)
n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Eisai GmbH 2025b)		

Die Rücklaufquoten der QOL-AD in der Studie Clarity AD lagen bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt zu Woche 79 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 5,85 Punkte in der QOL-AD gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		**Placebo**		**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**p-Wert**
QOL-AD (Beurteilung durch Patient, ≥ 5,85 Punkte)							
715	63 (8,8)	753	90 (12,0)	0,74 [0,547; 1,007]	0,72 [0,511, 1,009]	-0,03 [-0,059, 0,002]	0,0552

Den Auswertungen lag ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.1.1.4.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Die binäre Analyse des Endpunkts Verschlechterung um mindestens ≥ 5,85 Punkte in der QOL-AD gegenüber Baseline berichtet durch den Patienten in der Studie Clarity AD zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo (RR 0,74; 95 %-KI [0,547; 1,007]) (Tabelle 4-75).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der QOL-AD zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

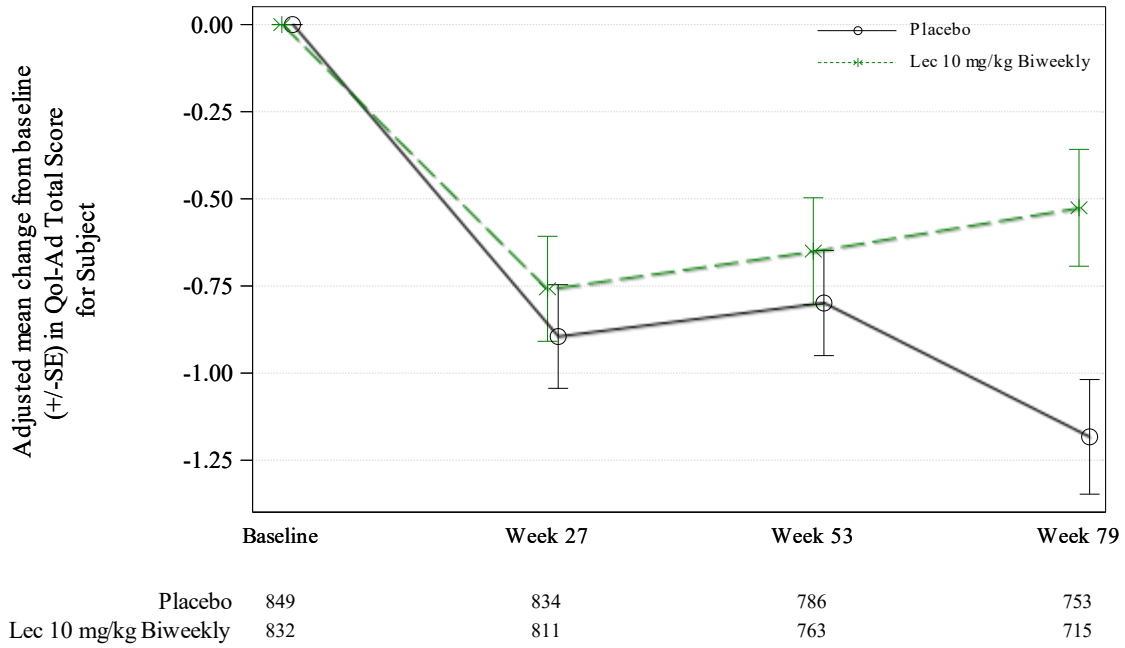
Endpunkt Zeitpunkt	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			Placebo			Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo	
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert	Unterschied SMD [95% KI]
QOL-AD								
Baseline	858	39,0 (6,19)	-	875	39,1 (6,05)	-	-	-
Woche 27	811	39,0 (6,19)	-0,758 (0,151)	834	39,1 (6,05)	-0,895 (0,149)	0,137 [-0,235; 0,509] 0,46985	0,032 [-0,065; 0,129]
Woche 53	763	39,0 (6,19)	-0,650 (0,153)	786	39,1 (6,05)	-0,799 (0,151)	0,149 [-0,229; 0,528] 0,43996	0,035 [-0,064; 0,135]
Woche 79	715	39,0 (6,19)	-0,526 (0,168)	753	39,1 (6,05)	-1,183 (0,164)	0,657 [0,235; 1,080] 0,00231	0,146 [0,044; 0,249]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.3.5.2.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des Endpunkts mittlere Veränderung in der QOL-AD gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 79 (Tabelle 4-771).



Placebo	849	834	786	753
Lec 10 mg/kg Biweekly	832	811	763	715

Abbildung 4-20: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung in der QOL-AD gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(Eisai GmbH 2025b)

Die Anzahl der Patienten zu Baseline bezieht sich auf die Anzahl derjenigen Patienten, die in das Mixed Model with Repeated Measures zur Bewertung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline aufgenommen wurden.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die mittlere Veränderung in der QOL-AD gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
QOL-AD								
gemittelt über die Zeit	832	39,0 (6,19)	-0,645 (0,130)	849	39,1 (6,05)	-0,959 (0,128)	0,314 [0,008; 0,621] 0,04446	0,084 [-0,012; 0,180]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.3.5.2.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Die MMRM-Analyse gemittelt über die Zeit des Endpunkts mittlere Veränderung in der QOL-AD gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-77).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt QOL-AD auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.3.3 ZBI (ergänzend)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von ZBI (ergänzend)

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Das ZBI ist ein Instrument zur Erfassung der von Angehörigen wahrgenommenen subjektiven und objektiven Belastung durch die Pflege von Patienten mit Demenz und Alzheimer-Krankheit. Das Instrument wurde durch den Studienpartner des Patienten ausgefüllt und besteht aus 22 Items, die in Form von vorformulierten Fragen auf einem Fragebogen abgebildet werden. Die Fragen zielen auf die Häufigkeit von Emotionen und Belastungen im Zusammenhang mit der Pflege des Patienten ab und beziehen sich auf die Themenbereiche der Gesundheit der Pflegeperson, ihr psychisches Wohlbefinden, Finanzen, das soziale Leben und die Beziehung zwischen den Angehörigen und dem Patienten. Jedes Item wird auf einer fünfstufigen Skala von nie bis fast immer bewertet. Die Punktzahlen der Items werden addiert und ergeben einen Gesamtwert zwischen 0 und 88, bei dem höhere Punktzahlen eine stärkere Belastung implizieren. Die Erhebung des ZBI erfolgte gemäß Studienprotokoll zu Baseline und zu Woche 27, 53 und 79 sowie bei einer Visite nach frühzeitigem Studienabbruch, nach einem dreimonatigen Follow-Up und bei ungeplanten Visiten. Für den Endpunkt ZBI wurden die Ergebnisse einer binären Analyse mittels logistischem Regressionsmodell und einer stetigen Analyse mittels MMRM dargestellt. Das logistische Regressionsmodell der binären Analyse wurde nach den präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren klinische Subgruppe, Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit, ApoE ε4-Trägerstatus und Region stratifiziert. Der Gruppenvergleich erfolgte durch die Darstellung des geschätzten relativen RR, OR und RD mit den zugehörigen 95%-KI. Die Berechnung des zum RR zugehörigen p-Werts erfolgte anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. Es wurde die Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite (≥ 13,2 Punkte) als Responsekriterium verwendet (IQWiG 2023). In der stetigen Analyse des ZBI erfolgte ein Vergleich der LS-MWD von Lecanemab gegenüber Placebo anhand eines MMRM. Darüber hinaus erfolgte die Darstellung der SMD nach

Studie	Operationalisierung
	Hedges'g mit dem zugehörigen 95%-KI zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Effekte. Die MMRM-Analyse erfolgte zu jedem Beobachtungszeitpunkt und gemittelt über die Zeit. Das verwendete MMRM enthielt die präspezifizierten Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit, die Stratifizierungsfaktoren der Studie und Baseline-Wert×Zeit als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate. Die Analyse enthielt alle beobachteten Post-Baseline-Werte inkl. derjenigen Werte, die nach dem Auftreten von intercurrent events (Beginn oder Wechsel einer neuen Alzheimer-Begleittherapie oder Therapieabbruch) beobachtet wurden. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Die Auswertungen des ZBI basierten auf dem ITT FAS+, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag.
ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; d. h.: das heißt; ITT FAS+: Intention-to-treat Full Analysis Set Plus; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); MMRM: Mixed Model with Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; ZBI: Zarit Burden Interview	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ZBI in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ZBI: Zarit Burden Interview						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den ergänzenden Endpunkt ZBI beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den ergänzenden Endpunkt ZBI wurde als niedrig eingestuft. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Population im ITT FAS+, welches alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des ergänzenden Endpunkts ZBI als niedrig eingestuft (Tabelle 4-79).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ZBI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des ergänzenden Endpunkts ZBI betrug in der Studie Clarity AD 18,0 Monate in beiden Behandlungsarmen (Eisai GmbH 2025b).

In der nachfolgenden Tabelle 4-80 wurden die Rücklaufquoten des ZBI für die Studie Clarity AD dargestellt. Hierbei handelte es sich um den Anteil derjenigen Patienten in der Population im ITT FAS+, für die ein Wert zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten vorlag.

Tabelle 4-80: Rücklaufquoten des ZBI zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Clarity AD Beobachtungszeitpunkt	**Lecanemab** **n/N (%)**	**Placebo** **n/N (%)**
Baseline	858/859 (99,9)	875/875 (100)
Woche 27	804/859 (93,6)	827/875 (94,5)
Woche 53	759/859 (88,4)	785/875 (89,7)
Woche 79	712/859 (82,9)	755/875 (86,3)
n: Anzahl der Patienten mit Wert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Eisai GmbH 2025b)		

Die Rücklaufquoten des ZBI in der Studie Clarity AD lagen bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt zu Woche 79 bei über 70 % in beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-80).

Tabelle 4-81: Ergebnisse für die Verschlechterung um ≥ 13,2 Punkte im ZBI aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo			
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**p-Wert**
ZBI (Verschlechterung um ≥ 13,2 Punkte)							
712	97 (13,6)	755	139 (18,4)	0,75 [0,589; 0,944]	0,70 [0,526; 0,929]	-0,05 [-0,085; -0,013]	0,0148

Den Auswertungen lag ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.1.1.4.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; ZBI: Zarit Burden Interview

Die binäre Analyse des ergänzenden Endpunkts Verschlechterung um mindestens ≥ 13,2 Punkte im ZBI gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (RR 0,75; 95 %-KI [0,589; 0,944]) (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im ZBI zu jedem Beobachtungszeitpunkt gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

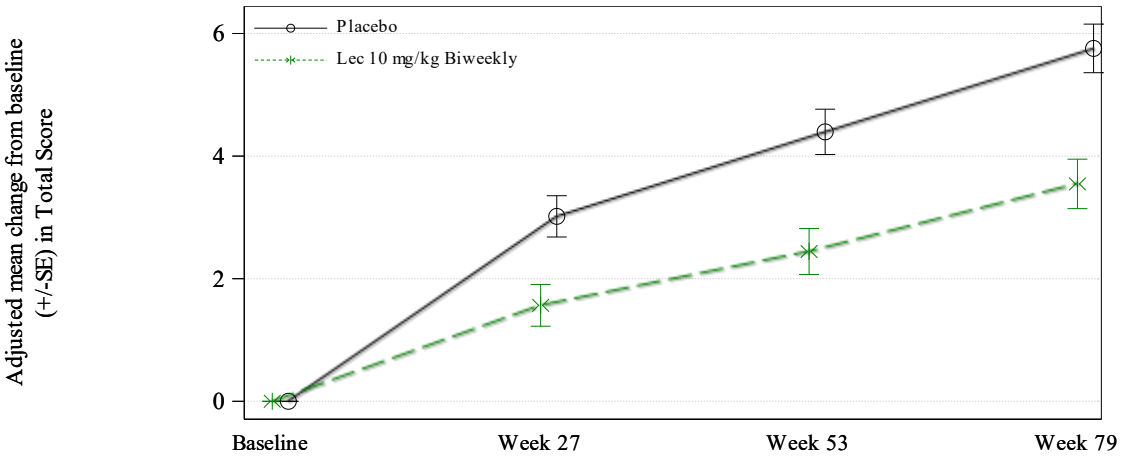
Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
ZBI								
Baseline	858	17,2 (12,22)	-	875	17,6 (11,81)	-	-	-
Woche 27	804	17,2 (12,22)	1,565 (0,341)	827	17,6 (11,81)	3,017 (0,337)	-1,451 [-2,286; -0,617] 0,00066	-0,150 [-0,247; -0,053]
Woche 53	759	17,2 (12,22)	2,443 (0,375)	785	17,6 (11,81)	4,395 (0,370)	-1,952 [-2,889; -1,014] 0,00004	-0,189 [-0,289; -0,089]
Woche 79	712	17,2 (12,22)	3,546 (0,403)	755	17,6 (11,81)	5,757 (0,396)	-2,211 [-3,233; -1,189] 0,00002	-0,204 [-0,307; -0,102]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.3.6.2.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus; ZBI: Zarit Burden Interview

Die MMRM-Analyse zu jedem Beobachtungszeitpunkt des ergänzenden Endpunkts mittlere Veränderung im ZBI gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zu Woche 27, 53 und 79 (Tabelle 4-82).



Placebo	847	827	785	755
Lec 10 mg/kg Biweekly	831	804	759	712

Abbildung 4-21: Verlaufskurven für die mittlere Veränderung im ZBI gegenüber Baseline zu jedem Beobachtungszeitpunkt aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Eisai GmbH 2025b)

Die Anzahl der Patienten zu Baseline bezieht sich auf die Anzahl derjenigen Patienten, die in das Mixed Model with Repeated Measures zur Bewertung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline aufgenommen wurden.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die mittlere Veränderung im ZBI gemittelt über die Zeit gegenüber Baseline aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**	
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**
ZBI								
gemittelt über die Zeit	831	17,2 (12,22)	2,518 (0,327)	847	17,6 (11,81)	4,390 (0,323)	-1,871 [-2,662; -1,081] <,00001	-0,199 [-0,295; -0,103]

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Quelle: Tabelle 14.2.3.6.2.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus; ZBI: Zarit Burden Interview

Die MMRM-Analyse gemittelt über die Zeit des ergänzenden Endpunkts mittlere Veränderung im ZBI gegenüber Baseline in der Studie Clarity AD zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-83).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den ergänzenden Endpunkt ZBI auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
Clarity AD	Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit der Studienmedikation auftrat oder dessen Schweregrad sich während der Behandlung verschlechterte. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 25.0. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach einer dreistufigen Skala: • Mild: Beschwerden werden wahrgenommen, beeinträchtigen aber nicht die normale tägliche Aktivität • Moderat: Beschwerden, die ausreichen, um die normale tägliche Aktivität einzuschränken oder zu beeinträchtigen • Schwer: Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit oder der normalen täglichen Aktivitäten Im vorliegenden Dossier erfolgte die Darstellung und Untersuchung der folgenden Verträglichkeitsendpunkte: • Gesamtraten o Jegliches UE o SUE o Schweres UE o UE, das zum Therapieabbruch führte o Nicht-schweres UE, ergänzend in Anhang 4-G dargestellt • UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, ergänzend in Anhang 4-G dargestellt o Jegliches UE o SUE o Schweres UE • AEOSI, jeweils als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (schwerwiegend, schwer, nicht-schwer [ergänzend in Anhang 4-G dargestellt]) o ARIA-E

Studie	Operationalisierung
	○ ARIA-H ▪ ARIA-H Makroblutung ▪ ARIA-H superfizielle Siderose ▪ ARIA-H zerebrale Mikroblutung ▪ Isolierte ARIA-H ○ Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ○ Hautausschlag ○ Andere Überempfindlichkeitsreaktionen ○ Suizidales Verhalten und Suizidgedanken (erfasst durch C-SSRS Typ 4 oder 5) ○ Körpertemperatur erhöht • UE nach SOC und PT ○ Jegliches UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten und die bei mindestens 10 Patienten UND mindestens 1 % der Patienten in einer Behandlungsgruppe auftraten ○ SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm UND mindestens 1 % der Patienten in einer Behandlungsgruppe auftraten ○ Schweres UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm UND mindestens 1 % der Patienten in einer Behandlungsgruppe auftraten ○ UE, das zum Therapieabbruch führte (deskriptiv) Die AEOSI für Lecanemab wurden auf Grundlage einer vordefinierten Liste von PT in der Studie Clarity AD identifiziert, um die Verträglichkeit von Lecanemab konsistent zu charakterisieren. Die Analysen zu den nicht-schweren UE (Gesamtrate), nicht-schweren AEOSI sowie eine Auflistung der einzelnen AEOSI mit den zugeordneten PT finden sich in Anhang 4-G. Der Gruppenvergleich erfolgte durch die Darstellung des geschätzten RR, OR und der RD mit den zugehörigen 95%-KI auf Basis eines unstratifizierten logistischen Regressionsmodells. Die Analyse der Verträglichkeit erfolgte im präspezifizierten SAS, das alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
AEOSI: Adverse event of special interest (UE von besonderem Interesse); 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); C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms (bevorzugte Bezeichnung); SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment emergent adverse event (unter Therapie aufgetretenes unerwünschtes Ereignis); UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeit in der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Clarity AD	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie Clarity AD handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase), deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde.

Im Folgenden wurde die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den patientenrelevanten Endpunkt Verträglichkeit beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit wurde als niedrig eingestuft. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung konnte aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Population des präspezifizierten Safety Analysis Sets (SAS), in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das SAS entsprach zu 100 % der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Verträglichkeit als niedrig eingestuft (Tabelle 4-85).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer des Endpunkts Verträglichkeit sowie auch die Behandlungsdauer mit dem jeweiligen Studienmedikament betrug in der Studie Clarity AD 18,0 Monate in beiden Behandlungsarmen (Eisai GmbH 2025b; Eisai Inc. 2023b).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt UE – Gesamtraten aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Jegliches UE						
898	798 (88,9)	897	735 (81,9)	1,08 [1,044; 1,127]	1,76 [1,345; 2,301]	0,07 [0,037; 0,102]
SUE						
898	126 (14,0)	897	101 (11,3)	1,25 [0,975; 1,592]	1,29 [0,972; 1,702]	0,03 [-0,003; 0,058]
Schweres UE						
898	67 (7,5)	897	61 (6,8)	1,10 [0,785; 1,533]	1,10 [0,771; 1,584]	0,01 [-0,017; 0,030]
UE, das zum Therapieabbruch führte						
898	64 (7,1)	897	28 (3,1)	2,28 [1,479; 3,525]	2,38 [1,512; 3,751]	0,04 [0,020; 0,060]

Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set).
Quelle: Tabellen 14.3.1.2.1.1, 14.3.1.2.1.2, 14.3.1.2.1.4 und 14.3.1.2.1.5.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Die binären Analysen der Endpunkte jegliches UE und UE, das zum Therapieabbruch führte, in der Studie Clarity AD zeigten einen statistisch signifikanten Nachteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (jegliches UE: RR 1,08; 95 %-KI [1,044; 1,127]; UE, das zum Therapieabbruch führte: RR 2,28; 95 %-KI [1,479; 3,525]). Für die Endpunkte SUE und schweres UE zeigten die binären Analysen in der Studie Clarity AD keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo (Tabelle 4-86).

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt jegliches AEOSI aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Jegliches AEOSI						
ARIA-E						
898	113 (12,6)	897	15 (1,7)	7,52 [4,427; 12,792]	8,46 [4,897; 14,627]	0,11 [0,086; 0,132]
ARIA-H						
898	155 (17,3)	897	81 (9,0)	1,91 [1,485; 2,460]	2,10 [1,578; 2,799]	0,08 [0,051; 0,113]
ARIA-H Makroblutung						
898	5 (0,6)	897	1 (0,1)	4,99 [0,585; 42,664]	5,02 [0,585; 43,026]	0,00 [-0,001; 0,010]
ARIA-H superfizielle Siderose						
898	50 (5,6)	897	21 (2,3)	2,38 [1,441; 3,926]	2,46 [1,465; 4,130]	0,03 [0,014; 0,050]
ARIA-H zerebrale Mikroblutung						
898	126 (14,0)	897	68 (7,6)	1,85 [1,399; 2,449]	1,99 [1,458; 2,715]	0,06 [0,036; 0,093]
Isolierte ARIA-H						
898	80 (8,9)	897	70 (7,8)	1,14 [0,840; 1,552]	1,16 [0,827; 1,615]	0,01 [-0,015; 0,037]
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion						
898	237 (26,4)	897	66 (7,4)	3,59 [2,775; 4,636]	4,51 [3,373; 6,039]	0,19 [0,157; 0,224]
Hautausschlag						
898	5 (0,6)	897	1 (0,1)	4,99 [0,585; 42,664]	5,02 [0,585; 43,026]	0,00 [-0,001; 0,010]
Andere Überempfindlichkeitsreaktionen						
898	15 (1,7)	897	6 (0,7)	2,50 [0,973; 6,407]	2,52 [0,974; 6,531]	0,01 [0,000; 0,020]
Suizidales Verhalten						
898	1 (0,1)	897	0	n.b.	n.b.	n.b.
Suizidgedanken						
898	1 (0,1)	897	4 (0,4)	0,25 [0,028; 2,230]	0,25 [0,028; 2,231]	0,00 [-0,008; 0,002]
Körpertemperatur erhöht						
898	1 (0,1)	897	0	n.b.	n.b.	n.b.

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). Quelle: Tabelle 14.3.2.6.1. (Eisai GmbH 2025b)						
AEOSI: Adverse event of special interest (UE von besonderem Interesse); 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); kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus						

Die binären Analysen der Endpunkte zu den jeglichen AEOSI in der Studie Clarity AD zeigten für ARIA-E, ARIA-H, ARIA-H superfizielle Siderose, ARIA-H zerebrale Mikroblutung und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion einen statistisch signifikanten Nachteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (ARIA-E: RR 7,52; 95 %-KI [4,427; 12,792], 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 zerebrale Mikroblutung: RR 1,85; 95 %-KI [1,399; 2,449], Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion: RR 3,59; 95 %-KI [2,775; 4,636]). In den jeglichen AEOSI ARIA-H Makroblutung, isolierte ARIA-H, Hautausschlag, andere Überempfindlichkeitsreaktionen und Suizidgedanken zeigten die binären Analysen in der Studie Clarity AD keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo. Für die jeglichen AEOSI suizidales Verhalten und Körpertemperatur erhöht konnte kein Effektschätzer berechnet werden (Tabelle 4-87).

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegendes AEOSI aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Schwerwiegendes AEOSI						
ARIA-E						
898	7 (0,8)	897	0	n.b.	n.b.	n.b.
ARIA-H						
898	5 (0,6)	897	1 (0,1)	4,99 [0,585; 42,664]	5,02 [0,585; 43,026]	0,00 [-0,001; 0,010]
ARIA-H Makroblutung						
898	3 (0,3)	897	1 (0,1)	3,00 [0,312; 28,754]	3,00 [0,312; 28,920]	0,00 [-0,002; 0,007]
ARIA-H superfizielle Siderose						
Es sind keine Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen aufgetreten.						
ARIA-H zerebrale Mikroblutung						
898	2 (0,2)	897	0	n.b.	n.b.	n.b.
Isolierte ARIA-H						
898	3 (0,3)	897	1 (0,1)	3,00 [0,312; 28,754]	3,00 [0,312; 28,920]	0,00 [-0,002; 0,007]
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion						
898	11 (1,2)	897	0	n.b.	n.b.	n.b.
Hautausschlag						
Es sind keine Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen aufgetreten.						
Andere Überempfindlichkeitsreaktionen						
898	1 (0,1)	897	0	n.b.	n.b.	n.b.
Suizidales Verhalten						
898	1 (0,1)	897	0	n.b.	n.b.	n.b.
Suizidgedanken						
898	0	897	1 (0,1)	n.b.	n.b.	n.b.
Körpertemperatur erhöht						
Es sind keine Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen aufgetreten.						
Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). Quelle: Tabelle 14.3.2.6.2 (Eisai GmbH 2025b)						

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
AEOSI: Adverse event of special interest (UE von besonderem Interesse); 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); kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus						

Die binären Analysen der Endpunkte zu den schwerwiegenden AEOSI in der Studie Clarity AD zeigten für ARIA-H, ARIA-H Makroblutung und isolierte ARIA-H keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo. Für die schwerwiegenden AEOSI ARIA-E, ARIA-H superfizielle Siderose, ARIA-H zerebrale Mikroblutung, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Hautausschlag, andere Überempfindlichkeitsreaktionen, suizidales Verhalten, Suizidgedanken und Körpertemperatur erhöht konnte kein Effektschätzer berechnet werden (Tabelle 4-88).

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt schweres AEOSI aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Schweres AEOSI						
ARIA-E						
898	3 (0,3)	897	0	n.b.	n.b.	n.b.
ARIA-H						
898	1 (0,1)	897	1 (0,1)	1,00 [0,063; 15,945]	1,00 [0,062; 15,994]	0,00 [-0,003; 0,003]
ARIA-H Makroblutung						
898	1 (0,1)	897	1 (0,1)	1,00 [0,063; 15,945]	1,00 [0,062; 15,994]	0,00 [-0,003; 0,003]
ARIA-H superfizielle Siderose						
Es sind keine Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen aufgetreten.						
ARIA-H zerebrale Mikroblutung						
Es sind keine Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen aufgetreten.						

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Isolierte ARIA-H						
898	1 (0,1)	897	1 (0,1)	1,00 [0,063; 15,945]	1,00 [0,062; 15,994]	0,00 [-0,003; 0,003]
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion						
898	7 (0,8)	897	0	n.b.	n.b.	n.b.
Hautausschlag						
Es sind keine Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen aufgetreten.						
Andere Überempfindlichkeitsreaktionen						
Es sind keine Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen aufgetreten.						
Suizidales Verhalten						
Es sind keine Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen aufgetreten.						
Suizidgedanken						
898	0	897	1 (0,1)	n.b.	n.b.	n.b.
Körpertemperatur erhöht						
Es sind keine Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen aufgetreten.						

Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set).
Quelle: Tabelle 14.3.2.6.4.

(Eisai GmbH 2025b)

AEOSI: Adverse event of special interest (UE von besonderem Interesse); 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); kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Die binären Analysen der Endpunkte zu den schweren AEOSI in der Studie Clarity AD zeigten für ARIA-H, ARIA-H Makroblutung und isolierte ARIA-H keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo. Für die schweren AEOSI ARIA-E, ARIA-H superfizielle Siderose, ARIA-H zerebrale Mikroblutung, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Hautausschlag, andere Überempfindlichkeitsreaktionen, suizidales Verhalten, Suizidgedanken und Körpertemperatur erhöht konnte kein Effektschätzer berechnet werden (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt häufiges jegliches UE nach SOC aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Jegliches UE nach SOC						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
898	171 (19,0)	897	122 (13,6)	1,40 [1,131; 1,733]	1,49 [1,160; 1,925]	0,05 [0,020; 0,089]
Augenerkrankungen						
898	58 (6,5)	897	64 (7,1)	0,91 [0,642; 1,276]	0,90 [0,622; 1,299]	-0,01 [-0,030; 0,017]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
898	88 (9,8)	897	85 (9,5)	1,03 [0,779; 1,373]	1,04 [0,759; 1,420]	0,00 [-0,024; 0,031]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese						
898	17 (1,9)	897	20 (2,2)	0,85 [0,448; 1,610]	0,85 [0,440; 1,626]	0,00 [-0,017; 0,010]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
898	121 (13,5)	897	104 (11,6)	1,16 [0,909; 1,485]	1,19 [0,897; 1,571]	0,02 [-0,012; 0,049]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
898	68 (7,6)	897	56 (6,2)	1,21 [0,862; 1,706]	1,23 [0,853; 1,775]	0,01 [-0,010; 0,037]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
898	28 (3,1)	897	38 (4,2)	0,74 [0,456; 1,189]	0,73 [0,443; 1,196]	-0,01 [-0,029; 0,006]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
898	196 (21,8)	897	190 (21,2)	1,03 [0,863; 1,230]	1,04 [0,829; 1,301]	0,01 [-0,032; 0,044]
Erkrankungen des Immunsystems						
898	29 (3,2)	897	22 (2,5)	1,32 [0,762; 2,274]	1,33 [0,757; 2,328]	0,01 [-0,008; 0,023]
Erkrankungen des Nervensystems						
898	391 (43,5)	897	291 (32,4)	1,34 [1,190; 1,514]	1,61 [1,325; 1,946]	0,11 [0,066; 0,156]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
898	31 (3,5)	897	24 (2,7)	1,29 [0,763; 2,181]	1,30 [0,757; 2,234]	0,01 [-0,008; 0,024]

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Gefaesserkrankungen						
898	91 (10,1)	897	85 (9,5)	1,07 [0,808; 1,416]	1,08 [0,789; 1,471]	0,01 [-0,021; 0,034]
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
898	77 (8,6)	897	56 (6,2)	1,37 [0,986; 1,913]	1,41 [0,985; 2,014]	0,02 [-0,001; 0,048]
Herzerkrankungen						
898	85 (9,5)	897	61 (6,8)	1,39 [1,015; 1,908]	1,43 [1,017; 2,019]	0,03 [0,001; 0,052]
Infektionen und parasitaere Erkrankungen						
898	326 (36,3)	897	280 (31,2)	1,16 [1,021; 1,325]	1,26 [1,032; 1,528]	0,05 [0,007; 0,095]
Leber- und Gallenerkrankungen						
898	13 (1,4)	897	6 (0,7)	2,16 [0,826; 5,669]	2,18 [0,825; 5,765]	0,01 [-0,002; 0,017]
Psychiatrische Erkrankungen						
898	142 (15,8)	897	157 (17,5)	0,90 [0,734; 1,112]	0,89 [0,690; 1,135]	-0,02 [-0,051; 0,018]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
898	217 (24,2)	897	215 (24,0)	1,01 [0,855; 1,188]	1,01 [0,814; 1,255]	0,00 [-0,038; 0,042]
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen						
898	81 (9,0)	897	78 (8,7)	1,04 [0,771; 1,396]	1,04 [0,752; 1,442]	0,00 [-0,023; 0,030]
Untersuchungen						
898	104 (11,6)	897	91 (10,1)	1,14 [0,875; 1,489]	1,16 [0,861; 1,563]	0,01 [-0,014; 0,043]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
898	371 (41,3)	897	254 (28,3)	1,46 [1,281; 1,662]	1,78 [1,464; 2,170]	0,13 [0,086; 0,174]

Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). Die Übersetzungen der SOCs und PTs auf Basis von MedDRA 25.0 wurden ohne Veränderung übernommen. Ein UE nach SOC wurde dargestellt, wenn das Ereignis bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten.
Quelle: Tabelle 14.3.1.3.1.1.

(Eisai GmbH 2025b)

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Die binären Analysen der Endpunkte zu den häufigen UE nach SOC in der Studie Clarity AD zeigten für allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Herzerkrankungen, Infektionen und parasitaere Erkrankungen sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen einen statistisch signifikanten Nachteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (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]). In den weiteren häufigen UE nach SOC zeigten die binären Analysen in der Studie Clarity AD keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo (Tabelle 4-90).

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt häufiges jegliches UE nach PT aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Jegliches UE nach PT						
Abdominalschmerz						
898	14 (1,6)	897	15 (1,7)	0,93 [0,453; 1,920]	0,93 [0,447; 1,941]	0,00 [-0,013; 0,011]
Agitiertheit						
898	8 (0,9)	897	10 (1,1)	0,80 [0,317; 2,015]	0,80 [0,313; 2,030]	0,00 [-0,011; 0,007]
Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung						
898	126 (14,0)	897	69 (7,7)	1,82 [1,381; 2,410]	1,96 [1,437; 2,669]	0,06 [0,035; 0,092]

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung						
898	113 (12,6)	897	15 (1,7)	7,52 [4,427; 12,792]	8,46 [4,897; 14,627]	0,11 [0,086; 0,132]
Anaemie						
898	7 (0,8)	897	18 (2,0)	0,39 [0,163; 0,925]	0,38 [0,159; 0,923]	-0,01 [-0,023; -0,001]
Angst						
898	45 (5,0)	897	38 (4,2)	1,18 [0,776; 1,804]	1,19 [0,766; 1,856]	0,01 [-0,012; 0,027]
Appetit vermindert						
898	12 (1,3)	897	12 (1,3)	1,00 [0,451; 2,211]	1,00 [0,446; 2,235]	0,00 [-0,011; 0,011]
Arthralgie						
898	53 (5,9)	897	62 (6,9)	0,85 [0,599; 1,218]	0,84 [0,578; 1,234]	-0,01 [-0,033; 0,013]
Arthropodenbiss						
898	2 (0,2)	897	10 (1,1)	0,20 [0,044; 0,909]	0,20 [0,043; 0,906]	-0,01 [-0,016; -0,001]
Ausschlag						
898	29 (3,2)	897	17 (1,9)	1,70 [0,943; 3,079]	1,73 [0,942; 3,167]	0,01 [-0,001; 0,028]
Basalzellkarzinom						
898	15 (1,7)	897	10 (1,1)	1,50 [0,677; 3,317]	1,51 [0,673; 3,371]	0,01 [-0,005; 0,016]
Bronchitis						
898	12 (1,3)	897	4 (0,4)	3,00 [0,970; 9,256]	3,02 [0,971; 9,409]	0,01 [0,000; 0,018]
COVID-19						
898	64 (7,1)	897	60 (6,7)	1,07 [0,759; 1,497]	1,07 [0,743; 1,542]	0,00 [-0,019; 0,028]
Demenz vom Alzheimertyp						
898	10 (1,1)	897	11 (1,2)	0,91 [0,388; 2,127]	0,91 [0,383; 2,147]	0,00 [-0,011; 0,009]
Depression						
898	23 (2,6)	897	38 (4,2)	0,60 [0,363; 1,006]	0,59 [0,351; 1,006]	-0,02 [-0,033; 0,000]

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Diarrhoe						
898	48 (5,3)	897	58 (6,5)	0,83 [0,570; 1,198]	0,82 [0,551; 1,212]	-0,01 [-0,033; 0,011]
Dickdarmpolyp						
898	7 (0,8)	897	11 (1,2)	0,64 [0,248; 1,632]	0,63 [0,244; 1,640]	0,00 [-0,014; 0,005]
Dyspepsie						
898	10 (1,1)	897	7 (0,8)	1,43 [0,546; 3,732]	1,43 [0,543; 3,778]	0,00 [-0,006; 0,012]
Dysurie						
898	10 (1,1)	897	8 (0,9)	1,25 [0,495; 3,149]	1,25 [0,492; 3,185]	0,00 [-0,007; 0,011]
Erbrechen						
898	29 (3,2)	897	22 (2,5)	1,32 [0,762; 2,274]	1,33 [0,757; 2,328]	0,01 [-0,008; 0,023]
Ermuedung						
898	37 (4,1)	897	24 (2,7)	1,54 [0,929; 2,552]	1,56 [0,927; 2,635]	0,01 [-0,002; 0,031]
Extravasat an der Infusionsstelle						
898	14 (1,6)	897	8 (0,9)	1,75 [0,737; 4,146]	1,76 [0,735; 4,216]	0,01 [-0,004; 0,017]
Fieber						
898	24 (2,7)	897	18 (2,0)	1,33 [0,728; 2,437]	1,34 [0,723; 2,488]	0,01 [-0,007; 0,021]
Gastrooesophageale Refluxerkrankung						
898	15 (1,7)	897	7 (0,8)	2,14 [0,877; 5,225]	2,16 [0,876; 5,323]	0,01 [-0,001; 0,019]
Gewicht erniedrigt						
898	9 (1,0)	897	12 (1,3)	0,75 [0,317; 1,769]	0,75 [0,313; 1,781]	0,00 [-0,013; 0,007]
Haematom						
898	8 (0,9)	897	11 (1,2)	0,73 [0,294; 1,798]	0,72 [0,290; 1,808]	0,00 [-0,013; 0,006]
Haematurie						
898	21 (2,3)	897	7 (0,8)	3,00 [1,280; 7,014]	3,04 [1,288; 7,197]	0,02 [0,004; 0,027]

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Harnwegsinfektion						
898	78 (8,7)	897	82 (9,1)	0,95 [0,707; 1,277]	0,95 [0,683; 1,308]	0,00 [-0,031; 0,022]
Hautabschürfung						
898	15 (1,7)	897	12 (1,3)	1,25 [0,588; 2,652]	1,25 [0,583; 2,692]	0,00 [-0,008; 0,015]
Hauteinriss						
898	23 (2,6)	897	22 (2,5)	1,04 [0,586; 1,860]	1,05 [0,578; 1,890]	0,00 [-0,013; 0,016]
Husten						
898	20 (2,2)	897	17 (1,9)	1,18 [0,620; 2,228]	1,18 [0,614; 2,266]	0,00 [-0,010; 0,016]
Hypertonie						
898	41 (4,6)	897	43 (4,8)	0,95 [0,627; 1,446]	0,95 [0,613; 1,473]	0,00 [-0,022; 0,017]
Hypotonie						
898	11 (1,2)	897	8 (0,9)	1,37 [0,555; 3,399]	1,38 [0,552; 3,442]	0,00 [-0,006; 0,013]
Infektion der oberen Atemwege						
898	25 (2,8)	897	19 (2,1)	1,31 [0,729; 2,369]	1,32 [0,723; 2,420]	0,01 [-0,008; 0,021]
Ischialgie						
898	8 (0,9)	897	10 (1,1)	0,80 [0,317; 2,015]	0,80 [0,313; 2,030]	0,00 [-0,011; 0,007]
Katarakt						
898	15 (1,7)	897	11 (1,2)	1,36 [0,629; 2,949]	1,37 [0,625; 2,995]	0,00 [-0,007; 0,015]
Keratosis actinica						
898	8 (0,9)	897	11 (1,2)	0,73 [0,294; 1,798]	0,72 [0,290; 1,808]	0,00 [-0,013; 0,006]
Kognitive Stoerung						
898	6 (0,7)	897	10 (1,1)	0,60 [0,219; 1,642]	0,60 [0,216; 1,649]	0,00 [-0,013; 0,004]
Kontaktdermatitis						
898	12 (1,3)	897	10 (1,1)	1,20 [0,521; 2,760]	1,20 [0,516; 2,795]	0,00 [-0,008; 0,012]

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Kontusion						
898	38 (4,2)	897	39 (4,3)	0,97 [0,629; 1,507]	0,97 [0,616; 1,535]	0,00 [-0,020; 0,018]
Kopfschmerzen						
898	100 (11,1)	897	73 (8,1)	1,37 [1,027; 1,824]	1,41 [1,030; 1,942]	0,03 [0,003; 0,057]
Kopfverletzung						
898	2 (0,2)	897	17 (1,9)	0,12 [0,027; 0,507]	0,12 [0,027; 0,502]	-0,02 [-0,026; -0,007]
Leistenbruch						
898	11 (1,2)	897	6 (0,7)	1,83 [0,680; 4,930]	1,84 [0,678; 5,001]	0,01 [-0,003; 0,015]
Muskelspasmen						
898	13 (1,4)	897	15 (1,7)	0,87 [0,414; 1,809]	0,86 [0,409; 1,826]	0,00 [-0,014; 0,009]
Muskelzerrung						
898	10 (1,1)	897	6 (0,7)	1,66 [0,608; 4,561]	1,67 [0,605; 4,621]	0,00 [-0,004; 0,013]
Myalgie						
898	14 (1,6)	897	14 (1,6)	1,00 [0,479; 2,083]	1,00 [0,473; 2,108]	0,00 [-0,011; 0,011]
Nackenschmerzen						
898	16 (1,8)	897	12 (1,3)	1,33 [0,634; 2,799]	1,34 [0,629; 2,844]	0,00 [-0,007; 0,016]
Nasopharyngitis						
898	36 (4,0)	897	35 (3,9)	1,03 [0,651; 1,621]	1,03 [0,640; 1,653]	0,00 [-0,017; 0,019]
Oberflaechliche Siderose des Zentralnervensystems						
898	50 (5,6)	897	22 (2,5)	2,27 [1,387; 3,716]	2,35 [1,408; 3,906]	0,03 [0,013; 0,049]
Obstipation						
898	19 (2,1)	897	22 (2,5)	0,86 [0,470; 1,583]	0,86 [0,462; 1,600]	0,00 [-0,017; 0,010]
Oedem peripher						
898	12 (1,3)	897	6 (0,7)	2,00 [0,753; 5,300]	2,01 [0,752; 5,383]	0,01 [-0,003; 0,016]

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Osteoarthrose						
898	18 (2,0)	897	14 (1,6)	1,28 [0,643; 2,566]	1,29 [0,638; 2,610]	0,00 [-0,008; 0,017]
Plattenepithelkarzinom der Haut						
898	10 (1,1)	897	6 (0,7)	1,66 [0,608; 4,561]	1,67 [0,605; 4,621]	0,00 [-0,004; 0,013]
Praesynkope						
898	9 (1,0)	897	11 (1,2)	0,82 [0,340; 1,963]	0,82 [0,336; 1,977]	0,00 [-0,012; 0,007]
Pruritus						
898	11 (1,2)	897	9 (1,0)	1,22 [0,508; 2,932]	1,22 [0,505; 2,967]	0,00 [-0,007; 0,012]
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion						
898	236 (26,3)	897	64 (7,1)	3,68 [2,839; 4,778]	4,64 [3,455; 6,226]	0,19 [0,158; 0,225]
Rhinitis						
898	7 (0,8)	897	11 (1,2)	0,64 [0,248; 1,632]	0,63 [0,244; 1,640]	0,00 [-0,014; 0,005]
Rueckenschmerzen						
898	60 (6,7)	897	52 (5,8)	1,15 [0,804; 1,651]	1,16 [0,793; 1,707]	0,01 [-0,014; 0,031]
SARS-CoV-2-Test positiv						
898	13 (1,4)	897	9 (1,0)	1,44 [0,620; 3,358]	1,45 [0,616; 3,407]	0,00 [-0,006; 0,015]
Schlaflosigkeit						
898	24 (2,7)	897	21 (2,3)	1,14 [0,640; 2,035]	1,15 [0,633; 2,073]	0,00 [-0,011; 0,018]
Schmerz in einer Extremitaet						
898	32 (3,6)	897	34 (3,8)	0,94 [0,585; 1,510]	0,94 [0,574; 1,534]	0,00 [-0,020; 0,015]
Schmerzen an der Impfstelle						
898	11 (1,2)	897	12 (1,3)	0,92 [0,406; 2,064]	0,91 [0,401; 2,084]	0,00 [-0,012; 0,009]
Schmerzen Oberbauch						
898	11 (1,2)	897	6 (0,7)	1,83 [0,680; 4,930]	1,84 [0,678; 5,001]	0,01 [-0,003; 0,015]

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Schuettelfrost						
898	11 (1,2)	897	4 (0,4)	2,75 [0,878; 8,594]	2,77 [0,878; 8,727]	0,01 [-0,001; 0,016]
Schwindelgefuehl						
898	49 (5,5)	897	46 (5,1)	1,06 [0,719; 1,574]	1,07 [0,706; 1,614]	0,00 [-0,017; 0,024]
Sinusitis						
898	10 (1,1)	897	12 (1,3)	0,83 [0,361; 1,917]	0,83 [0,357; 1,932]	0,00 [-0,012; 0,008]
Sturz						
898	93 (10,4)	897	86 (9,6)	1,08 [0,818; 1,427]	1,09 [0,800; 1,484]	0,01 [-0,020; 0,035]
Synkope						
898	18 (2,0)	897	12 (1,3)	1,50 [0,726; 3,092]	1,51 [0,722; 3,150]	0,01 [-0,005; 0,019]
Tremor						
898	12 (1,3)	897	8 (0,9)	1,50 [0,615; 3,648]	1,50 [0,612; 3,699]	0,00 [-0,005; 0,014]
Uebelkeit						
898	31 (3,5)	897	25 (2,8)	1,24 [0,737; 2,081]	1,25 [0,730; 2,130]	0,01 [-0,009; 0,023]
Ueberempfindlichkeit						
898	15 (1,7)	897	8 (0,9)	1,87 [0,798; 4,395]	1,89 [0,796; 4,475]	0,01 [-0,003; 0,018]
Vertigo						
898	14 (1,6)	897	7 (0,8)	2,00 [0,810; 4,926]	2,01 [0,809; 5,013]	0,01 [-0,002; 0,018]
Verwirrtheitszustand						
898	14 (1,6)	897	14 (1,6)	1,00 [0,479; 2,083]	1,00 [0,473; 2,108]	0,00 [-0,011; 0,011]
Vorhofflimmern						
898	24 (2,7)	897	14 (1,6)	1,71 [0,892; 3,289]	1,73 [0,890; 3,370]	0,01 [-0,002; 0,024]
Zahninfektion						
898	7 (0,8)	897	12 (1,3)	0,58 [0,230; 1,473]	0,58 [0,227; 1,478]	-0,01 [-0,015; 0,004]

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Zellulitis						
898	11 (1,2)	897	7 (0,8)	1,57 [0,611; 4,031]	1,58 [0,608; 4,086]	0,00 [-0,005; 0,014]

Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). Die Übersetzungen der SOCs und PTs auf Basis von MedDRA 25.0 wurden ohne Veränderung übernommen. Ein UE nach PT wurde dargestellt, wenn das Ereignis bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm ODER bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten.
Quelle: Tabelle 14.3.1.3.1.1.

(Eisai GmbH 2025b)

COVID-19: Coronavirus disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019); Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Die binären Analysen der Endpunkte zu den häufigen UE nach PT in der Studie Clarity AD zeigten für Anaemie, Arthropodenbiss und Kopfverletzung einen statistisch signifikanten Vorteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (Anaemie: RR 0,39; 95 %-KI [0,163; 0,925], Arthropodenbiss: RR 0,20; 95 %-KI [0,044; 0,909], Kopfverletzung: RR 0,12; 95 %-KI [0,027; 0,507]). Für die häufigen UE nach PT in der Studie Clarity AD Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung, Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung, Haematurie, Kopfschmerzen, Oberflaechliche Siderose des Zentralnervensystems, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zeigten die binären Analysen einen statistisch signifikanten Nachteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (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], oberflaechliche Siderose des Zentralnervensystems: RR 2,27; 95 %-KI [1,387; 3,716], Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion: RR 3,68; 95 %-KI [2,839; 4,778]). In den weiteren häufigen UE nach PT zeigten die binären Analysen in der Studie Clarity AD keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo (Tabelle 4-91).

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt häufiges SUE nach SOC aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
SUE nach SOC						
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
898	11 (1,2)	897	11 (1,2)	1,00 [0,435; 2,292]	1,00 [0,431; 2,316]	0,00 [-0,010; 0,010]
SOC Erkrankungen des Nervensystems						
898	30 (3,3)	897	15 (1,7)	2,00 [1,082; 3,687]	2,03 [1,086; 3,804]	0,02 [0,002; 0,031]
SOC Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
898	17 (1,9)	897	16 (1,8)	1,06 [0,540; 2,087]	1,06 [0,533; 2,116]	0,00 [-0,011; 0,014]
SOC Herzerkrankungen						
898	19 (2,1)	897	9 (1,0)	2,11 [0,959; 4,636]	2,13 [0,960; 4,740]	0,01 [0,000; 0,023]
SOC Infektionen und parasitaere Erkrankungen						
898	19 (2,1)	897	9 (1,0)	2,11 [0,959; 4,636]	2,13 [0,960; 4,740]	0,01 [0,000; 0,023]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
898	4 (0,4)	897	10 (1,1)	0,40 [0,126; 1,269]	0,40 [0,124; 1,270]	-0,01 [-0,015; 0,001]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
898	31 (3,5)	897	19 (2,1)	1,63 [0,928; 2,863]	1,65 [0,926; 2,947]	0,01 [-0,002; 0,029]

Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). Die Übersetzungen der SOCs und PTs auf Basis von MedDRA 25.0 wurden ohne Veränderung übernommen. Ein SUE nach SOC wurde dargestellt, wenn das Ereignis bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten.
Quelle: Tabelle 14.3.1.3.2.1.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Die binären Analysen der Endpunkte zu den häufigen SUE nach SOC in der Studie Clarity AD zeigten für Erkrankungen des Nervensystems einen statistisch signifikanten Nachteil für Lecanemab im Vergleich zu Placebo (RR 2,00; 95 %-KI [1,082; 3,687]. In den weiteren

häufigen SUE nach SOC zeigten die binären Analysen in der Studie Clarity AD keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo (Tabelle 4-92).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt häufiges SUE nach PT aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		**Placebo**		**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
SUE nach PT						
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion						
898	11 (1,2)	897	0	n.b.	n.b.	0,01 [0,012; 0,012]

Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). Die Übersetzungen der SOCs und PTs auf Basis von MedDRA 25.0 wurden ohne Veränderung übernommen. Ein SUE nach PT wurde dargestellt, wenn das Ereignis bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten.
Quelle: Tabelle 14.3.1.3.2.1.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

In der binären Analyse des häufigen SUE nach PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion konnte kein Effektschätzer berechnet werden (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt häufiges schweres UE nach SOC aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Schweres UE nach SOC						
SOC Erkrankungen des Nervensystems						
898	16 (1,8)	897	10 (1,1)	1,60 [0,729; 3,503]	1,61 [0,726; 3,565]	0,01 [-0,004; 0,018]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
898	20 (2,2)	897	11 (1,2)	1,82 [0,875; 3,768]	1,83 [0,874; 3,852]	0,01 [-0,002; 0,022]

Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). Die Übersetzungen der SOCs und PTs auf Basis von MedDRA 25.0 wurden ohne Veränderung übernommen. Ein schweres UE nach SOC wurde dargestellt, wenn das Ereignis bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten.
Quelle: Tabelle 14.3.1.3.3.1.

(Eisai GmbH 2025b)

Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Die binären Analysen der häufigen schweren UE nach SOC in der Studie Clarity AD zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen Lecanemab und Placebo (Tabelle 4-94).

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt häufiges schweres UE nach PT aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo		Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**
Schweres UE nach PT						
Es sind keine häufigen Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen aufgetreten.						
Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). Die Übersetzungen der SOCs und PTs auf Basis von MedDRA 25.0 wurden ohne Veränderung übernommen. Ein schweres UE nach PT wurde dargestellt, wenn das Ereignis bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm ODER bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten. Quelle: Tabelle 14.3.1.3.3.1 (Eisai GmbH 2025b) Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

In der Studie Clarity AD traten keine häufigen schweren UE nach PT in beiden Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-95).

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt UE, das zum Therapieabbruch führte, nach SOC aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
UE, das zum Therapieabbruch führte, nach SOC			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
898	3 (0,3)	897	1 (0,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
898	2 (0,2)	897	3 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
898	2 (0,2)	897	1 (0,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
898	1 (0,1)	897	0
Erkrankungen des Immunsystems			
898	1 (0,1)	897	1 (0,1)
Erkrankungen des Nervensystems			
898	29 (3,2)	897	8 (0,9)
Gefaeßerkrankungen			
898	1 (0,1)	897	2 (0,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
898	6 (0,7)	897	3 (0,3)
Herzerkrankungen			
898	2 (0,2)	897	3 (0,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen			
898	2 (0,2)	897	2 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen			
898	1 (0,1)	897	0
Psychiatrische Erkrankungen			
898	3 (0,3)	897	1 (0,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
898	1 (0,1)	897	1 (0,1)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen			
898	1 (0,1)	897	0
Untersuchungen			
898	0	897	1 (0,1)

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
898	13 (1,4)	897	5 (0,6)
Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). Die Übersetzungen der SOCs und PTs auf Basis von MedDRA 25.0 wurden ohne Veränderung übernommen. Quelle: Tabelle 14.3.1.3.4.1. (Eisai GmbH 2025b) Kg: Kilogramm; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt UE, das zum Therapieabbruch führte, nach PT aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
UE, das zum Therapieabbruch führte, nach PT			
Adenokarzinom des Kolons			
898	0	897	1 (0,1)
Agitiertheit			
898	0	897	1 (0,1)
Akute respiratorische Insuffizienz			
898	0	897	1 (0,1)
Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung			
898	15 (1,7)	897	1 (0,1)
Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung			
898	15 (1,7)	897	0
Angst			
898	1 (0,1)	897	0
Apoplektischer Insult			
898	1 (0,1)	897	0
Arrhythmie			
898	1 (0,1)	897	0
Bradykardie			
898	1 (0,1)	897	0

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Brustkrebs			
898	1 (0,1)	897	0
Cholangitis			
898	1 (0,1)	897	0
COVID-19			
898	1 (0,1)	897	1 (0,1)
Depression			
898	2 (0,2)	897	0
Fokale dyskognitive Anfälle			
898	0	897	1 (0,1)
Gallengangsstein			
898	1 (0,1)	897	0
Hirnblutung			
898	1 (0,1)	897	0
Hirnhautmetastasen			
898	1 (0,1)	897	0
Husten			
898	1 (0,1)	897	0
Hyperglykaemie			
898	1 (0,1)	897	0
Hypertonie			
898	1 (0,1)	897	1 (0,1)
Hypothermie			
898	1 (0,1)	897	0
Intrakranielle Blutung			
898	0	897	1 (0,1)
Kleinzelliges Lungenkarzinom			
898	1 (0,1)	897	0
Krampfanfall			
898	0	897	1 (0,1)
Leberenzym erhöht			
898	0	897	1 (0,1)
Lebermetastasen			
898	1 (0,1)	897	0

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Lethargie			
898	0	897	1 (0,1)
Lewy-Koerper-Demenz			
898	0	897	1 (0,1)
Lungenembolie			
898	0	897	1 (0,1)
Migraene			
898	0	897	1 (0,1)
Mitralklappeninsuffizienz			
898	0	897	1 (0,1)
Motoneuron-Erkrankung			
898	1 (0,1)	897	0
Myasthenia gravis			
898	1 (0,1)	897	0
Myelodysplastisches Syndrom			
898	0	897	1 (0,1)
Myokardinfarkt			
898	1 (0,1)	897	2 (0,2)
Non-Hodgkin-Lymphom Rezidiv			
898	1 (0,1)	897	0
Oberflaechliche Siderose des Zentralnervensystems			
898	5 (0,6)	897	0
Pankreaskarzinom			
898	0	897	1 (0,1)
Pemphigoid			
898	0	897	1 (0,1)
Plasmozytom			
898	1 (0,1)	897	0
Pneumonie			
898	1 (0,1)	897	0
Prostatakarzinom mit Metastasen			
898	1 (0,1)	897	0
Psoriasis			
898	1 (0,1)	897	0

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Psychomotorische Hyperaktivitaet			
898	0	897	1 (0,1)
Pulmonale Hypertonie			
898	0	897	1 (0,1)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion			
898	12 (1,3)	897	1 (0,1)
Respiratorische Insuffizienz			
898	1 (0,1)	897	0
Rheumatisches Fieber			
898	0	897	1 (0,1)
Schwindelgefühl			
898	0	897	1 (0,1)
Sprechstoerung			
898	0	897	1 (0,1)
Sturz			
898	0	897	1 (0,1)
Subarachnoidalblutung			
898	0	897	1 (0,1)
Subdurales Haematom			
898	1 (0,1)	897	2 (0,2)
Synkope			
898	0	897	1 (0,1)
Thrombozytopenie			
898	1 (0,1)	897	0
Tiefe Venenthrombose			
898	0	897	1 (0,1)
Tod			
898	1 (0,1)	897	1 (0,1)
Torticollis			
898	1 (0,1)	897	0
Tracheobronchitis			
898	0	897	1 (0,1)
Ueberempfindlichkeit			
898	1 (0,1)	897	1 (0,1)

Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich		Placebo	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
Unbehagen			
898	1 (0,1)	897	0
Urtikaria			
898	1 (0,1)	897	0
Venenthrombose einer Extremität			
898	0	897	1 (0,1)
Verletzung			
898	0	897	1 (0,1)

Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set). Die Übersetzungen der SOCs und PTs auf Basis von MedDRA 25.0 wurden ohne Veränderung übernommen.
Quelle: Tabelle 14.3.1.3.4.1.

(Eisai GmbH 2025b)

COVID-19: Coronavirus disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019); kg: Kilogramm; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien Clarity AD und 201 waren für eine Meta-Analyse nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es konnte daher keine methodisch sinnvolle Metaanalyse durchgeführt werden.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-98 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Ethnische Gruppe**	**Region**	**ApoE ε4-Trägerstatus**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp**	**Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit**	**Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**Klinische Subgruppe**	**Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline**
Mortalität												
UE, das zum Tod führte												
Clarity AD	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○
Morbidität												
Globaler CDR-Score												
Clarity AD	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○
CDR-SB												
Clarity AD	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○
ADAS-Cog14												
Clarity AD	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○
ADCOMS												
Clarity AD	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○
EQ-5D-5L VAS												
Clarity AD	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○

Endpunkt Studie	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Ethnische Gruppe**	**Region**	**ApoE ε4-Trägerstatus**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp**	**Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit**	**Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**Klinische Subgruppe**	**Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline**
Biomarker-assoziierte Endpunkte												
Clarity AD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
ADCS MCI-ADL												
Clarity AD	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○
QOL-AD												
Clarity AD	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○
ZBI												
Clarity AD	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Verträglichkeit												
Clarity AD	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.												

Endpunkt Studie	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Ethnische Gruppe**	**Region**	**ApoE ε4-Trägerstatus**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp**	**Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit**	**Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**Klinische Subgruppe**	**Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline**
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; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; 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; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZBI: Zarit Burden Interview											

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-99 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie Clarity AD und Subgruppenmerkmale

Endpunkt Studie	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Ethnische Gruppe**	**Region**	**ApoE ε4-Trägerstatus**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp**	**Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit**	**Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**Klinische Subgruppe**	**Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline**
Mortalität												
UE, das zum Tod führte												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
Morbidität												
Globaler CDR (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 0,5 Punkte bei Patienten mit MCI und ≥ 1 Punkt bei Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit)												
Clarity AD	0,0974	0,5596	0,6780	0,6774	0,4518	0,2940	0,4896	0,2671	0,3480	0,4709	0,1152	0,4434
CDR-SB (Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte)												
Clarity AD	0,7341	0,2793	0,8115	0,7399	0,2504	0,8345	**0,0173**	0,8376	0,9829	0,1878	0,2107	0,0581
CDR-SB (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline)												
Clarity AD	0,4120	0,2146	0,1777	0,5334	0,7127	0,8835	**0,0184**	0,7267	0,3644	0,1561	0,0992	**0,0130**
ADAS-Cog14 (Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte)												
Clarity AD	0,1936	0,6125	0,8677	0,9176	0,2588	0,4658	0,5215	**0,0224**	0,0637	0,0956	**0,0423**	0,1525

Endpunkt Studie	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Ethnische Gruppe**	**Region**	**ApoE ε4-Trägerstatus**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp**	**Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit**	**Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**Klinische Subgruppe**	**Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline**
ADAS-Cog14 (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline)												
Clarity AD	0,7189	0,6653	**0,0288**	0,9789	0,6630	0,1122	0,2723	0,8038	0,3292	0,7211	0,7676	0,2527
ADCOMS (Verschlechterung um ≥ 0,3 Punkte)												
Clarity AD	0,4587	0,5631	0,9987	0,9006	0,7838	0,5976	0,4810	0,8047	0,8530	0,7934	0,2917	0,4540
ADCOMS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline)												
Clarity AD	0,6451	0,5903	0,0763	0,4468	0,9399	0,8723	**0,0072**	0,6177	**0,0107**	0,3737	0,2861	**0,0125**
EQ-5D-5L VAS (Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)												
Clarity AD	0,9644	0,6701	0,2700	0,9967	0,9140	0,0850	0,2100	0,1922	0,4514	0,5779	0,7093	0,2108
EQ-5D-5L VAS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline)												
Clarity AD	0,7517	0,8587	0,4730	0,7277	0,8168	0,3000	0,3677	0,6555	n.b.	0,4917	**0,0484**	0,0972
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
ADCS MCI-ADL (Verschlechterung um ≥ 7,95 Punkte)												
Clarity AD	0,3154	**0,0253**	0,5667	0,5055	0,1766	0,1936	0,4066	0,6541	0,6349	0,4911	0,5496	0,9660
ADCS MCI-ADL (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline)												
Clarity AD	0,4490	0,0608	0,6656	0,8406	0,5559	0,5593	0,4091	0,0699	n.b.	0,0739	0,1395	0,4144

Endpunkt Studie	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Ethnische Gruppe**	**Region**	**ApoE ε4-Trägerstatus**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp**	**Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit**	**Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**Klinische Subgruppe**	**Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline**
QOL-AD (Verschlechterung um ≥ 5,85 Punkte)												
Clarity AD	0,6637	0,4598	0,1251	0,8028	0,7630	0,9439	0,7759	0,6406	0,6450	0,5084	0,6804	0,4749
QOL-AD (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline)												
Clarity AD	0,2484	0,4031	0,6634	0,8632	0,5824	0,5449	0,7119	0,8410	0,7415	0,1557	0,1868	0,5985
Verträglichkeit												
Jegliches UE												
Clarity AD	0,1349	0,9777	0,6269	0,7670	0,4213	0,5451	0,7009	0,6834	0,6596	0,4608	0,7691	0,9730
SUE												
Clarity AD	0,5844	0,4709	0,4793	0,4968	0,3996	0,9843	0,5266	0,9512	0,3754	0,7165	0,9917	0,7097
Schweres UE												
Clarity AD	0,5328	0,1520	0,3730	0,5456	0,8693	0,4955	0,1134	0,8879	0,9402	0,6585	0,9869	**0,0330**
UE, das zum Therapieabbruch führte												
Clarity AD	0,4502	0,4658	0,5682	0,6754	0,4328	0,1035	0,2349	0,3026	0,7705	0,1637	0,7583	0,3543

Endpunkt Studie	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Ethnische Gruppe**	**Region**	**ApoE ε4-Trägerstatus**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp**	**Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit**	**Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**Klinische Subgruppe**	**Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline**
Jegliches AEOSI												
ARIA-E												
Clarity AD	0,4041	0,8191	0,9721	0,2478	0,3817	0,5107	0,4454	0,6223	0,8650	0,4992	0,8590	0,5781
ARIA-H												
Clarity AD	0,3015	0,9615	0,4659	**0,0149**	**0,0098**	0,2228	0,3224	0,1675	0,6403	0,6730	0,3719	0,6586
ARIA-H Makroblutung												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
ARIA-H superfizielle Siderose												
Clarity AD	0,6896	0,8464	0,6391	0,5632	0,3144	0,1233	0,1399	0,4205	0,9894	0,4119	0,9996	0,6889
ARIA-H zerebrale Mikroblutung												
Clarity AD	0,0629	0,9530	0,4819	**0,0046**	**0,0024**	0,6339	0,7609	0,5905	0,9376	0,5092	0,7755	0,6771
Isolierte ARIA-H												
Clarity AD	0,8103	0,9221	0,9382	0,4988	0,4601	**0,0410**	**0,0410**	0,0763	0,5849	0,4542	0,2359	0,0779
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion												
Clarity AD	**0,0099**	0,3165	0,1173	0,7409	0,1253	0,7210	0,9351	0,7574	0,9450	0,7508	0,9047	0,9354

Endpunkt Studie	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Ethnische Gruppe**	**Region**	**ApoE ε4-Trägerstatus**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp**	**Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit**	**Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**Klinische Subgruppe**	**Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline**
Hautausschlag im Zusammenhang mit dem Studienmedikament												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
Andere Überempfindlichkeitsreaktionen												
Clarity AD	0,8967	0,2030	0,8520	0,9973	0,9107	0,3326	0,8600	0,2389	0,6892	0,3023	0,9492	0,8340
Suizidales Verhalten												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
Suizidale Gedanken												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
Körpertemperatur erhöht												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
Schwerwiegendes AEOSI												
ARIA-E												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
ARIA-H												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												

Endpunkt Studie	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Ethnische Gruppe**	**Region**	**ApoE ε4-Trägerstatus**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp**	**Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit**	**Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**Klinische Subgruppe**	**Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline**
ARIA-H Makroblutung												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
ARIA-H superfizielle Siderose												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
ARIA-H zerebrale Mikroblutung												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
Isolierte ARIA-H												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion												
Clarity AD	0,9999	0,9913	0,9947	1,0000	1,0000	0,9759	0,9944	0,9955	1,0000	0,9952	1,0000	0,9878
Hautausschlag												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
Andere Überempfindlichkeitsreaktionen												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												

Endpunkt Studie	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Ethnische Gruppe**	**Region**	**ApoE ε4-Trägerstatus**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp**	**Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit**	**Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**Klinische Subgruppe**	**Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline**
Suizidales Verhalten												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
Suizidale Gedanken												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
Körpertemperatur erhöht												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen)												
Schweres AEOSI												
n.b. (< 10 Patienten mit Ereignis in beiden Behandlungsgruppen für alle schweren AEOSI)												
Jegliches UE nach SOC und PT												
SOC Herzerkrankungen												
Clarity AD	0,9351	0,4974	0,5302	0,5387	0,8891	0,5602	0,8462	0,1393	0,3947	0,2679	0,4649	0,7280
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Clarity AD	0,7793	0,1584	0,3895	0,1442	0,6303	0,5316	0,5305	0,9371	0,6563	0,6644	0,4734	0,5115
SOC Infektionen und parasitaere Erkrankungen												
Clarity AD	0,8614	0,5577	0,3914	0,6002	0,2116	0,1875	0,2784	0,9017	0,9274	0,0623	**0,0099**	0,3968

Endpunkt Studie	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Ethnische Gruppe**	**Region**	**ApoE ε4-Trägerstatus**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp**	**Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit**	**Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**Klinische Subgruppe**	**Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline**
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen												
Clarity AD	0,0532	0,8307	0,1549	0,4420	0,9249	0,6340	0,1318	0,8639	0,0615	0,5440	0,0983	**0,0396**
SOC Erkrankungen des Nervensystems												
Clarity AD	0,2567	0,3070	0,4278	**0,0499**	**0,0055**	0,5690	0,7468	0,3707	0,2265	0,6813	0,6769	0,6526
PT Anaemie												
Clarity AD	0,7702	0,5179	0,1861	0,9998	0,6461	0,6590	0,9054	0,1075	0,6359	0,8075	0,9997	0,6408
PT Kopfverletzung												
Clarity AD	0,6999	0,7874	0,9066	0,9998	0,9783	0,5424	0,9354	0,9648	0,9865	0,5671	0,9949	0,8565
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion												
Clarity AD	**0,0133**	0,2872	0,1299	0,7621	0,0845	0,8029	0,9514	0,6221	0,9170	0,8602	0,8998	0,8542
PT Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung												
Clarity AD	0,0571	0,9696	0,4668	**0,0055**	**0,0028**	0,6042	0,7997	0,6570	0,9804	0,5651	0,8934	0,7692
PT Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/Effusion bei der Bildgebung												
Clarity AD	0,4041	0,8191	0,9721	0,2478	0,3817	0,5107	0,4454	0,6223	0,8650	0,4992	0,8590	0,5781

Endpunkt Studie	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Ethnische Gruppe**	**Region**	**ApoE ε4-Trägerstatus**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp**	**Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit**	**Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**Klinische Subgruppe**	**Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline**
PT Kopfschmerzen												
Clarity AD	0,3680	0,5862	0,6356	0,1612	0,0576	0,9602	0,8887	**0,0401**	0,2192	0,7259	0,3776	0,4544
PT Oberflaechliche Siderose des Zentralnervensystems												
Clarity AD	0,7543	0,7247	0,6082	0,6190	0,2862	0,1076	0,1648	0,5377	0,6780	0,3389	0,9995	0,8762
PT Haematurie												
Clarity AD	0,6526	0,1790	0,8818	0,8967	0,8680	0,7092	0,6231	0,5474	0,9225	0,7798	0,9733	0,8257
SUE nach SOC und PT												
SOC Erkrankungen des Nervensystems												
Clarity AD	0,8416	0,7444	0,4543	0,9510	0,4673	0,4232	0,4328	0,2282	0,6457	0,8427	0,8472	0,1065
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion												
Clarity AD	0,9999	0,9913	0,9947	1,0000	1,0000	0,9759	0,9944	0,9955	1,0000	0,9952	1,0000	0,9878

Endpunkt Studie	**Altersgruppe**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Ethnische Gruppe**	**Region**	**ApoE ε4-Trägerstatus**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp**	**Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit**	**Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**Klinische Subgruppe**	**Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline**	**ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline**
Quelle: Tabellen 14.2.1.1.2, 14.2.1.1.2.5, 14.2.1.1.8.1, 14.2.1.1.8.2, 14.2.1.1.8.3, 14.2.1.1.8.5, 14.2.1.1.8.6, 14.2.1.1.8.7, 14.2.2.2.2, 14.2.2.3.2, 14.2.3.4.2, 14.2.2.4.2, 14.2.3.3.1.5, 14.2.3.5.2, 14.2.1.1.4.1, 14.2.1.1.4.2, 14.2.1.1.4.3, 14.2.1.1.4.5, 14.2.1.1.4.6, 14.2.1.1.4.7, 14.2.2.2.2.5, 14.2.2.3.2.5, 14.2.2.4.2.5, 14.2.3.3.1, 14.2.3.4.2.5, 14.2.3.5.2.5, 14.3.1.2.1.1, 14.3.1.2.1.1.5, 14.3.1.2.1.2, 14.3.1.2.1.2.5, 14.3.1.2.1.4, 14.3.1.2.1.4.5, 14.3.1.2.1.5, 14.3.1.2.1.5.5, 14.3.1.2.1.6, 14.3.1.2.1.6.5, 14.3.1.3.1.2, 14.3.1.3.1.2.5, 14.3.1.3.2.2, 14.3.1.3.2.2.5, 14.3.1.3.3.3.1, 14.3.1.3.3.3.1.5, 14.3.2.6.1, 14.3.2.6.1.5, 14.3.2.6.2, 14.3.2.6.2.5, 14.3.2.6.3 und 14.3.2.6.3.5. (Eisai GmbH 2025b) 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; AEOSI: Adverse event of special interest (UE von besonderem Interesse); ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; 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); CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; EQ-5D-5L VAS European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); n.b.: nicht berechenbar; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; UE: Unterwünschtes Ereignis											

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt CDR-SB (Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppenmerkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**	**Placebo**	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**Interaktions-p-Wert**
CDR-SB (Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte); ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp						
Nichtträger	36/213 (16,9)	55/231 (23,8)	0,81 [0,569; 1,156] 0,2470	0,68 [0,415; 1,098]	-0,06 [-0,120; 0,007]	0,0173
Heterozygote Träger	51/388 (13,1)	86/409 (21,0)	0,64 [0,470; 0,876] 0,0053	0,55 [0,373; 0,816]	-0,07 [-0,116; -0,016]	
Homozygote Träger	22/113 (19,5)	14/117 (12,0)	1,64 [0,911; 2,936] 0,0997	1,89 [0,890; 4,012]	0,06 [-0,038; 0,155]	

Den Auswertungen lag ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Es wurden nur Subgruppen mit signifikantem p-Wert im Interaktionstest dargestellt.
Quelle: Tabelle 14.2.1.1.4.1.

ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt CDR-SB (Verschlechterung um ≥ 2,7 Punkte) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (p=0,0173). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-25: RR 0,80; 95 %-KI [0,644; 0,989]) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-100). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt CDR-SB (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen-merkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**		
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**	**Interaktions-p-Wert**
CDR-SB (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline); ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp									
Nichtträger	213	3,2 (1,43)	1,093 (0,151)	231	3,3 (1,35)	1,840 (0,147)	-0,747 [-1,150; -0,343] 0,00031	-0,336 [-0,524; -0,149]	0,0184
Heterozygote Träger	388	3,1 (1,29)	1,189 (0,105)	409	3,2 (1,35)	1,692 (0,104)	-0,503 [-0,787; -0,218] 0,00054	-0,240 [-0,380; -0,101]	
Homozygote Träger	113	3,2 (1,33)	1,557 (0,224)	117	3,2 (1,29)	1,281 (0,223)	0,276 [-0,339; 0,891] 0,37758	0,115 [-0,144; 0,374]	
CDR-SB (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline); ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline									
Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoa-gulanzien zu Baseline	576	3,2 (1,34)	1,149 (0,088)	608	3,2 (1,35)	1,731 (0,086)	-0,582 [-0,817; -0,347] <,00001	-0,275 [-0,389, -0,160]	0,0130
Homozygote Träger oder Verwendung von Antiko-agulanzien zu Baseline	138	3,2 (1,33)	1,599 (0,228)	149	3,3 (1,31)	1,466 (0,222)	0,132 [-0,426, 0,690] 0,64134	0,049 [-0,183, 0,281]	

Endpunkt Subgruppen-merkmal	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			Placebo			Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert	Unterschied SMD [95% KI]	Interaktions-p-Wert
Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde. Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus). Es wurden nur Subgruppen mit signifikantem p-Wert im Interaktionstest dargestellt. Quelle: Tabelle 14.2.1.1.2. und 14.2.1.1.2.5 (Eisai GmbH 2025b) ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus									

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt CDR-SB (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (p=0,0184). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-26: LS-MWD -0,451; 95 %-KI [-0,669; -0,233]) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-101). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt CDR-SB (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und der Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline (p=0,0130). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-26: LS-MWD -0,451; 95 %-KI [-0,669; -0,233]) oder nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-101). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADAS-Cog14 (Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppenmerkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**	**Placebo**	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**Interaktions-p-Wert**
ADAS-Cog14 (Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte); Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit						
Ja	32/359 (8,9)	60/397 (15,1)	0,60 [0,403; 0,899] 0,0132	0,55 [0,344; 0,867]	-0,07 [-0,108; -0,023]	0,0224
Nein	24/344 (7,0)	18/341 (5,3)	1,32 [0,740; 2,351] 0,3474	1,36 [0,723; 2,575]	0,03 [-0,011; 0,062]	
ADAS-Cog14 (Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte); Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline						
MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und keine[a]	12/261 (4,6)	12/266 (4,5)	0,98 [0,454; 2,131] 0,9659	1,03 [0,452; 2,337]	0,02 [-0,018; 0,055]	0,0423
MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und AChEI allein	8/156 (5,1)	19/158 (12,0)	0,42 [0,190; 0,935] 0,0336	0,38 [0,159; 0,893]	-0,07 [-0,133; -0,012]	
MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und Memantin	1/40 (2,5)	8/52 (15,4)	0,18 [0,023; 1,371] 0,0974	0,14 [0,017; 1,204]	-0,13 [-0,238; -0,019]	
Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und keine[a]	12/83 (14,5)	6/75 (8,0)	1,75 [0,710; 4,32] 0,2240	2,08 [0,736; 5,902]	0,06 [-0,075; 0,198]	
Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und AChEI allein	16/120 (13,3)	30/145 (20,7)	0,67 [0,382; 1,157] 0,1487	0,62 [0,315; 1,204]	-0,07 [-0,160; 0,019]	

Endpunkt Subgruppenmerkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**	**Placebo**	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**Interaktions-p-Wert**
Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und Memantin	7/43 (16,3)	3/42 (7,1)	2,12 [0,573; 7,851] 0,2600	2,20 [0,523; 9,239]	0,08 [-0,112; 0,263]	

Den Auswertungen lag ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Es wurden nur Subgruppen mit signifikantem p-Wert im Interaktionstest dargestellt.
a: „keine“ bedeutet, dass weder AChEI noch Memantin als Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline eingesetzt wurden.
Quelle: Tabelle 14.2.1.1.4.2.
(Eisai GmbH 2025b)
AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale 14-item version; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADAS-Cog14 (Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit (p=0,0224). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-31: RR 0,77; 95 %-KI [0,559; 1,061]) oder nicht statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADAS-Cog14 (Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der klinischen Subgruppe und des Typs der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (p=0,0423). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-31: RR 0,77; 95 %-KI [0,559; 1,061]) oder nicht statistisch signifikant.

Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-102). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADAS-Cog14 (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen-merkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**		
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**	**Interaktions-p-Wert**
ADAS-Cog14 (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline); Ethnizität									
Hispanisch oder latein-amerikanisch	83	23,6 (6,48)	-1,531 (1,011)	87	23,0 (7,32)	0,533 (0,983)	-2,064 [-4,363; 0,235] 0,07813	-0,225 [-0,526; 0,077]	0,0288
Nicht hispanisch oder latein-amerikanisch	588	24,6 (7,22)	5,028 (0,331)	629	24,6 (7,60)	6,392 (0,323)	-1,365 [-2,236; -0,493] 0,00217	-0,169 [-0,282; -0,057]	

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Es wurden nur Subgruppen mit signifikantem p-Wert im Interaktionstest dargestellt.
Quelle: Tabelle 14.2.2.2.2.

(Eisai GmbH 2025b)

ADAS-Cog14: Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale 14-item version; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus);SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADAS-Cog14 (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Ethnizität (p=0,0288). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-32: LS-MWD -1,442; 95 %-KI [-2,270; -0,613]) und für das Subgruppenmerkmal „nicht hispanisch oder lateinamerikanisch“ statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-103). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADCOMS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen-merkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**		
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**	**Interaktions-p-Wert**
ADCOMS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline); ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp									
Nichtträger	212	0,4 (0,15)	0,154 (0,017)	228	0,4 (0,15)	0,226 (0,017)	-0,072 [-0,118; -0,026] 0,00214	-0,286 [-0,474; -0,098]	0,0072
Heterozygote Träger	384	0,4 (0,14)	0,164 (0,011)	404	0,4 (0,15)	0,219 (0,011)	-0,056 [-0,086; -0,026] 0,00032	-0,252 [-0,392; -0,111]	
Homozygote Träger	112	0,4 (0,15)	0,189 (0,022)	117	0,4 (0,14)	0,180 (0,022)	0,009 [-0,051; 0,070] 0,75896	0,040 [-0,219; 0,299]	
ADCOMS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline); Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline									
Keine	346	0,4 (0,14)	0,136 (0,012)	343	0,4 (0,15)	0,175 (0,012)	-0,039 [-0,071; -0,008] 0,01456	-0,173 [-0,323; -0,023]	0,0107
AChEI	278	0,4 (0,14)	0,187 (0,014)	310	0,4 (0,14)	0,252 (0,014)	-0,065 [-0,103; -0,028] 0,00073	-0,277 [-0,439; -0,114]	
Memantin	42	0,4 (0,15)	0,168 (0,041)	34	0,4 (0,10)	0,221 (0,044)	-0,052 [-0,168; 0,063] 0,36996	-0,200 [-0,653; 0,253]	
AChEI und Memantin	42	0,5 (0,15)	0,314 (0,044)	62	0,5 (0,14)	0,311 (0,039)	0,003 [-0,101; 0,107] 0,95534	0,010 [-0,382; 0,402]	

Endpunkt Subgruppen-merkmal	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			Placebo			Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert	Unterschied SMD [95% KI]	Interaktions-p-Wert
ADCOMS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline); ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline									
Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoa-gulanzien zu Baseline	571	0,4 (0,14)	0,162 (0,010)	601	0,4 (0,15)	0,222 (0,010)	-0,060 [-0,086; -0,033] <,00001	-0,255 [-0,370; -0,140]	0,0125
Homozygote Träger oder Verwendung von Antiko-agulanzien zu Baseline	137	0,4 (0,16)	0,181 (0,023)	148	0,4 (0,14)	0,193 (0,022)	-0,013 [-0,067; 0,041] 0,63712	-0,048 [-0,280; 0,184]	

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Es wurden nur Subgruppen mit signifikantem p-Wert im Interaktionstest dargestellt.
Quelle: Tabelle 14.2.2.3.2. und 14.2.2.3.2.5

(Eisai GmbH 2025b)

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADCOMS: Alzheimer's disease composite score; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g, vs.: versus

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADCOMS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (p=0,0072). Die

Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-38: LS-MWD -0,050; 95 %-KI [-0,074; -0,027]) oder nicht statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADCOMS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (p=0,0107). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-38: LS-MWD -0,050; 95 %-KI [-0,074; -0,027]) oder nicht statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADCOMS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline (p=0,0125). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-38: LS-MWD -0,050; 95 %-KI [-0,074; -0,027]) für das Subgruppenmerkmal „Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline“ statistisch signifikant.

Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-104). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen-merkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**			**Placebo**			**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**		
	N	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**N**	**MW (SD) zu Baseline**	**LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)**	**Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**Unterschied SMD [95% KI]**	**Interaktions-p-Wert**
EQ-5D-5L VAS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline); Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline									
MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und keine[a]	265	82,7 (12,84)	-2,251 (0,824)	269	81,8 (12,82)	-4,267 (0,826)	2,015 [-0,122; 4,153] 0,06454	0,149 [-0,020; 0,319]	0,0484
MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und AChEI allein	155	82,2 (13,74)	-2,183 (1,120)	164	80,8 (14,30)	-3,036 (1,093)	0,852 [-2,139; 3,844] 0,57545	0,061 [-0,159; 0,281]	
MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und Memantin	41	85,3 (11,27)	0,718 (3,591)	53	84,2 (12,37)	-6,367 (3,297)	7,084 [1,849; 12,320] 0,00852	0,301 [-0,109; 0,711]	
Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und keine[a]	85	78,9 (18,08)	0,021 (1,769)	76	78,8 (16,55)	-2,288 (1,782)	2,309 [-1,832; 6,450] 0,27248	0,145 [-0,165; 0,455]	

Endpunkt Subgruppen-merkmal	Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich			Placebo			Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo		
	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	N	MW (SD) zu Baseline	LS-MW Veränderung zum Auswertungs-zeitpunkt (SE)	Unterschied LS-MWD [95% KI] p-Wert	Unterschied SMD [95% KI]	Interaktions-p-Wert
Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und AChEI allein	124	82,8 (13,33)	-2,196 (1,346)	147	80,9 (14,20)	-5,105 (1,245)	2,909 [-0,573; 6,391] 0,10116	0,193 [-0,046; 0,433]	
Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und Memantin	45	80,9 (14,14)	-3,986 (2,921)	45	84,0 (16,89)	-2,055 (2,927)	-1,931 [-7,772; 3,909] 0,51273	-0,098 [-0,512; 0,315]	

Den Auswertungen lag ein Mixed Model with Repeated Measures zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Es wurden nur Subgruppen mit signifikantem p-Wert im Interaktionstest dargestellt.
a: „keine“ bedeutet, dass weder AChEI noch Memantin als Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline eingesetzt wurden.
Quelle: Tabelle 14.2.3.4.2.

(Eisai GmbH 2025b)

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; EQ-5D-5L VAS: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Squares Mittelwert; LS-MWD: Least Squares Mittelwertdifferenz; mg: Milligramm; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standard Error (Standardfehler); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; vs.: versus

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (mittlere Veränderung zu Woche 79 gegenüber Baseline) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der klinischen Subgruppe und des Typs der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (p=0,0484). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-44: LS-MWD 2,017; 95 %-KI [0,651; 3,384]) oder

nicht statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-105). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADCS MCI-ADL (Verschlechterung um ≥ 7,95 Punkte) aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppenmerkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**	**Placebo**	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**Interaktions-p-Wert**
ADCS MCI-ADL (Verschlechterung um ≥7,95 Punkte); Geschlecht						
Weiblich	81/341 (23,8)	102/374 (27,3)	0,88 [0,686; 1,125] 0,3035	0,85 [0,604; 1,202]	-0,02 [-0,082; 0,044]	0,0253
Männlich	60/335 (17,9)	103/333 (30,9)	0,60 [0,453; 0,784] 0,0002	0,48 [0,331; 0,693]	-0,14 [-0,2; -0,075]	

Den Auswertungen lag ein stratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus).
Es wurden nur Subgruppen mit signifikantem p-Wert im Interaktionstest dargestellt.
Quelle: Tabelle 14.2.1.1.4.6.

(Eisai GmbH 2025b)

ADCS MCI-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; mg: Milligramm; N: Anzahl der Patienten im ITT FAS+ (Intention-to-treat Full Analysis Set Plus); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt ADCS MCI-ADL (Verschlechterung um ≥ 7,95 Punkte) ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem Geschlecht (p=0,0253). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-68: RR 0,73; 95 %-KI [0,607; 0,876]) und für das

Subgruppenmerkmal „männlich“ statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-106). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schweres UE aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppenmerkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**	**Placebo**	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI] p-Wert**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**Interaktions-p-Wert**
Schweres UE; ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline						
Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline	58/721 (8,0)	44/724 (6,1)	1,32 [0,907; 1,932]	1,35 [0,901; 2,029]	0,02 [-0,007; 0,046]	0,0330
Homozygote Träger oder Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline	9/177 (5,1)	17/173 (9,8)	0,52 [0,237; 1,129]	0,49 [0,213; 1,135]	-0,05 [-0,102; 0,007]	

Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set).
Es wurden nur Subgruppen mit signifikantem p-Wert im Interaktionstest dargestellt.
Quelle: Tabelle 14.3.1.2.1.4.5.

(Eisai GmbH 2025b)

ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt schweres UE ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und der Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline (p=0,0330). Der Effektschätzer im Subgruppenmerkmal „Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline“ war

gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-86: RR 1,10; 95 %-KI [0,785; 1,533]) und für keine der Subgruppenmerkmale statistisch signifikant. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-107). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches AEOSI aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppenmerkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**	**Placebo**	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**Interaktions-p-Wert**
Jegliche AEOSI						
ARIA-H; Ethnische Gruppe						
Kaukasisch	123/685 (18,0)	53/696 (7,6)	2,36 [1,739; 3,197]	2,66 [1,887; 3,735]	0,10 [0,069; 0,138]	0,0149
Schwarz oder afroamerikanisch	3/22 (13,6)	3/25 (12,0)	1,14 [0,255; 5,063]	1,16 [0,209; 6,428]	0,02 [-0,175; 0,208]	
Asiatisch	22/153 (14,4)	24/150 (16,0)	0,90 [0,527; 1,531]	0,88 [0,470; 1,652]	-0,02 [-0,097; 0,065]	
Andere	7/22 (31,8)	1/14 (7,1)	4,45 [0,612; 32,433]	6,07 [0,657; 56,028]	0,25 [0,010; 0,484]	
ARIA-H; Region						
Nordamerika	95/537 (17,7)	41/535 (7,7)	2,31 [1,633; 3,263]	2,59 [1,757; 3,817]	0,10 [0,061; 0,140]	0,0098
Europa mit Australien	39/215 (18,1)	16/214 (7,5)	2,43 [1,399; 4,206]	2,74 [1,481; 5,079]	0,11 [0,044; 0,169]	
Asien-Pazifik	21/146 (14,4)	24/148 (16,2)	0,89 [0,517; 1,521]	0,87 [0,459; 1,64]	-0,02 [-0,101; 0,064]	

Endpunkt Subgruppenmerkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**	**Placebo**	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**Interaktions-p-Wert**
ARIA-H zerebrale Mikroblutung; Ethnische Gruppe						
Kaukasisch	100/685 (14,6)	42/696 (6,0)	2,42 [1,714; 3,415]	2,66 [1,825; 3,881]	0,09 [0,054; 0,117]	0,0046
Schwarz oder afroamerikanisch	3/22 (13,6)	3/25 (12,0)	1,14 [0,255; 5,063]	1,16 [0,209; 6,428]	0,02 [-0,175; 0,208]	
Asiatisch	16/153 (10,5)	22/150 (14,7)	0,71 [0,390; 1,304]	0,68 [0,342; 1,351]	-0,04 [-0,117; 0,032]	
Andere	7/22 (31,8)	1/14 (7,1)	4,45 [0,612; 32,433]	6,07 [0,657; 56,038]	0,25 [0,010; 0,484]	
ARIA-H zerebrale Mikroblutung; Region						
Nordamerika	78/537 (14,5)	32/535 (6,0)	2,43 [1,638; 3,600]	2,67 [1,737; 4,108]	0,09 [0,049; 0,121]	0,0024
Europa mit Australien	33/215 (15,3)	14/214 (6,5)	2,35 [1,293; 4,257]	2,59 [1,343; 4,995]	0,09 [0,030; 0,147]	
Asien-Pazifik	15/146 (10,3)	22/148 (14,9)	0,69 [0,374; 1,279]	0,66 [0,326; 1,321]	-0,05 [-0,121; 0,03]	
Isolierte ARIA-H; ApoE ε4-Trägerstatus						
Nichtträger	23/278 (8,3)	11/286 (3,8)	2,15 [1,069; 4,329]	2,25 [1,077; 4,717]	0,04 [0,005; 0,084]	0,0410
Träger	57/620 (9,2)	59/611 (9,7)	0,95 [0,673; 1,346]	0,95 [0,646; 1,389]	0,00 [-0,037; 0,028]	
Isolierte ARIA-H; ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp						
Nichtträger	23/278 (8,3)	11/286 (3,8)	2,15 [1,069; 4,329]	2,25 [1,077; 4,717]	0,04 [0,005; 0,084]	0,0410

Endpunkt Subgruppenmerkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**	**Placebo**	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**Interaktions-p-Wert**
Heterozygote Träger	40/479 (8,4)	35/478 (7,3)	1,14 [0,738; 1,763]	1,15 [0,719; 1,85]	0,01 [-0,024; 0,044]	
Homozygote Träger	17/141 (12,1)	24/133 (18,0)	0,67 [0,376; 1,187]	0,62 [0,318; 1,219]	-0,06 [-0,145; 0,025]	
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion; Altersgruppe						
< 65 Jahre	42/175 (24,0)	23/178 (12,9)	1,86 [1,168; 2,953]	2,13 [1,217; 3,721]	0,11 [0,031; 0,191]	0,0099
65 bis < 75 Jahre	112/383 (29,2)	24/391 (6,1)	4,76 [3,137; 7,234]	6,32 [3,958; 10,091]	0,23 [0,180; 0,282]	
≥ 75 Jahre	83/340 (24,4)	19/328 (5,8)	4,21 [2,621; 6,775]	5,25 [3,106; 8,881]	0,19 [0,134; 0,238]	

Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set).
Es wurden nur Subgruppen mit signifikantem p-Wert im Interaktionstest dargestellt.
Quelle: Tabelle 14.3.2.6.1.

(Eisai GmbH 2025b)

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; AEOSI: Adverse event of special interest (UE von besonderem Interesse); ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; ARIA: Amyloid-related imaging abnormalitiy (Amyloidbedingte Anomalie bei der Bildgebung); ARIA-H: Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits (Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung); kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche AEOSI ARIA-H ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der ethnischen Gruppe (p=0,0149). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-87: RR 1,91; 95 %-KI [1,485; 2,460]) oder nicht statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche AEOSI ARIA-H ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Region (p=0,0098). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-87: RR 1,91; 95 %-KI [1,485; 2,460]) oder nicht statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche AEOSI ARIA-H zerebrale Mikroblutung ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der ethnischen Gruppe (p=0,0046). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-87: RR 1,85; 95 %-KI [1,399; 2,449]) oder nicht statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche AEOSI ARIA-H zerebrale Mikroblutung ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Region (p=0,0024). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-87: RR 1,85; 95 %-KI [1,399; 2,449]) oder nicht statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche AEOSI isolierte ARIA-H ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem ApoE ε4-Trägerstatus (p=0,0410). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-87: RR 1,14; 95 %-KI [0,840; 1,552]) oder nicht statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche AEOSI isolierte ARIA-H ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (p=0,0410). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-87: RR 1,14; 95 %-KI [0,840; 1,552]) oder nicht statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche AEOSI Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Altersgruppe (p=0,0099). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-87: RR 3,59; 95 %-KI [2,775; 4,636]) und statistisch signifikant.

Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-108). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE nach SOC aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppenmerkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**	**Placebo**	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**Interaktions-p-Wert**
Jegliches UE nach SOC						
Infektionen und parasitaere Erkrankungen; Klinische Subgruppe und Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline						
MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und keine[a]	113/316 (35,8)	100/308 (32,5)	1,10 [0,885; 1,37]	1,16 [0,831; 1,613]	0,03 [-0,041; 0,107]	0,0099
MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und AChEI allein	71/184 (38,6)	40/186 (21,5)	1,79 [1,291; 2,495]	2,29 [1,450; 3,628]	0,17 [0,079; 0,263]	
MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und Memantin	21/52 (40,4)	20/61 (32,8)	1,23 [0,756; 2,007]	1,39 [0,643; 2,999]	0,08 [-0,102; 0,254]	
Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und keine[a]	45/116 (38,8)	31/112 (27,7)	1,40 [0,962; 2,043]	1,66 [0,948; 2,892]	0,11 [-0,010; 0,233]	
Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und AChEI allein	49/167 (29,3)	66/174 (37,9)	0,77 [0,572; 1,047]	0,68 [0,432; 1,068]	-0,09 [-0,186; 0,014]	
Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit und Memantin	27/63 (42,9)	23/56 (41,1)	1,04 [0,683; 1,594]	1,08 [0,519; 2,232]	0,02 [-0,160; 0,195]	

Endpunkt Subgruppenmerkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**	**Placebo**	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**Interaktions-p-Wert**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen; ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline						
Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline	297/721 (41,2)	189/724 (26,1)	1,58 [1,358; 1,834]	1,98 [1,587; 2,476]	0,15 [0,103; 0,199]	0,0396
Homozygote Träger oder Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline	74/177 (41,8)	65/173 (37,6)	1,11 [0,859; 1,442]	1,19 [0,777; 1,833]	0,04 [-0,060; 0,145]	
Erkrankungen des Nervensystems; Ethnische Gruppe						
Kaukasisch	316/685 (46,1)	220/696 (31,6)	1,46 [1,274; 1,672]	1,85 [1,488; 2,307]	0,15 [0,094; 0,196]	0,0499
Schwarz oder afroamerikanisch	8/22 (36,4)	9/25 (36,0)	1,01 [0,472; 2,161]	1,02 [0,308; 3,347]	0,00 [-0,272; 0,279]	
Asiatisch	50/153 (32,7)	52/150 (34,7)	0,94 [0,687; 1,293]	0,91 [0,568; 1,474]	-0,02 [-0,126; 0,087]	
Andere	14/22 (63,6)	6/14 (42,9)	1,48 [0,750; 2,938]	2,33 [0,593; 9,174]	0,21 [-0,120; 0,536]	
Erkrankungen des Nervensystems; Region						
Nordamerika	234/537 (43,6)	145/535 (27,1)	1,61 [1,358; 1,904]	2,08 [1,608; 2,682]	0,16 [0,108; 0,221]	0,0055
Europa mit Australien	109/215 (50,7)	94/214 (43,9)	1,15 [0,944; 1,411]	1,31 [0,898; 1,919]	0,07 [-0,027; 0,162]	

Endpunkt Subgruppenmerkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**	**Placebo**	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**Interaktions-p-Wert**
Asien-Pazifik	48/146 (32,9)	52/148 (35,1)	0,94 [0,680; 1,287]	0,90 [0,558; 1,465]	-0,02 [-0,131; 0,086]	

Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set).
Es wurden nur Subgruppen mit signifikantem p-Wert im Interaktionstest dargestellt.
Die Übersetzungen der SOCs und PTs auf Basis von MedDRA 25.0 wurden ohne Veränderung übernommen.
a: „keine“ bedeutet, dass weder AChEI noch Memantin als Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline eingesetzt wurden.
Quelle: Tabelle 14.3.1.3.1.2.

(Eisai GmbH 2025b)

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); vs.: versus

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE nach SOC Infektionen und parasitaere Erkrankungen ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der klinischen Subgruppe und des Typs der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (p=0,0099). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-90: RR 1,16; 95 %-KI [1,021; 1,325]) oder nicht statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche UE nach SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und der Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline (p=0,0396). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-90: RR 1,46; 95 %-KI [1,281; 1,662]) und für das Subgruppenmerkmal „Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline“ statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche UE nach SOC Erkrankungen des Nervensystems ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der ethnischen Gruppe (p=0,0499). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-90: RR 1,34; 95 %-KI [1,190; 1,514]) oder nicht statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche UE nach SOC Erkrankungen des Nervensystems ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Region (p=0,0055). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-90: RR 1,34; 95 %-KI [1,190; 1,514]) oder nicht statistisch signifikant.

Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-109). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE nach PT aus der Studie Clarity AD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppenmerkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**	**Placebo**	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**Interaktions-p-Wert**
Jegliches UE nach PT						
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion; Altersgruppe						
< 65 Jahre	42/175 (24,0)	22/178 (12,4)	1,94 [1,212; 3,112]	2,24 [1,272; 3,941]	0,12 [0,037; 0,196]	0,0133
65 bis < 75 Jahre	112/383 (29,2)	23/391 (5,9)	4,97 [3,247; 7,612]	6,61 [4,111; 10,636]	0,23 [0,182; 0,285]	
≥ 75 Jahre	82/340 (24,1)	19/328 (5,8)	4,16 [2,588; 6,698]	5,17 [3,056; 8,744]	0,18 [0,131; 0,235]	
Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung; Ethnische Gruppe						
Kaukasisch	100/685 (14,6)	43/696 (6,2)	2,36 [1,679; 3,325]	2,60 [1,785; 3,775]	0,08 [0,052; 0,116]	0,0055
Schwarz oder afroamerikanisch	3/22 (13,6)	3/25 (12,0)	1,14 [0,255; 5,063]	1,16 [0,209; 6,428]	0,02 [-0,175; 0,208]	
Asiatisch	16/153 (10,5)	22/150 (14,7)	0,71 [0,390; 1,304]	0,68 [0,342; 1,351]	-0,04 [-0,117; 0,032]	
Andere	7/22 (31,8)	1/14 (7,1)	4,45 [0,612; 32,433]	6,07 [0,657; 56,038]	0,25 [0,010; 0,484]	
Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung; Region						
Nordamerika	78/537 (14,5)	32/535 (6,0)	2,43 [1,638; 3,600]	2,67 [1,737; 4,108]	0,09 [0,049; 0,121]	0,0028
Europa (mit Australien)	33/215 (15,3)	15/214 (7,0)	2,19 [1,226; 3,912]	2,41 [1,265; 4,574]	0,08 [0,024; 0,142]	

Endpunkt Subgruppenmerkmal	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich**	**Placebo**	**Lecanemab 10 mg/kg zweiwöchentlich vs. Placebo**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI]**	**OR [95%-KI]**	**RD [95%-KI]**	**Interaktions-p-Wert**
Asien-Pazifik	15/146 (10,3)	22/148 (14,9)	0,69 [0,374; 1,279]	0,66 [0,326; 1,321]	-0,05 [-0,121; 0,030]	
Kopfschmerzen; Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit						
Ja	40/466 (8,6)	41/477 (8,6)	1,00 [0,658; 1,515]	1,00 [0,633; 1,575]	-0,00 [-0,036; 0,036]	0,0401
Nein	60/432 (13,9)	32/420 (7,6)	1,82 [1,213; 2,74]	1,96 [1,244; 3,073]	0,06 [0,021; 0,104]	

Den Auswertungen lag ein unstratifiziertes logistisches Regressionsmodell zugrunde.
Die Auswertungen basierten auf dem SAS (Safety Analysis Set).
Es wurden nur Subgruppen mit signifikantem p-Wert im Interaktionstest dargestellt.
Die Übersetzungen der SOCs und PTs auf Basis von MedDRA 25.0 wurden ohne Veränderung übernommen.
Quelle: Tabelle 14.3.1.3.1.2.

(Eisai GmbH 2025b)

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im SAS (Safety Analysis Set); OR: Odds Ratio; PT: bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE nach PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Altersgruppe (p=0,0133). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-91: RR 3,68; 95 %-KI [2,839; 4,778]) und statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE nach PT Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung

und der ethnischen Gruppe (p=0,0055). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-91: RR 1,82; 95 %-KI [1,381; 2,410]) oder nicht statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE nach PT Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Region (p=0,0028). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren entweder gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-91: RR 1,82; 95 %-KI [1,381; 2,410]) oder nicht statistisch signifikant.

Bei den Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches UE nach PT Kopfschmerzen ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und der Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit (p=0,0401). Die Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppenmerkmalen waren gleichgerichtet zum Gesamteffekt (vgl. Tabelle 4-91: RR 1,37; 95 %-KI [1,027; 1,824]) und für das Subgruppenmerkmal „Nein“ statistisch signifikant.

Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt (Tabelle 4-110). Somit konnte kein relevanter Effektmodifikator identifiziert werden.

In der Gesamtschau ist festzuhalten, dass trotz der beträchtlichen Studiengröße der Studie Clarity AD vergleichsweise wenige Interaktionen für die diversen Subgruppen zu beobachten waren. Es konnten dementsprechend keine relevanten Effektmodifikatoren identifiziert werden. Dies ist insbesondere für die Teilpopulationen a und b (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vs. leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) sowie für die Teilpopulationen hinsichtlich des ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp und der Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline (Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline vs. homozygote Träger oder Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline) erwähnenswert, da auch in den entsprechenden Subgruppenanalysen keine relevanten Interaktionen vorlagen. Dies unterstützt die Auffassung von Eisai, dass aus statistischer Sicht keine Notwendigkeit besteht, die entsprechenden Teilpopulationen getrennt zu bewerten. Demzufolge ist die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD als relevante Studienpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens von Lecanemab heranzuziehen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-111: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienregistereinträge (ja/nein [Zitat])	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Publikationen (ja/nein [Zitat])**
Clarity AD	ja (ClinicalTrialsGOV 2025; EU-Clinical Trials Register 2018)	ja (Eisai Inc. 2023b)	ja (Chen 2025; Cohen 2023; Honig 2024; van Dyck 2023)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-116: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens von Lecanemab gegenüber der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ im AWG der frühen Alzheimer-Krankheit dargelegt.

Lecanemab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind. Die Alzheimer-Krankheit wird heute als Kontinuum verstanden, das von einer präklinischen, asymptomatischen Phase bis hin zur schweren Demenz reicht, und dessen Übergänge fließend sowie patientenindividuell sind. MCI und leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit stellen zusammen das AWG der frühen Alzheimer-Krankheit dar. Lecanemab kann einen bisher nicht gedeckten therapeutischen Bedarf zur kausalen Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit erfüllen, indem es auf die zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse der Amyloid-Akkumulation und nachgeschaltete neurodegenerative Prozesse wirkt, wie insbesondere die Ergebnisse zu Biomarker-assoziierten Endpunkten belegen. Dieser kausale Behandlungsansatz führt klinisch zu einer deutlichen Verlangsamung der Krankheitsprogression, die sich letztlich in einer signifikant geringer ausgeprägten Beeinträchtigung kognitiver und funktioneller Leistungen niederschlägt (van Dyck 2023). Vor Lecanemab gab es keine andere in Europa zugelassene wirksame krankheitsmodifizierende Behandlung der Alzheimer-Krankheit (Alzheimer Europe 2023; Cummings 2024; Fortea 2025; Sheikh 2023; Varadharajan 2023). 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 (G-BA 2025b).

Als ZVT für das zu bewertende Arzneimittel Lecanemab wurden vom G-BA im AWG der frühen Alzheimer-Krankheit für Erwachsene mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit (im Folgenden auch als Teilpopulation a bezeichnet) ein beobachtendes Abwarten und für Erwachsene mit leichter Alzheimer-Demenz (im Folgenden auch als Teilpopulation b bezeichnet) eine symptomatische Behandlung mit den AChEI Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin, welche als symptomatische Begleittherapie in beiden Studienarmen eingesetzt werden konnten, bestimmt (G-BA 2023). Die für die Nutzenbewertung relevante Phase 3 Studie Clarity AD umfasst Daten für beide vom G-BA bestimmten Teilpopulationen. Aufgrund statistisch nicht signifikanter Interaktions-p-Werte für Patienten der Teilpopulation a und der Teilpopulation b gegenüber der Gesamtpopulation ist es aus statistischer Sicht adäquat, die Gesamtpopulation zu bewerten. Des Weiteren entspricht die Aufteilung in diese beiden Teilpopulationen nicht dem Verständnis der Alzheimer-Krankheit als Kontinuum und auch nicht der deutschen Versorgungsrealität, in der sowohl Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oftmals mit AChEI off-label behandelt werden als auch Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit häufig keine AChEI erhalten. Das AWG für Lecanemab hat sich im Laufe des Zulassungsverfahrens bei der EMA geändert. Jedoch ergeben sich daraus keine Konsequenzen für die Bestimmung der ZVT (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1). Lecanemab wird gemäß der Zulassung bei Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie angewendet, die ApoE ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind, wohingegen homozygote ApoE ε4-Träger aus dem AWG ausgeschlossen sind. Auch die Verwendung von Antikoagulanzien ist für die Behandlung mit Lecanemab gemäß der Fachinformation eine Kontraindikation. In der Studie Clarity AD waren Patienten mit

homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus eingeschlossen sowie der Einsatz von Antikoagulanzien erlaubt. In Summe lag der Anteil der Patienten mit homozygotem ApoE ε4-Trägerstatus oder der Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline in der Studie Clarity AD jedoch unter der relevanten und von IQWiG und G-BA akzeptierten Schwelle von 20 % (IQWiG 2023). Darüber hinaus konnte im Rahmen der entsprechenden Subgruppenanalysen hinsichtlich des ApoE ε4-Trägerstatus (Träger vs. Nichtträger) sowie des ApoE ε4-Trägerstatus (Nichtträger vs. heterozygote Träger vs. homozygote Träger) gemäß Genotyp und der Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline keine relevante und endpunktübergreifende Effektmodifikation festgestellt werden. Dementsprechend werden im vorliegenden Nutzendossier die deutlich aussagekräftigeren Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD herangezogen und so ein aus statistischer Sicht unnötiger Powerverlust durch einen Zuschnitt der Studienpopulation vermieden, welcher die Interpretation der Ergebnisse erschweren würde. Der medizinische Zusatznutzen von Lecanemab wird somit auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Clarity AD dargestellt.

Zur Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels Lecanemab wird im vorliegenden AWG der frühen Alzheimer-Krankheit für beide vom G-BA bestimmten Teilpopulationen – Erwachsene mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit und Erwachsene mit leichter Alzheimer-Demenz – das „krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ als beide Teilpopulationen umfassende ZVT sowie die Gesamtpopulation der Studie Clarity AD herangezogen. Das „krankheitsverlaufsbegleitende Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ wurde in der pivotalen Studie Clarity AD adäquat umgesetzt. Es umfasst dabei das beobachtende Abwarten (entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT für Patienten mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit; Teilpopulation a) bis hin zum Einsatz von symptomatischen Therapien als Begleittherapien (entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT für Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz; Teilpopulation b), wenn dies vom Arzt und dem Patienten als angemessen erachtet wird.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene pivotale Zulassungsstudie Clarity AD entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA beschriebenen Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2025c). Bei der Clarity AD handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Phase 3 Studie, in die 1795 Patienten eingeschlossen wurden, in der Lecanemab gegenüber dem Versorgungsstandard plus Placebo bei erwachsenen Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit (MCI und leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) untersucht wurde. Die Vergleichstherapie Versorgungsstandard plus Placebo wurde gemäß der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ operationalisiert und wird nachfolgend durch den Placebo-Arm in der Studie Clarity AD abgebildet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und auf Ebene der patientenrelevanten Endpunkte ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Die Studie Clarity AD ist die erste groß angelegte, konfirmatorische und globale RCT, die eine signifikante und bedeutsame Verlangsamung des Fortschreitens kognitiver und funktioneller Beeinträchtigungen der frühen Alzheimer-Krankheit durch eine krankheitsmodifizierende Anti-Amyloid-Behandlung eindeutig nachweisen konnte (AA 2024; Eisai Co., Ltd. 2023).

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 Aβ-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 im Vergleich zum Kontrollarm statistisch hoch signifikante Unterschiede in kognitiven und funktionellen Endpunkten sowie Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf (van Dyck 2023). 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 (Alzheimer's Research UK 2024; Arshavsky 2014). Mit Lecanemab als First-in-Class Arzneimittel im Sinne einer erstmals nachweislich wirksamen, krankheitsmodifizierenden Therapie wird somit in Europa ein Paradigmenwechsel in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit verwirklicht, auf den seit Jahrzehnten gewartet und hingearbeitet wurde. Die zahlreichen und über multiple Endpunkte hinweg konsistent positiven Ergebnisse zu Lecanemab in der Studie Clarity AD stellen somit einen beispiellosen und grundlegenden Meilenstein in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit dar (AA 2024).

Die Patienten erhielten in der Studie Clarity AD entweder zweiwöchentlich 10 mg/kg Lecanemab entsprechend der Fachinformation (Eisai GmbH 2025a) oder Placebo. Es bestand zudem während des Behandlungszeitraums die Möglichkeit zur Initiierung einer Begleittherapie mit einer symptomatischen Alzheimer-Medikation (AChEI und/oder Memantin) entsprechend der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“, sofern sie medizinisch angezeigt war. Patienten, die bereits zu Baseline Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit erhielten, mussten diese in den vorangegangenen 12 Wochen in stabiler Dosis einnehmen und waren dazu angehalten, die Dosis während des Studienverlaufs stabil zu halten. Zudem durften die Patienten auch nicht-medikamentöse Behandlungen wie z.B. Physio- oder Ergotherapie erhalten, sofern dies medizinisch angezeigt und notwendig war, was dem aktuellen Behandlungsstandard gemäß der deutschen S3-Leitlinie entspricht (DGN 2025). Somit bildet die pivotale Zulassungsstudie Clarity AD den deutschen Versorgungskontext für Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit ab.

Die Behandlungsdauer mit Lecanemab betrug in der doppelt verblindeten RCT-Phase der Studie Clarity AD 18 Monate, was den Empfehlungen der EMA-Guideline zu klinischen Untersuchungen in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit entspricht (EMA 2018).

Die 1:1 Randomisierung der Studie Clarity AD wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung verdeckt über ein IxRS realisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach den Faktoren klinische Subgruppe (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vs. leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit), Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (Ja vs. Nein), ApoE ε4-Trägerstatus (Träger vs. Nichtträger) und Region (Nordamerika vs. Europa [mit Australien] vs. Asien-Pazifik).

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie die Studienpopulation in der Studie Clarity AD sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden zur Ableitung des Zusatznutzens von Lecanemab Endpunkte in den Kategorien Mortalität (UE, das zum Tod führte), Morbidität (globaler CDR-Score, CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCOMS und EQ-5D-5L VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (ADCS MCI-ADL und QOL-AD) und Verträglichkeit dargestellt. Die Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Ergänzend wurden die Ergebnisse zu den im AWG relevanten Biomarker-assoziierten Endpunkten und zur Belastung pflegender Angehöriger, abgebildet durch den Endpunkt ZBI, dargestellt.

Die statistischen Methoden der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte entsprechen den Methoden einer Überlebenszeitanalyse, Responderanalyse oder MMRM-Analyse und wurden mit den entsprechenden Effektschätzern auf Basis der ITT-Population (ITT FAS+ und SAS) dargestellt. Alle a priori und weitere post hoc definierten sowie alle darüber hinaus per VerfO des G-BA zusätzlich erforderlichen Subgruppenanalysen wurden umfassend dargestellt.

Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder gemäß der Anforderungen aus dem G-BA Beratungsgespräch sowie Zulassungsprozess oder der Verfahrensordnung des G-BA berichtet wurden (G-BA 2025c). Die Darstellung der Ergebnisse gab keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene und auf Ebene der patientenrelevanten Endpunkte als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Anhand einer bibliografischen Literaturrecherche (Stand 25.07.2025), einer Recherche in Studienregistern (Stand 25.07.2025) und auf der Internetseite des G-BA (Stand 25.07.2025) wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Ableitung des Zusatznutzens einfloss, und dass keine weiteren Daten aus veröffentlichten Volltexten vorlagen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Neben der pivotalen Studie Clarity AD liegt die RCT 201 (Phase 2) vor, die jedoch für die Ableitung des Zusatznutzens von Lecanemab in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht relevant bewertet und ausgeschlossen wurde. Der Ausschluss ergab sich durch einen Eingriff in das Randomisierungsschema in der Studie 201 durch europäische Regulierungsbehörden aufgrund des VHP und des daraus resultierenden erheblichen Powerverlustes der Studie 201, der die Möglichkeit der Identifikation und Interpretation von relevanten Behandlungseffekten

für die Ableitung des Zusatznutzens stark limitierte. Die Ergebnisse der Studie 201 liefern daher zur Studie Clarity AD keinen relevanten Erkenntnisgewinn. Zur Vollständigkeit befinden sich die Ergebnisse der Population vor dem behördlich angeordneten Eingriff in das Randomisierungsschema und der Gesamtpopulation (Sensitivitätsanalyse) der Studie 201 zur ergänzenden Betrachtung in Anhang 4-G.

Mit der pivotalen Zulassungsstudie Clarity AD liegt für die Ableitung des Zusatznutzens von Lecanemab gegenüber der ZVT eine doppelt verblindete RCT der Phase 3 vor, welche durch die Ein- und Ausschlusskriterien eine Studienpopulation mit einer breiten Altersspanne, im AWG häufigen Komorbiditäten sowie Begleitmedikationen (z.B. Antikoagulanzien) umfasste und somit die Versorgungsrealität valide widerspiegelt. Das oben bereits angeführte sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der patientenrelevanten Endpunkte als niedrig bewertete Verzerrungspotenzial belegt die hohe Studienqualität sowie die Validität der Studie und der erhobenen Endpunkte. Neben der hohen Studienqualität sollte bei der Beurteilung der Aussagekraft der pivotalen Zulassungsstudie Clarity AD berücksichtigt werden, dass Daten von insgesamt 1795 Patienten ausgewertet wurden und keine relevanten Unterschiede in den Subgruppen vorlagen. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass keine relevanten statistisch signifikanten Interaktionen für die klinische Subgruppe (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vs. leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit), für die klinische Subgruppe + Klasse der Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (keine symptomatische Behandlung der Alzheimer-Krankheit vs. mit AChEI allein vs. mit Memantin) sowie für den ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp + Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline (Nichtträger oder heterozygote Träger ohne Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline vs. homozygote Träger oder Verwendung von Antikoagulanzien zu Baseline) beobachtet wurden, weshalb die Betrachtung der Gesamtpopulation sachgerecht ist. Durch die Verfügbarkeit einer groß angelegten RCT mit dem höchsten Evidenzgrad Ib für den Nachweis eines Zusatznutzens sind somit die Kriterien für die Ergebnissicherheit „Beleg“ erfüllt.

Für die Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen von Lecanemab zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter 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, gegenüber der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“ wird basierend auf den im Nutzendossier vorgelegten Daten bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Belegs beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen

Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zusatznutzenableitung für Lecanemab gegenüber der ZVT „krankheitsverlaufs-begleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“

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 (Alzheimer Europe 2023; Cummings 2024; Fortea 2025; Sheikh 2023; Varadharajan 2023). 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 (G-BA 2025b). 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 (Alzheimer Europe 2023). 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 (AA 2024).

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 (Corey-Bloom 2002; DeTure 2019). Das Kontinuum der Alzheimer-Krankheit kann zwar in unterschiedliche klinische Stadien unterteilt werden, deren Übergänge sind jedoch fließend und patientenindividuell (Bleß 2021). Auf den fließenden Übergang von MCI zur leichten Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit wird auch in der zuletzt im Juli 2025 aktualisierten S3-Leitlinie „Demenzen“ der DGN sowie DGPPN hingewiesen (DGN 2025). 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 (DGN 2025). 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 (DGPPN 2023).

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 (DGN 2025). 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 (Kasper 2020). Für Patienten mit leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit sind derzeit nur die AChEI als symptomatische Therapien zugelassen (DGN 2025). 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 Aβ verursachten Schäden und ausgelösten sekundären pathophysiologischen Prozesse, sondern erreichen lediglich eine zeitlich befristete Abschwächung der aus der Alzheimer-Krankheit resultierenden Symptome (Corey-Bloom 2002; Grossberg 2019; Harry 2005). 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 (Patti 2010). Solche kombinierten Therapien werden auch von Experten als eine mögliche zukünftige Vorgehensweise erfolgreicher Behandlungen der Alzheimer-Krankheit gesehen (Gauthier 2019).

Lecanemab erfüllt dementsprechend einen bisher nicht gedeckten therapeutischen Bedarf zur kausalen Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit (siehe Abschnitt 3.2 in Modul 3 A).

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 (BMJV 2025). Dabei wird für jede Nutzenkategorie das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Kriterien der AM-NutzenV hergeleitet. Abschließend erfolgt die Bestimmung der 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 Ib) bewertet. Die Studie Clarity AD umfasst den direkten Vergleich von Lecanemab gegenüber dem Versorgungsstandard plus Placebo (operationalisiert gemäß der ZVT „krankheitsverlaufs-begleitendes 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 (UE, das zum Tod führte), Morbidität (globaler CDR-Score, CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCOMS und EQ-5D-5L VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (ADCS MCI-ADL und 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 für den Endpunkt Mortalität 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 MMRM-Analysen des Endpunkts mittlere Veränderung im Amyloid-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: LS-MWD -59,118; 95 %-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 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 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 ≥ 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 (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 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 QALYs (Tahami Monfared 2022b) mit größtmöglichem Erhalt von Kognition und Funktion. Zudem kommen die durch Lecanemab langsamer fortschreitende Krankheitsprogression infolge der verringerten Aβ-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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 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: 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. 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 ARIA-E (RR 7,52; 95 %-KI [4,427; 12,792]), 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 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 %) (Eisai Inc. 2023b; van Dyck 2023). 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 SOC und 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]), oberflaechliche 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 Kategorie zuzuordnen sind. Die aufgetretenen UE waren im vorliegenden Anwendungsgebiet 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 4-123: Ausmaß des Zusatznutzens von Lecanemab vs. Placebo (operationalisiert gemäß der ZVT „krankheitsverlaufsbegleitendes Vorgehen nach ärztlicher Maßgabe“)

Endpunktkategorie **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 ≥ 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 ≥ 2,7 Punkte im CDR-SB	RR 0,80 [0,644; 0,989]	
Verschlechterung um ≥ 13,5 Punkte in der ADAS-Cog14	RR 0,77 [0,559; 1,061]	
Verschlechterung um ≥ 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 ≥ 7,95 Punkte in der ADCS MCI-ADL	RR 0,73 [0,607; 0,876]	**Beleg / Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich**
Verschlechterung um ≥ 5,85 Punkte in der QOL-AD	RR 0,74 [0,547; 1,007]	
Verträglichkeit		
Gesamtraten		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Jegliches UE	RR 1,08 [1,044; 1,127]	
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]	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens**
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]	
PT Amyloidbedingte Anomalie-Oedem/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 Oberflaechliche 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]	

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ergebnissicherheit / Ausmaß des Zusatznutzens
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 Anomalie-Oedem/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

Gesamtschau

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, bestimmt anhand von Aβ, 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 (Alzheimer's Research UK 2024; Arshavsky 2014). 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 ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-124: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene 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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. AAA-Pharma GmbH (AAA) 2021. *Fachinformation Memantin AAA-Pharma 20mg. Stand Oktober 2021.* Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/, abgerufen am: 01.08.2025.
2. 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.
3. Alzheimer Europe 2023. *Alzheimer Europe call for action on anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease*: *Adopted by the Alzheimer Europe Board on 25 September 2023*. Verfügbar unter: https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/2024-01/2023-09_ae_call_for_action_on_anti-amyloid_treatments.pdf, abgerufen am: 01.08.2025.
4. Alzheimer´s Association (AA) 2024. *Treating Alzheimer's: A New Era Begins with Lecanemab*. Verfügbar unter: https://www.alz.org/media/Documents/joint-letter-alzheimers-scientists-lecanemab.pdf, abgerufen am: 01.08.2025.
5. Alzheimer's Disease Cooperative Study 2024. *ADCS - ACTIVITIES OF DAILY LIVING (ADL) INVENTORY*. Verfügbar unter: https://www.dementiaresearch.org.au/wp-content/uploads/2016/01/ADCS-ADL_Manual.pdf, abgerufen am: 14.08.2025.
6. Alzheimer's Research UK 2024. *Lecanemab (LEQEMBI)*. Verfügbar unter: https://www.alzheimersresearchuk.org/wp-content/uploads/2024/10/LEC0824WEB.pdf, abgerufen am: 14.08.2025.
7. Amadoru S., Doré V., McLean C. A. et al. 2020. *Comparison of amyloid PET measured in Centiloid units with neuropathological findings in Alzheimer's disease.* Alzheimer's research & therapy 12 (1), S. 22.
8. Amft M., Ortner M., Eichenlaub U. et al. 2022. *The cerebrospinal fluid biomarker ratio Aβ42/40 identifies amyloid positron emission tomography positivity better than Aβ42 alone in a heterogeneous memory clinic cohort.* Alzheimer's research & therapy 14 (1), S. 60.
9. Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roqué I Figuls M. et al. 2015. *Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI).* The Cochrane database of systematic reviews 2015 (3), S. CD010783.
10. Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roqué-Figuls M. et al. 2021. *Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI).* The Cochrane database of systematic reviews 7 (7), S. CD010783.

11. Arshavsky Y. I. 2014. *Alzheimer disease and cellular mechanisms of memory storage.* Journal of neuropathology and experimental neurology 73 (3), S. 192–205.

12. Ascher-Svanum H., Chen Y.-F., Hake A. et al. 2015. *Cognitive and Functional Decline in Patients With Mild Alzheimer Dementia With or Without Comorbid Diabetes.* Clinical therapeutics 37 (6), S. 1195–1205.

13. Ashton N. J., Benedet A. L., Pascoal T. A. et al. 2022. *Cerebrospinal fluid p-tau231 as an early indicator of emerging pathology in Alzheimer's disease.* eBioMedicine 76, S. 103836.

14. Assunção S. S., Sperling R. A., Ritchie C. et al. 2022. *Meaningful benefits: a framework to assess disease-modifying therapies in preclinical and early Alzheimer's disease.* Alzheimer's research & therapy 14 (1), S. 54.

15. Bachner Y. G. und O'Rourke N. 2007. *Reliability generalization of responses by care providers to the Zarit Burden Interview.* Aging & Mental Health 11 (6), S. 678–685.

16. Bartels C., Kögel A., Schweda M. et al. 2020. *Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline in Routine Clinical Care in Germany.* Journal of Alzheimer's disease : JAD 78 (3), S. 1137–1148.

17. Barthel H. und Sabri O. 2017. *Clinical Use and Utility of Amyloid Imaging.* Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 58 (11), S. 1711–1717.

18. Benson G. S., Bartels C., Stamatis F. et al. 2025. *The Use and Understanding of Mild Cognitive Impairment in Routine Specialist Care: A Survey Among German Memory Clinics.* Geriatrics (Basel, Switzerland) 10 (1), S. n.a.

19. Berg L., Miller J. P., Storandt M. et al. 1988. *Mild senile dementia of the Alzheimer type: 2. Longitudinal assessment.* Annals of neurology 23 (5), S. 477–484.

20. Blennow K. und Zetterberg H. 2018. *Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future.* Journal of internal medicine 284 (6), S. 643–663.

21. Bleß H.-H., Stein D. B. und privates Institut für angewandte Versorgungsforschung (inav) (Hrsg.) 2021. *Weißbuch Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit.* Springer Medizin, München.

22. Bohlken J. und Kostev K. 2018. *Diagnose- und Verordnungsverhalten von Haus- und Fachärzten bei Patienten mit Demenz 2005 und 2015 in Deutschland.* Psychiatr Prax 45 (03), S. 154–159.

23. Brugnolo A., Nobili F., Barbieri M. P. et al. 2009. *The factorial structure of the mini mental state examination (MMSE) in Alzheimer's disease.* Archives of Gerontology and Geriatrics 49 (1), S. 180–185.

24. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2025. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-*

Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html, abgerufen am: 01.08.2025.

25. Cedarbaum J. M., Jaros M., Hernandez C. et al. 2013. *Rationale for use of the Clinical Dementia Rating Sum of Boxes as a primary outcome measure for Alzheimer's disease clinical trials.* Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association 9 (1 Suppl), S. S45-55.

26. Chaves M. L. F., Camozzato A. L., Godinho C. et al. 2007. *Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients.* Alzheimer disease and associated disorders 21 (3), S. 210–217.

27. Chen C., Katayama S., Lee J.-H. et al. 2025. *Clarity AD: Asian regional analysis of a phase III trial of lecanemab in early Alzheimer's disease.* The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 12 (5), S. 100160.

28. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, 18-Month Study With an Open-Label Extension Phase to Confirm Safety and Efficacy of BAN2401 in Subjects With Early Alzheimer's Disease*. BAN2401-G000-301. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03887455, abgerufen am: 25.07.2025.

29. Cohen S., van Dyck C. H., Gee M. et al. 2023. *Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease.* The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 10 (4), S. 771–777.

30. Coley N., Andrieu S., Jaros M. et al. 2011. *Suitability of the Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes as a single primary endpoint for Alzheimer's disease trials.* Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association 7 (6), S. 602-610.e2.

31. Constantinides V. C., Paraskevas G. P., Boufidou F. et al. 2023. *CSF Aβ42 and Aβ42/Aβ40 Ratio in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementias.* Diagnostics (Basel, Switzerland) 13 (4), S. 783.

32. Corey-Bloom J. 2002. *The ABC of Alzheimer's disease: cognitive changes and their management in Alzheimer's disease and related dementias.* International psychogeriatrics 14 (Suppl 1), S. 51–75.

33. Cummings J., Osse A. M. L., Cammann D. et al. 2024. *Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease.* BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy 38 (1), S. 5–22.

34. Deeks J. J., Higgins J. P. T., Altman D. G. et al. 2024. *Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses*. Verfügbar unter: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10, abgerufen am: 14.08.2025.

35. DeTure M. A. und Dickson D. W. 2019. *The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease.* Molecular neurodegeneration 14 (1), S. 32.

36. 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/038-013l_S3_Demenzen_2025-07.pdf, abgerufen am: 04.08.2025.

37. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2023. *Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6* 2022-B-315. Data on file.

38. Eisai Co., Ltd. und Biogen Inc. 2023. *FDA Grants Traditional Approval for LEQEMBI® (lecanemab-irmb) for the Treatment of Alzheimer's Disease*. Data on file.

39. Eisai GmbH 2025a. *Fachinformation LEQEMBI® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Juni 2025*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.08.2025.

40. Eisai GmbH 2025b. *Zusatzanalysen Lecanemab*. Data on file.

41. Eisai Inc. 2022. *Statistical Analysis Plan BAN2401-G000-301*. Data on file.

42. Eisai Inc. 2023a. *Studienbericht der China-Kohorte der Studie BAN2401-G000-301*. Data on file.

43. Eisai Inc. 2023b. *Studienbericht der Studie BAN2401-G000-301*. Data on file.

44. Eisai Inc. 2025. *Clinical Study Protocol BAN2401-G00-301*. Data on file.

45. EU-Clinical Trials Register 2018. *A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, 18-Month Study With an Open-Label Extension Phase to Confirm Safety and Efficacy of BAN2401 in Subjects With Early Alzheimer's Disease*. BAN2401-G000-301. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004739-58, abgerufen am: 25.07.2025.

46. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf, abgerufen am: 01.08.2025.

47. EuroQol Group 1990. *EuroQol*-a new facility for the measurement of health-related quality of life.* Health policy (Amsterdam, Netherlands) 16 (3), S. 199–208.

48. EuroQol Research Foundation 2025. *EQ-5D-5L*. Verfügbar unter: https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/, abgerufen am: 14.08.2025.

49. Fillenbaum G. G., Peterson B. und Morris J. C. 1996. *Estimating the validity of the clinical Dementia Rating Scale: the CERAD experience. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease.* Aging (Milan, Italy) 8 (6), S. 379–385.

50. Folstein M. F., Folstein S. E. und McHugh P. R. 1975. *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.* Journal of psychiatric research 12 (3), S. 189–198.

51. Fortea J., Boban M., Engelborghs S. et al. 2025. *Regulatory asymmetry in Alzheimer's disease care.* Lancet (London, England) 405 (10492), S. 1812–1813.

52. Fortea J., Pegueroles J., Alcolea D. et al. 2024. *APOE4 homozygozity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease.* Nature medicine 30 (5), S. 1284–1291.

53. Galasko D., Bennett D., Sano M. et al. 1997. *An Inventory to Assess Activities of Daily Living for Clinical Trials in Alzheimer's Disease.* Alzheimer disease and associated disorders 11 (Suppl2), S. 33–39.

54. Galasko D., Bennett D. A., Sano M. et al. 2006. *ADCS Prevention Instrument Project: assessment of instrumental activities of daily living for community-dwelling elderly individuals in dementia prevention clinical trials.* Alzheimer disease and associated disorders 20 (4 Suppl 3), S. S152-69.

55. Gauthier S., Alam J., Fillit H. et al. 2019. *Combination Therapy for Alzheimer's Disease: Perspectives of the EU/US CTAD Task Force.* The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 6 (3), S. 164–168.

56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel*: *Vom 16. Dezember 2021*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8140/2021-12-16_VerfO_Aenderung-Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5_ZD.pdf, abgerufen am: 01.08.2025.

57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-315. Lecanemab zur Behandlung der leichten kognitiven Störung (MCI) bei Alzheimer-Krankheit oder leichter Alzheimer-Demenz*. Data on file.

58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025a. *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung*: *Fragen pharmazeutischer Unternehmen - Dossiererstellung - Datenbanken zur Suche in Studienregistern*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern, abgerufen am: 14.08.2025.

59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Antidementiva (Lecanemab)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11631/2025-06-24_AM-RL-III_SNV_Antidementiva-Lecanemab_TrG.pdf, abgerufen am: 28.07.2025.

60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025c. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024 veröffentlicht im*

Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 in Kraft getreten am 29. Mai 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf, abgerufen am: 13.08.2025.

61. 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.

62. Grossberg G. T., Tong G., Burke A. D. et al. 2019. *Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease.* Journal of Alzheimer's disease : JAD 67 (4), S. 1157–1171.

63. Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Tung Y. C. et al. 1986. *Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 83 (13), S. 4913–4917.

64. Grundman M., Petersen R. C., Ferris S. H. et al. 2004. *Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials.* Archives of neurology 61 (1), S. 59–66.

65. Hager K., Henneges C., Schneider E. et al. 2018. *Alzheimer-Demenz: Verlauf und Belastung der Pflegepersonen : 18-Monats-Daten der deutschen Teilnehmer der GERAS-Studie.* Der Nervenarzt 89 (4), S. 431–442.

66. 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.

67. Harry R. D. J. und Zakzanis K. K. 2005. *A comparison of donepezil and galantamine in the treatment of cognitive symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis.* Human psychopharmacology 20 (3), S. 183–187.

68. Hébert R., Bravo G. und Préville M. 2000. *Reliability, Validity and Reference Values of the Zarit Burden Interview for Assessing Informal Caregivers of Community-Dwelling Older Persons with Dementia.* Canadian Journal on Aging / La Revue canadienne du vieillissement 19 (4), S. 494–507.

69. Honig L. S., Sabbagh M. N., van Dyck C. H. et al. 2024. *Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease.* Alzheimer's research & therapy 16 (1), S. 105.

70. Honig L. S., Vellas B., Woodward M. et al. 2018. *Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease.* The New England journal of medicine 378 (4), S. 321–330.

71. Hughes C. P., Berg L., Danziger W. L. et al. 1982. *A new clinical scale for the staging of dementia.* British Journal of Psychiatry 140, S. 566–572.

72. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007. *Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz*: *Abschlussbericht Auftrag A05-19A. Version 1.0. Stand: 07.02.2007*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a05-19a_abschlussbericht_cholinesterasehemmer_bei_alzheimer_demenz.pdf, abgerufen am: 01.08.2025.

73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, abgerufen am: 13.08.2025.

74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. *Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga23-03_evaluation-regelhafter-suchen-im-ictrp-search-portal_arbeitspapier_v1-0.pdf, abgerufen am: 14.08.2025.

75. Jack C. R., Andrews J. S., Beach T. G. et al. 2024. *Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup.* Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association 20 (8), S. 5143–5169.

76. Jack C. R., Bennett D. A., Blennow K. et al. 2018. *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.* Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association 14 (4), S. 535–562.

77. 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.

78. Kasper S., Bancher C., Eckert A. et al. 2020. *Management of mild cognitive impairment (MCI): The need for national and international guidelines.* The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry 21 (8), S. 579–594.

79. Klunk W. E., Koeppe R. A., Price J. C. et al. 2015. *The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET.* Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association 11 (1), S. 1-15.e1-4.

80. Kueper J. K., Speechley M. und Montero-Odasso M. 2018. *The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review.* Journal of Alzheimer's disease : JAD 63 (2), S. 423–444.

81. Kurlowicz L. und Wallace M. 1999. *The Mini-Mental State Examination (MMSE).* Journal of Gerontological Nursing 25 (5), S. 8–9.

82. Li M., Ng T. P., Kua E. H. et al. 2006. *Brief Informant Screening Test for Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease.* Dementia and geriatric cognitive disorders 21 (5-6), S. 392–402.

83. Logsdon R. G., Gibbons L. E., McCurry S. M. et al. 1999. *Quality of life in Alzheimer's disease: patient and caregiver reports.* Journal of Mental health and Aging 5 (1), S. 21–32.

84. Logsdon R. G., Gibbons L. E., McCurry S. M. et al. 2002. *Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment.* Psychosomatic medicine 64 (3), S. 510–519.

85. Ludwig W.-D., Mühlbauer B. und Seifert R. 2021. *Arzneiverordnungs-Report 2021.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

86. Ludwig W.-D., Mühlbauer B. und Seifert R. 2023. *Arzneiverordnungs-Report 2022.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

87. Ludwig W.-D., Mühlbauer B. und Seifert R. 2024. *Arzneiverordnungs-Report 2023.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

88. Ludwig W.-D., Mühlbauer B. und Seifert R. 2025. *Arzneiverordnungs-Report 2024.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

89. Mank A., Rijnhart J. J. M., van Maurik I. S. et al. 2022. *A longitudinal study on quality of life along the spectrum of Alzheimer's disease.* Alzheimer's research & therapy 14 (1), S. 132.

90. 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.

91. Mavioglu H., Gedizlioglu M., Akyel S. et al. 2006. *The validity and reliability of the Turkish version of Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog) in patients with mild and moderate Alzheimer's disease and normal subjects.* International journal of geriatric psychiatry 21 (3), S. 259–265.

92. McDougall F., Edgar C., Mertes M. et al. 2021. *Psychometric Properties of the Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes and Other Cognitive and Functional Outcomes in a Prodromal Alzheimer's Disease Population.* The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 8 (2), S. 151–160.

93. 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.

94. McShane R., Westby M. J., Roberts E. et al. 2019. *Memantine for dementia.* Cochrane Database of Systematic Reviews k.A. (3), S. 1465–1858.

95. Michalowsky B., Hoffmann W. und Xie F. 2021. *Psychometric Properties of EQ-5D-3L and EQ-5D-5L in Cognitively Impaired Patients Living with Dementia.* Journal of Alzheimer's disease : JAD 83 (1), S. 77–87.

96. Moher D., Hopewell S., Schulz K. F. et al. 2012. *CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* International Journal of Surgery 10 (1), S. 28–55.

97. Mohs R. C., Knopman D., Petersen R. C. et al. 1997. *Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. The Alzheimer's Disease Cooperative Study.* Alzheimer disease and associated disorders 11 Suppl 2 (k.A.), S. S13-21.

98. Morris J. C. 1993. *The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules.* Neurology 43 (11), S. 2412–2414.

99. Naglie G., Tomlinson G., Tansey C. et al. 2006. *Utility-based Quality of Life measures in Alzheimer's disease.* Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 15 (4), S. 631–643.

100. Nakamura A., Kaneko N., Villemagne V. L. et al. 2018. *High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease.* Nature 554 (7691), S. 249–254.

101. National Institute on Aging 2022. *What Are the Signs of Alzheimer's Disease?* Verfügbar unter: https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-symptoms-and-diagnosis/what-are-signs-alzheimers-disease#:~:text=For%20most%20people%20with%20Alzheimer's,30s%2C%20although%20this%20is%20rare., abgerufen am: 14.08.2025.

102. Nyunt M. S. Z., Chong M. S., Lim W. S. et al. 2013. *Reliability and Validity of the Clinical Dementia Rating for Community-Living Elderly Subjects without an Informant.* Dementia and geriatric cognitive disorders extra 3 (1), S. 407–416.

103. O'Bryant S. E., Waring S. C., Cullum C. M. et al. 2008. *Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study.* Archives of neurology 65 (8), S. 1091–1095.

104. Patti F., Leone C. und D'Amico E. 2010. *Treatment options of cognitive impairment in multiple sclerosis.* Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology 31 (Suppl 2), S. 265-269.

105. Pedrosa H., Sa A. de, Guerreiro M. et al. 2010. *Functional evaluation distinguishes MCI patients from healthy elderly people--the ADCS/MCI/ADL scale.* The journal of nutrition, health & aging 14 (8), S. 703–709.

106. Perneczky R., Pohl C., Sorg C. et al. 2006a. *Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues.* Age and Ageing 35 (3), S. 240–245.

107. Perneczky R., Pohl C., Sorg C. et al. 2006b. *Impairment of activities of daily living requiring memory or complex reasoning as part of the MCI syndrome.* International journal of geriatric psychiatry 21 (2), S. 158–162.

108. Pickard A. S., Ray S., Ganguli A. et al. 2012. *Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer.* Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 15 (2), S. 305–311.

109. Potashman M., Pang M., Tahir M. et al. 2023. *Psychometric properties of the Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living for Mild Cognitive*

Impairment (ADCS-MCI-ADL) scale: a post hoc analysis of the ADCS ADC-008 trial. BMC Geriatrics 23 (1), S. 124.

110. Rosen W. G., Mohs R. C. und Davis K. L. 1984. *A new rating scale for Alzheimer's disease.* The American journal of psychiatry 141 (11), S. 1356–1364.

111. 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.

112. Salvadó G., Molinuevo J. L., Brugulat-Serrat A. et al. 2019. *Centiloid cut-off values for optimal agreement between PET and CSF core AD biomarkers.* Alzheimer's research & therapy 11 (1), S. 27.

113. Schindler S. E., Bollinger J. G., Ovod V. et al. 2019. *High-precision plasma β-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis.* Neurology 93 (17), S. e1647-e1659.

114. Schneider L. S., Dagerman K. S., Higgins J. P. T. et al. 2011. *Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease.* Archives of neurology 68 (8), S. 991–998.

115. Schulz K. F., Altman D. G. und Moher D. 2010. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* BMC Medicine 8, S. 18.

116. Seng B. K., Luo N., Ng W. Y. et al. 2010. *Validity and reliability of the Zarit Burden Interview in assessing caregiving burden.* Annals of the Academy of Medicine, Singapore 39 (10), S. 758–763.

117. Sheikh M., Khan S. J., Butt H. A. T. et al. 2023. *From Symptomatic Treatment to Disease Modification: A Turning Point in Alzheimer's Disease Management.* Cureus 15 (10), S. e47251.

118. 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.

119. Stypa V., Haussermann P., Fleiner T. et al. 2020. *Validity and Reliability of the German Quality of Life-Alzheimer's Disease (QoL-AD) Self-Report Scale.* Journal of Alzheimer's disease : JAD 77 (2), S. 581–590.

120. Tahami Monfared A. A., Lenderking W. R., Savva Y. et al. 2022a. *Assessing the Clinical Meaningfulness of the Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS) Tool.* Neurology and therapy 11 (3), S. 1085–1100.

121. Tahami Monfared A. A., Stull K. und Zhang Q. 2019. *Staging early Alzheimer's disease using the Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS)*: *Poster presented at the 12th Clinical Trials in Alzheimer's Disease (CTAD) Meeting*. Verfügbar unter:

https://www.rtihs.org/publications/staging-early-alzheimers-disease-using-alzheimers-disease-composite-score-adcoms, abgerufen am: 01.08.2025.

122. Tahami Monfared A. A., Tafazzoli A., Ye W. et al. 2022b. *Long-Term Health Outcomes of Lecanemab in Patients with Early Alzheimer's Disease Using Simulation Modeling.* Neurology and therapy 11 (2), S. 863–880.

123. Thorgrimsen L., Selwood A., Spector A. et al. 2003. *Whose quality of life is it anyway? The validity and reliability of the Quality of Life-Alzheimer's Disease (QoL-AD) scale.* Alzheimer disease and associated disorders 17 (4), S. 201–208.

124. Torisson G., Stavenow L., Minthon L. et al. 2016. *Reliability, validity and clinical correlates of the Quality of Life in Alzheimer's disease (QoL-AD) scale in medical inpatients.* Health and Quality of Life Outcomes 14, S. 90.

125. 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.

126. 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.

127. Varadharajan A., Davis A. D., Ghosh A. et al. 2023. *Guidelines for pharmacotherapy in Alzheimer's disease - A primer on FDA-approved drugs.* Journal of neurosciences in rural practice 14 (4), S. 566–573.

128. Wang J., Logovinsky V., Hendrix S. B. et al. 2016. *ADCOMS: a composite clinical outcome for prodromal Alzheimer's disease trials.* Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 87 (9), S. 993–999.

129. Washington University in St. Louis und Knight Alzheimer Disease Research Center 2001. *CDR® Scoring Table*. Verfügbar unter: https://knightadrc.wustl.edu/professionals-clinicians/cdr-dementia-staging-instrument/cdr-scoring-table/, abgerufen am: 14.08.2025.

130. Wessels A. M., Siemers E. R., Yu P. et al. 2015. *A Combined Measure of Cognition and Function for Clinical Trials: The Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS).* The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease 2 (4), S. 227–241.

131. Wong S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*.* Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.

132. Xu C., Zhao L. und Dong C. 2022. *A Review of Application of Aβ42/40 Ratio in Diagnosis and Prognosis of Alzheimer's Disease.* Journal of Alzheimer's disease : JAD 90 (2), S. 495–512.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-125 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.07.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 July 24	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	exp Alzheimer disease/ or exp Dementia/	515449
2	(alzheimer* or demen*).af.	559452
3	(mild or prodromal) adj3 (alzheimer* disease or alzheimer* dementia or AD).af.	17616
4	demen* due to adj3 (alzheimer* or alzheimer* disease or AD).af.	1108
5	(early alzheimer* disease or early alzheimer* or early dementia or EAD).af.	7580
6	(early stage of alzheimer*).af.	1157
7	(morbus alzheimer).af.	173
8	(mild cognitive impairment or MCI).af.	79540
9	(mild cognitive impairment due to alzheimer* or mild cognitive impairment due to AD).af.	565
10	MCI due to AD.af.	603
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	663143
Intervention		
12	lecanemab*.af.	1253
13	exp lecanemab/	1171
14	leqembi.af.	78
15	(BAN2401 or BAN 2401).af.	198
16	(anti-amyloid beta protofibril antibody).af.	1
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	1288
Studiendesign		
18	random*.tw.	2464584
19	double-blind*.tw.	323661
20	placebo.mp.	634488
21	18 or 19 or 20	2770303
Finale Verknüpfung		
22	11 and 17 and 21	259

Limitierungen		
23	limit 22 to (english or german)	258

Tabelle 4-126 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname		Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		25.07.2025
Zeitsegment		1946 to July 24, 2025
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	exp Alzheimer disease/ or exp Dementia/	229610
2	(alzheimer* or demen*).af.	374541
3	(mild or prodromal) adj3 (alzheimer* disease or alzheimer* dementia or AD).af.	10683
4	demen* due to adj3 (alzheimer* or alzheimer* disease or AD).af.	645
5	(early alzheimer* disease or early alzheimer* or early dementia or EAD).af.	4969
6	(early stage of alzheimer*).af.	821
7	(morbus alzheimer).af.	60
8	(mild cognitive impairment or MCI).af.	40700
9	(mild cognitive impairment due to alzheimer* or mild cognitive impairment due to AD).af.	341
10	MCI due to AD.af.	276
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	411473
Intervention		
12	lecanemab*.af.	551
13	leqembi.af.	35
14	(BAN2401 or BAN 2401).af.	38
15	(anti-amyloid beta protofibril antibody).af.	0
16	12 or 13 or 14 or 15	571
Studiendesign		
17	random*.tw.	1651300
18	double-blind*.tw.	183959
19	placebo.mp.	269136
20	17 or 18 or 19	1758621

Finale Verknüpfung		
21	11 and 16 and 20	86
Limitierungen		
22	limit 21 to (english or german)	85

Tabelle 4-127 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.07.2025	
Zeitsegment	June 2025	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
Population		
1	exp Alzheimer disease/ or exp Dementia/	9846
2	(alzheimer* or demen*).af.	28308
3	(mild or prodromal) adj3 (alzheimer* disease or alzheimer* dementia or AD).af.	3726
4	demen* due to adj3 (alzheimer* or alzheimer* disease or AD).af.	191
5	(early alzheimer* disease or early alzheimer* or early dementia or EAD).af.	769
6	(early stage of alzheimer*).af.	107
7	(morbus alzheimer).af.	4
8	(mild cognitive impairment or MCI).af.	6674
9	(mild cognitive impairment due to alzheimer* or mild cognitive impairment due to AD).af.	157
10	MCI due to AD.af.	127
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	31666
Intervention		
12	lecanemab*.af.	74
13	leqembi.af.	3
14	(BAN2401 or BAN 2401).af.	35
15	(anti-amyloid beta protofibril antibody).af.	1
16	12 or 13 or 14 or 15	94
Finale Verknüpfung		
17	11 and 16	91
Limitierungen		
18	limit 17 to (english or german)	90

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-128 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25.07.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"Lecanemab" OR "Lecanemab-irmb" OR "Leqembi" OR "BAN2401" OR "BAN 2401"
Treffer	26

Tabelle 4-129 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU - Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25.07.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"Lecanemab" OR "Lecanemab-irmb" OR "Leqembi" OR "BAN2401" OR "BAN 2401"
Treffer	4

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Ausschlussgrund aus der bibliografischen Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lecanemab:

1. Dhadda S., Kanekiyo M., Li D. et al. 2022. *Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer's disease.* Alzheimer's research & therapy 14 (1), S. 182.
   Ausschlussgrund: A1 - Population (Ausschluss der ApoE ε4-Träger im relevanten Interventionsarm durch behördlich angeordneten Eingriff in das Randomisierungsschema).
2. Honig L. S., Barakos J., Dhadda S. et al. 2023. *ARIA in patients treated with lecanemab (BAN2401) in a phase 2 study in early Alzheimer's disease.* Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.) 9 (1), S. e12377.
   Ausschlussgrund: A1 - Population (Ausschluss der ApoE ε4-Träger im relevanten Interventionsarm durch behördlich angeordneten Eingriff in das Randomisierungsschema).
3. Berry D. A.; Dhadda S.; Kanekiyo M. et al. 2023. *Lecanemab for Patients With Early Alzheimer Disease: Bayesian Analysis of a Phase 2b Dose-Finding Randomized Clinical Trial.* JAMA network open 6 (4), S. e237230.
   Ausschlussgrund: A1 - Population (Ausschluss der ApoE ε4-Träger im relevanten Interventionsarm durch behördlich angeordneten Eingriff in das Randomisierungsschema).
4. 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.
   Ausschlussgrund: A1 - Population (Ausschluss der ApoE ε4-Träger im relevanten Interventionsarm durch behördlich angeordneten Eingriff in das Randomisierungsschema).
5. Satlin A., Wang J., Logovinsky V. et al. 2016. *Design of a Bayesian adaptive phase 2 proof-of-concept trial for BAN2401, a putative disease-modifying monoclonal antibody*

for the treatment of Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.) 2 (1), S. 1–12.
Ausschlussgrund: A1 - Population (Ausschluss der ApoE ε4-Träger im relevanten Interventionsarm durch behördlich angeordneten Eingriff in das Randomisierungsschema).

6. 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-Aβ protofibril antibody.* Alzheimer's research & therapy 13 (1), S. 80.
Ausschlussgrund: A1 - Population (Ausschluss der ApoE ε4-Träger im relevanten Interventionsarm durch behördlich angeordneten Eingriff in das Randomisierungsschema).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lecanemab:

1. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Pharmacodynamic Response of Repeated Intravenous Infusions of BAN2401 in Subjects With Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease and Mild Alzheimer's Disease.* Studiennummer des Sponsors: *BAN2401-J081-104.* Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02094729, abgerufen am: 25.07.2025.
   Ausschlussgrund: A6 - Studiendauer.
2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Combined Single Ascending Dose and Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacodynamic Response, and Pharmacokinetics of Intravenous Infusions of BAN2401 in Subjects With Mild to Moderate Alzheimer's Disease.* Studiennummer des Sponsors: *BAN2401-A001-101*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01230853, abgerufen am: 25.07.2025.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
3. ClinicalTrialsGOV 2022. *An Open-label, Parallel-group, Randomized Study to Evaluate the Absolute Bioavailability of Single Dose Subcutaneous Administration of Lecanemab in Healthy Subjects.* Studiennummer des Sponsors: *BAN2401-A001-004.* Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05045716, abgerufen am: 25.07.2025.
   Ausschlussgrund: A1 - Population.
4. ClinicalTrialsGOV 2023. *An Open-Label, Parallel-Group, Randomized Study to Demonstrate the Bioequivalence of the Subcutaneous Formulation of Lecanemab Supplied in Vials and a Single-Use Auto-Injector.* Studiennummer des Sponsors: *BAN2401-A001-005*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05533801, abgerufen am: 25.07.2025.
   Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
5. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Study That Uses an Organized System to Prospectively Collect Uniform Data from a Defined Population*. Studiennummer des Sponsors*: 2024-1113 / 82371190*. Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06741553, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

6. ClinicalTrialsGOV 2024. *Proof of Concept of the Effect of LEQEMBI on Cerebral and Retinal Amyloid in Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease.* Studiennummer des Sponsors: *2023.128-1*. NeuroVision Imaging (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06400368, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
7. ClinicalTrialsGOV 2025. *A 12-month Single-arm Real-world Study to Determine the Safety and Efficacy of Lecanemab in Patients With Early Alzheimer's Disease.* Studiennummer des Sponsors: *2025025.* Ruijin Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07034222, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
8. ClinicalTrialsGOV 2025. *A 6-Year Postmarketing Safety and Clinical Outcome Study of Lecanemab in the Treatment of Alzheimer's Disease Using Real-World Data From South Korean Patients Enrolled Into the South Korean JOint RegistrY for ALZheimer's Treatment and Diagnostics (JOY-ALZ) Registry*. Studiennummer des Sponsors: *BAN2401-M082-503*. Eisai Korea Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06810960, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
9. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multicenter, Postmarketing Observational Study to Evaluate Safety Regarding Amyloid-Related Imaging Abnormalities and Their Management in Patients With Early Alzheimer's Disease and Treated With Lecanemab.* Studiennummer des Sponsors: *BAN2401-J081-401*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06322667, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
10. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 2, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Biomarker Efficacy of E2814 With Concurrent Lecanemab Treatment in Subjects With Early Alzheimer's Disease.* Studiennummer des Sponsors: *E2814-G000-202.* Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06602258, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
11. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase II/III Multicenter Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Platform Trial of Potential Disease Modifying Therapies Utilizing Biomarker, Cognitive, and Clinical Endpoints in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease.* Studiennummer des Sponsors: *DIAN-TU-001 (E2814)*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05269394, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
12. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase II/III Multicenter Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Platform Trial of Potential Disease Modifying Therapies Utilizing Biomarker, Cognitive, and Clinical Endpoints in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease.* Studiennummer des Sponsors: *DIAN-TU-001 (Master)*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01760005, abgerufen am: 25.07.2025.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
13. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Bayesian Adaptive Randomization Design and Dose Regimen-finding Study With an Open-Label Extension Phase to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of BAN2401 in Subjects With Early Alzheimer's Disease.* Studiennummer des Sponsors: *BAN2401-G000-201.* Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01767311, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A1 - Population (Ausschluss der APOE4 Träger im relevanten Interventionsarm durch Eingriff in das Randomisierungsschema).
14. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Real World Study of Lecanemab Treatment in Participants with Early Onset Familial Alzheimer's Disease.* Studiennummer des Sponsors: *LEOFAD-01. RenJi Hospital (Hrsg.)*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06883019, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
15. ClinicalTrialsGOV 2025. *AHEAD 3-45 Study: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Treatment Arm, 216 Week Study With an Extension Phase to Evaluate Efficacy and Safety of Treatment With BAN2401 in Subjects With Preclinical Alzheimer's Disease and Elevated Amyloid (A45 Trial) and in Subjects With Early Preclinical Alzheimer's Disease and Intermediate Amyloid (A3 Trial)*. Studiennummer des Sponsors: *BAN2401-G000-303*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04468659, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
16. ClinicalTrialsGOV 2025. *Assessment of Safety and Feasibility of Exablate Blood-Brain Barrier Disruption for the Treatment of Patients With With Mild Cognitive Impairment (MCI) or Mild Alzheimer's Disease (AD) Undergoing Standard of Care Monoclonal Antibody (mAb) Therapy*. Studiennummer des Sponsors: *2110449196*. Ali Rezai (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05469009, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
17. ClinicalTrialsGOV 2025. *Cognitive Neurology Unit's Anti-amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease Clinical Registry*. Studiennummer des Sponsors: *2023P000494*. Beth Israel Deaconess Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05925621, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
18. ClinicalTrialsGOV 2025. *Deep Cervical Lymphatlc-Venous Anastomosis Surgery for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Pilot Study (DIVA Study)*. Studiennummer des Sponsors: *KY2024106*. Zhejiang Provincial People's Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06530732, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
19. ClinicalTrialsGOV 2025. *Feasibility of Lecanemab Registry and Clinical Outcome Measures*. Studiennummer des Sponsors: *A24-028*. HealthPartners Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06285448, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.

20. ClinicalTrialsGOV 2025. *Georgia Memory Net Center for Medicare and Medicaid Services Registry for Anti-Amyloid Monoclonal Antibody Coverage with Evidence Development*. Studiennummer des Sponsors: *STUDY00006475*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05999084, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
21. ClinicalTrialsGOV 2025. *Helping Patients, Families, and Clinicians Make Shared Decisions About Therapies for Dementia*. Studiennummer des Sponsors: *24-0866*. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06638632, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
22. ClinicalTrialsGOV 2025. *Korean Joint Registry for Alzheimer's Treatment and Diagnostics (JOY-ALZ)*. Studiennummer des Sponsors: *JOY-ALZ*. Ewha Womans University Mokdong Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06889818, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
23. ClinicalTrialsGOV 2025. *The Clinical Study of Synaptic Plasticity-based Lencanumab for the Treatment of Early Alzheimer's Disease*. Studiennummer des Sponsors: *KS2024354*. Cuibai Wie, Clinical Professor (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06871839, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
24. ClinicalTrialsGOV 2025. *The Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit (DIAN-TU) Amyloid Removal Trial (ART): A Phase IIIb/IV Open-Label Study of Lecanemab to Evaluate Prevention and Progression of Dominantly Inherited Alzheimer's Disease*. Studiennummer des Sponsors: *DIAN-TU-003*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06384573, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A5 - Studientyp.
25. ClinicalTrialsGOV 2025. *The Efficacy and Safety of Near-Infrared Light Therapy Combined With Lecanemab for Mild Alzheimer's Disease*. Studiennummer des Sponsors: *2024346*. Xuanwu Hospital, Beijing (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06992804, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A2 - Intervention.
26. EU-Clinical Trials Register 2025. *A Phase II/III randomized, double-blind, placebo-controlled, cognitive endpoint, multicenter study of potential disease modifying therapies in individuals at risk for and with dominantly inherited*. Studiennummer des Sponsors: *DIAN-TU-001*. Washington University in St. Louis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000307-17, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A1 - Population.
27. EU-Clinical Trials Register 2025. *A Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group, Bayesian Adaptive Randomization Design and Dose Regimen-finding Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of BAN2401 in Subjects With E...* Studiennummer des Sponsors: *BAN2401-G000-201*. Eisai Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002843-11, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A1 - Population (Ausschluss der APOE4 Träger im relevanten Interventionsarm durch Eingriff in das Randomisierungsschema).

28. EU-Clinical Trials Register 2025. *AHEAD 3-45 Study: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Treatment Arm, 216 Week Study with an Extension Phase to Evaluate Efficacy and Safety of Treatment With BAN2401 in Subjects With Prec*. Studiennummer des Sponsors: *BAN2401-G000-303*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004244-28, abgerufen am: 25.07.2025.
Ausschlussgrund: A1 - Population.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-130 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-130 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-130 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Clarity AD

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**RCT-Phase:** Die Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Lecanemab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit (mild cognitive impairment [leichte kognitive Störung [MCI]] oder leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) zu beurteilen. **Substudien der RCT-Phase:** In der RCT-Phase der Clarity AD gab es drei optionale longitudinale Substudien zur Amyloid-Positronen-Emissions-Tomografie (PET), zur Tau-PET und zu Liquor-Biomarkern. Ziel der PET-Substudien war es die zielgerichtete Wirksamkeit sowie die Amyloid-Clearance von Lecanemab zu zeigen, während in der Liquor-Biomarker Substudie die Auswirkungen von Lecanemab auf die Indikatoren der Krankheitspathologie der Alzheimer-Krankheit untersucht werden sollte. **Verlängerungsphase:** Nach dem Ende der RCT-Phase gab es für Patienten der RCT-Phase die Option an einer Verlängerungsphase teilzunehmen. Diese zielt darauf ab, die langfristige Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Lecanemab zu untersuchen. Im Rahmen der Verlängerungsphase wurden Substudien durchgeführt, die unter anderem die subkutane Verabreichung und die intravenöse Erhaltungsdosis von Lecanemab untersuchen. Teil B der Verlängerungsphase zielt darauf ab, Patienten, die an der Verlängerungsphase teilgenommen haben, weiterhin Zugang zu Lecanemab zu gewähren, wenn das Produkt in ihrem Land noch nicht kommerziell verfügbar ist sowie über die ursprünglich geplante Verlängerungsphase hinaus, um die Konsistenz der Behandlung mit Lecanemab zu gewähren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des	Multinationale, multizentrische, 1:1 randomisierte,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	placebokontrollierte, parallele, doppelblinde Phase 3 Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die erste Version vom Studienprotokoll stammt vom 29.01.2019. **Änderung 1 gemäß Amendment 01 (05.04.2019)** • Ergänzung der Anforderung, dass unerwünschte Ereignisse (UE) im Zusammenhang mit Amyloidbedingte Anomalie (Amyloid related imaging abnormality, ARIA)-Mikroblutung und Haemosiderinablagerung bei der Bildgebung (Amyloid-related imaging abnormalities – microhemorrhages and hemosiderin deposits, ARIA-H) oder Oedem/Effusion bei der Bildgebung (Amyloid-related imaging abnormalities - edema / effusion, ARIA-E), infusionsbedingte Reaktionen oder anderen Überempfindlichkeitsreaktionen nur auf ereignis-spezifischen UE-Case Report Forms (CRF) erfasst werden sollen, um eine unbeabsichtigte Entblindung zu vermeiden. • Neuberechnung des Stichprobenumfangs aufgrund einer möglichen Variation in der Standardabweichung zwischen der Clarity AD und der Studie 201. **Änderung 2 gemäß Amendment 02 (07.05.2019)** • Erweiterung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Verlängerungsphase. • Ergänzung der Anforderung, dass UE in der Verlängerungsphase auf dieselbe Weise überwacht werden wie in der RCT-Phase • Aufhebung der Möglichkeit, dass Patienten, die das Studienmedikament absetzten, aber alle verbleibenden, regelmäßig geplanten Wirksamkeitsbeurteilungen absolvierten (Continued Efficacy Assessment Visits), an der Verlängerungsphase teilnehmen können. • Klärung der erforderlichen Maßnahmen für Patienten in der Verlängerungsphase mit ARIA-H, ARIA-E oder sowohl ARIA-H als auch ARIA-E. **Änderung 3 gemäß Amendment 03 (26.07.2019)** • Anpassung der Einschlusskriterien in Bezug auf die Einwilligungsfähigkeit der Patienten zur Teilnahme an der Studie. **Änderung 4 gemäß Amendment 04 (12.12.2019)** • Ergänzung des Einschlusskriteriums, dass Memantin nicht für japanische Patienten erlaubt war, da Memantin in Japan für die symptomatische Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit nicht zugelassen ist.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ergänzung des Ausschlusskriteriums, dass Patienten mit früherer Exposition gegenüber Anti-Amyloid-Therapien von der Studie ausgeschlossen werden. • Aufhebung der Anforderung, dass die speziell ausgebildeten Beurteiler für die Ergebnisse der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) verblindet sein müssen. • Ergänzung von Anti-Drug-Antikörper (ADA)- und PD-Bestimmungen in der Verlängerungsphase. • Aufhebung der Anforderung, dass die Beurteiler der Sicherheitsendpunkte in der Verlängerungsphase verblindet sein müssen. **Änderung 5 gemäß Amendment 05 (18.03.2020)** • Ergänzung, dass Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, nicht an den Liquor-Untersuchungen teilnehmen dürfen. • Ergänzung von Bedingungen für eine Verlängerung für die Durchführung von Folgevisiten von bis zu 90 Tagen nach der letzten durchgeführten Bewertung der Prärandomisierungsphase. Aufgrund der Coronavirus-Pandemie 2019 (COVID-19) kam es zu strengen Reisebeschränkungen und vorübergehenden Standortschließungen in verschiedenen Regionen, weshalb Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt in der Prärandomisierungsphase befanden, zusätzliche Zeit benötigten, um alle Screening-Eignungsprüfungen abzuschließen. • Ergänzung der Heiminfusion als Option für die Verabreichung des Studienmedikaments bei ausgewählten Visiten, sofern dies vom Sponsor genehmigt wird, um den Patienten eine Fortsetzung der Medikation während der Schließung von Standorten und Reisebeschränkungen infolge der COVID-19-Pandemie zu ermöglichen und um diese Option in Zukunft, sofern zulässig, verfügbar zu machen. **Änderung 6 gemäß Amendment 06 (19.06.2020)** • Klarstellung, dass mindestens 70 % Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Träger in die Studie aufgenommen werden sollen. • Anpassung der Anforderungen für die Wiederholung von MRT-Untersuchungen bei Patienten, die während der Prärandomisierungsphase eine 90-tägige Verlängerung erhalten haben. Allen Patienten soll die Möglichkeit eingeräumt werden, für alle erforderlichen MRT-Untersuchungen vor der Randomisierungsphase alternative MRT-Einrichtungen nutzen zu können, wenn das Studienzentrum aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht verfügbar war. • Ergänzung der Option, dass Prüfzentren klinische Beurteilungen aus der Ferne durchführen können, wenn Patienten nicht zu den regulär geplanten Visiten infolge der COVID-19-Pandemie erscheinen konnten. • Ergänzung der Heiminfusion als Option für die Verabreichung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des Studienmedikaments in der Verlängerungsphase (für alle Visiten, außer Visite 42) infolge der COVID-19-Pandemie, sofern dies vom Sponsor genehmigt wird. • Aufhebung der Anforderung, dass Patienten und Studienpartner bei der klinischen Bewertung aufgrund der COVID-19-Pandemie persönlich anwesend sein müssen. • Ergänzung einer zusätzlich erforderlichen Sicherheitsbewertung für Patienten mit Dosierungsunterbrechung aufgrund der COVID-19-Pandemie, um die Sicherheit der Patienten während der Studie zu gewährleisten. • Änderung der Anforderungen an die Gewichtsmessung für Personen, die Heiminfusionen erhielten. • Ergänzung der folgenden Bewertungen zu außerplanmäßigen Visiten: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version (EQ-5D-5L), Quality of life in Alzheimer's disease scale (QOL-AD), Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment (ADCS MCI-ADL), C-SSRS, Amyloid-PET, Tau-PET, Entnahme von Rückenmarksflüssigkeit und Blut für ADA, pharmakokinetische und pharmakodynamische Analysen. **Änderung 7 gemäß Amendment 07 (21.12.2020)** • Erhöhung des Stichprobenumfangs, um den Datenverlust von Patienten auszugleichen, die während der COVID-19-Pandemie drei oder mehr aufeinanderfolgende Dosen verpasst haben. **Änderung 8 gemäß Amendment 07 (21.01.2021)** • Keine relevanten Änderungen. **Änderung 9 gemäß Amendment 08 (24.02.2022)** • Ergänzung des modifizierten integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) als weiteren sekundären Endpunkt sowie weiteres sekundäres Ziel zur Bewertung des Krankheitsverlaufs unter Verwendung eines integrierten Messinstruments. • Änderung der Bewertung der Wirksamkeit anhand des Alzheimer's disease composite score (ADCOMS) von einem wichtigen sekundären Zielkriterium zu einem weiteren sekundären Zielkriterium. • Änderung der Bewertung der Lebensqualität anhand der ADCS MCI-ADL von einem explorativen Zielkriterium zu einem wichtigen sekundären Zielkriterium. • Änderung der Bewertung der Amyloid-PET von einem wichtigen sekundären Zielkriterium zu einem weiteren Biomarker-Zielkriterium. • Ergänzung der Bestimmung des Amyloid-Spiegels im Gehirn mittels Centiloid-Skalen sowie des Amyloid-PET-Negativs durch Standard-Uptake-Value-Ratio (SUVR) und Centiloid-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Skalen nach drei, sechs, 12 und 18 Monaten. • Festlegung, dass die Amyloid-PET anhand der SUVR ausgewertet wird. • Ergänzung des Verhältnisses von Amyloid-Beta $(A\beta)_{42/40}$ im Plasma sowie der Beziehung zwischen Veränderungen des Plasma-$A\beta_{42/40}$-Verhältnisses und anderen Plasma-Biomarkern (d. h. Phospho-Tau [p-Tau]181) zu den Biomarker-Zielen, Zielkriterien und statistischen Analysen. • Ergänzung eines Leitfadens für den Zeitpunkt der COVID-19-Impfung. • Ergänzung eines Leitfadens für den Folgekontakt zwischen den Prüfzentren und den Patienten für den Fall, dass die Patienten aufgrund von mildernden Umständen nicht in die Prüfzentren zurückkehren konnten. • Ergänzung von Mini-Mental-Status-Test (MMST), Clinical Dementia Rating (CDR), Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive subscale 14-item version (ADAS-Cog14), EQ-5D-5L, QOL-AD, ADCS MCI-ADL und Zarit Burden Interview (ZBI) in die Follow-Up Visite der RCT-Phase. • Entfernung der Bewertungen des EQ-5D-5L, QOL-AD, ADCS MCI-ADL und ZBI aus den weitergeführten Wirksamkeitsbewertungen von Patienten, die die RCT-Phase abgebrochen haben. • Ergänzung von Aducanumab (und jeder anderen zugelassenen Amyloid-gerichteten Behandlung der Alzheimer-Krankheit) als verbotene Medikation, um die Zulassung von Amyloid-gerichteten Behandlungen der Alzheimer-Krankheit in den USA zu berücksichtigen. • Überarbeitung der Definition des Full Analysis Sets (FAS) und Definition eines "FAS-Plus“ (FAS+), um verpasste Dosen und Messungen während der Schließung der Studienzentren aufgrund von COVID-19 in den Analysen zu berücksichtigen. • Überarbeitung der Definition des Safety Analysis Sets (SAS) für die RCT-Phase und die Verlängerungsphase. • Änderung der Beobachtungsdauer von behandlungsbezogenen UE von 90 Tagen nach der letzten Dosis auf 30 Tage nach der letzten Dosis. **Änderung 10 gemäß Amendment 09 (08.06.2022)** • Aktualisierungen der Definitionen des Analysesets, der Stratifizierungsvariablen, der Definitionen der Sicherheitsanalyse und der Zusammenfassungen. • Regionalspezifische Änderungen an den wichtigsten sekundären und anderen sekundären Zielen und Endpunkten der RCT-Phase sowie Ergänzung von explorativen Zielen und Endpunkten zur RCT-Phase, um die Rückmeldungen der Zulassungsbehörden US Food and Drug Administration (FDA), European Medicines

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Agency (EMA) und Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) zu berücksichtigen. **Änderung 11 gemäß Amendment 10 (24.08.2022)** • Verlängerung der Dauer der Verlängerungsphase von zwei auf vier Jahre, sodass die Verlängerungsphase bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Lecanemab oder bis zum Ausbleiben einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung in dieser Indikation aktiv bleibt. • Beschränkung der Bewertung des ApoE ε4-Trägerstatus auf Träger oder Nichtträger. **Änderung 12 gemäß Amendment 11 (15.12.2022)** • Anpassung der Dauer der Verlängerungsphase in Schweden. **Änderung 13 gemäß Amendment 12 (26.04.2023)** • Klarstellung, dass in der Verlängerungsphase ein vorzeitiges Absetzen des Studienmedikaments einen Rücktritt von der Studie zur Folge hat. **Änderung 14 gemäß Amendment 13 (04.08.2023)** • Keine relevanten Änderungen. **Änderung 15 gemäß Amendment 14 (24.09.2023)** • Ergänzung einer beschleunigten Meldung für alle intrazerebralen Blutungen mit einer Größe von >1 cm gemäß Anforderungen der Zulassungsbehörden. **Änderung 16 gemäß Amendment 15 (24.01.2024)** • Anpassung der Dauer der Verlängerungsphase in Schweden auf 4 Jahre. **Änderung 17 gemäß Amendment 15 (08.03.2024)** • Keine relevanten Änderungen. **Änderung 18 gemäß Amendment 15 (15.03.2024)** • Keine relevanten Änderungen. **Änderung 19 gemäß Amendment 15 (26.03.2024)** • Keine relevanten Änderungen. **Änderung 20 gemäß Amendment 16 (29.04.2024)** • Ergänzung einer Definition für das Studienende.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ergänzung bildgebender Tracer als Hilfsarzneimittel. • Aktualisierung der Leitlinien und Datenbanken für die behördliche Meldung von unerwünschten Ereignissen (AEs) in der EU • Ergänzung einer Option für ferngesteuerte Beobachtungsverfahren. **Änderung 21 gemäß Amendment 16 (04.06.2024)** • Keine relevanten Änderungen. **Änderung 22 gemäß Amendment 17 (18.12.2024)** • Ergänzung einer Substudie zur Erhaltungsdosis der intravenösen Gabe von Lecanemab 10 mg/kg alle 4 Wochen. • Aktualisierung der Zeitpunkte für die Erhebung von Amyloid-PET, Tau-PET und Liquor bei Teilnehmern, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an den longitudinalen Amyloid-PET-, Tau-PET- und/oder Liquor-Substudien gegeben haben. **Änderung 23 gemäß Amendment 18 (12.02.2025)** • Ergänzung einer Substudie zur Erhaltungsdosis der subkutanen Gabe von Lecanemab 250 mg wöchentlich. **Änderung 24 gemäß Amendment 19 (12.06.2025)** • Ergänzung eines Teils B der Verlängerungsphase, um es den Teilnehmern zu ermöglichen, mit reduzierten Bewertungen weiterhin an der Studie teilzunehmen, nachdem vier Jahre in der Verlängerungsphase vergangen sind (oder früher nach Ermessen des Sponsors). So sollen Patienten nach vier Jahren Behandlung in der Verlängerungsphase weiterhin Zugang zu Lecanemab in Ländern erhalten, in denen das Produkt noch nicht kommerziell verfügbar bzw. noch im Zulassungsprozess befindlich ist. • Entfernung länderspezifischer Details für Schweden bezüglich der Behandlungsdauer.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**RCT-Phase** **Einschlusskriterien** MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit 1. Erfüllen der klinischen Kriterien des National Institute on Aging und der Alzheimer's Association (NIA-AA) für MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit. 2. Ein globaler CDR-Score von 0,5 und ein CDR Memory Box Score von 0,5 oder höher bei Screening und Baseline. 3. Nachweis einer subjektiven Gedächtnisverschlechterung mit allmählichem Beginn und langsamer Progression im letzten Jahr vor dem Screening, bestätigt durch einen Auskunftgeber.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit 4. Erfüllen der klinischen Kriterien der NIA-AA für eine wahrscheinliche Alzheimer-Demenz. 5. Ein globaler CDR-Score von 0,5 bis 1,0 und ein CDR Memory Box Score von 0,5 oder höher bei Screening und Baseline. Wichtigste Einschlusskriterien, die von allen Patienten erfüllt werden müssen 6. Objektive Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses, angegeben durch mindestens eine Standardabweichung unter dem altersbereinigten Mittelwert auf der Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory subscale II (WMS-IV LMII), wie folgt: a. ≤ 15 für das Alter von 50 bis 64 Jahren b. ≤ 12 für das Alter von 65 bis 69 Jahren c. ≤ 11 für das Alter von 70 bis 74 Jahren d. ≤ 9 für das Alter von 75 bis 79 Jahren e. ≤ 7 für das Alter von 80 bis 90 Jahren 7. Positiver Biomarker für Amyloid-Pathologie im Gehirn, angezeigt durch mindestens einen der folgenden Punkte: a. PET-Bewertung der Aufnahme von Kontrastmitteln im Gehirn. o Hinweis: Amyloid-PET-Screens werden gemäß den örtlichen behördlichen Richtlinien durchgeführt und können daher auf diejenigen Patienten beschränkt sein, bei denen eine Lumbalpunktion (LP) zur Gewinnung von Liquor für die Prüfung der Studieneignung nicht möglich ist. b. Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau (t-Tau)/Aβ[1-42] o Hinweis 1: Patienten, die Antikoagulantien erhalten, dürfen nicht an einer Liquor-Bestimmung teilnehmen. o Hinweis 2: Patienten können sowohl einer PET als auch einer Liquor-Bestimmung zustimmen, aber zur Bestätigung einer Eignung ist nur ein positives Amyloid-Ergebnis in einer der beiden Verfahren notwendig (d. h. der Patient ist auch dann geeignet, wenn die Eignungskriterien nur bei einer der beiden Verfahren zutreffen). Patienten, die einem Amyloid-PET oder einer Liquor-Bestimmung zu Baseline zum Zweck der Eignungsüberprüfung zustimmen, müssen nicht an den longitudinalen Amyloid-PET, Tau-PET oder Liquor-Substudien teilnehmen. Die Verwendung eines vergangenen positiven Amyloid-PET (durchgeführt innerhalb von 12 Monaten vor dem geplanten Datum der Randomisierung) ist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		akzeptabel, um die Eignung zu bestimmen vorausgesetzt der Patient hat nicht an irgendeiner klinischen Studie, in der Anti-Amyloid-Therapien eingesetzt wurden, im Nachgang der PET-Bewertung teilgenommen. Ein vergangenes PET reicht nicht für die Baseline Bewertung aus, wenn der Patient an der longitudinalen Amyloid-PET Substudie teilnehmen möchte. Die Daten der vergangenen bildgebenden Verfahren müssen dem Sponsor der Studie verfügbar gemacht werden, um die Amyloid-Positivität zu bestätigen. 8. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 50 und ≤ 90 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung 9. MMST-Score ≥ 22 und ≤ 30 bei Screening und Baseline 10. Body-Mass-Index (BMI) > 17 und < 35 bei Screening 11. Wenn bereits eine zugelassene Alzheimer-Behandlung angewendet wird, wie z.B. Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) oder Memantin oder beides, muss die Dosis mindestens 12 Wochen vor Baseline stabil sein. Patienten, die bisher keine Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit erhalten haben, können in die Studie aufgenommen werden. Sofern nicht anders angegeben, müssen die Patienten alle anderen (d. h. nicht auf die Alzheimer-Krankheit bezogenen) zulässigen Begleitmedikamente seit mindestens vier Wochen vor Studienbeginn in stabiler Dosierung einnehmen. Die Verwendung von Memantin ist für Patienten in Japan nicht erlaubt. 12. Notwendigkeit eines identifizierten Studienpartners (definiert als eine Person, die in der Lage ist, den Patienten für die Dauer der Studie zu unterstützen und die mindestens acht Stunden pro Woche mit dem Patienten verbringt). Der Studienpartner muss eine separate schriftliche Einwilligungserklärung abgeben. Außerdem muss diese Person bereit und in der Lage sein, den Patienten während des gesamten Studienverlaufs zu betreuen. Diese Person muss nach Ansicht des Prüfarztes regelmäßig ausreichend Zeit mit dem Patienten verbringen, sodass der Studienpartner die Anforderungen der Studie zuverlässig erfüllen kann. Ein ständiger Studienpartner muss nicht mit dem Patienten in einer Wohnung leben. Bei einem solchen Studienpartner, der nicht bei dem Patienten wohnt, muss sich der Prüfarzt vergewissern, dass der Patient den Studienpartner in den Zeiten, in denen der Studienpartner nicht bei dem Patienten ist, ohne Weiteres erreichen kann. Bei Zweifeln darüber, ob die Betreuungsregelungen eines Patienten für die Teilnahme geeignet sind, sollte der Prüfarzt dies mit dem medizinischen Monitor besprechen. Die Studienpartner müssen persönlich an den Visiten teilnehmen, bei denen die klinische Bewertung von CDR (globaler Score und CDR-SB), EQ-5D-5L, QOL-AD, ADCS MCI-ADL und ZBI stattfindet. 13. Schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung. Wenn ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient nach Ermessen des Prüfarztes nicht einwilligungsfähig ist, sollte die Zustimmung des Patienten eingeholt werden, sofern dies gemäß den örtlichen Gesetzen, Vorschriften und Gepflogenheiten erforderlich ist, sowie die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung eines gesetzlichen Vertreters (die Einwilligungsfähigkeit und die Definition des gesetzlichen Vertreters werden gemäß den geltenden örtlichen Gesetzen und Vorschriften festgelegt). In Ländern, in denen die örtlichen Gesetze, Vorschriften und Gepflogenheiten es nicht zulassen, dass Patienten, die nicht einwilligungsfähig sind, an dieser Studie teilnehmen (z.B. Deutschland und Spanien), werden diese Patienten nicht in die Studie aufgenommen. 14. Bereitschaft und Fähigkeit, alle Aspekte des Protokolls zu befolgen. **Ausschlusskriterien** 1. Frauen, die zum Zeitpunkt des Screenings oder der Baseline stillen oder schwanger sind (dokumentiert durch einen positiven Test auf beta-humanes Choriongonadotropin [β-hCG] oder humanes Choriongonadotropin [hCG] mit einer Mindestempfindlichkeit von 25 IU/L oder äquivalenten Einheiten von β-hCG [oder hCG]). Ein separater Baseline-Test ist erforderlich, wenn ein negativer Screening-Schwangerschaftstest mehr als 72 Stunden vor der ersten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt wurde. 2. Frauen im gebärfähigen Alter, die: • Innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn keine hochwirksame Verhütungsmethode angewendet haben, die eine der folgenden Möglichkeiten einschließt: o völlige Abstinenz (wenn dies ihre bevorzugte und übliche Lebensweise ist) o ein Intrauterinpessar oder ein intrauterines Hormonabgabesystem (IUS) o ein empfängnisverhütendes Implantat o ein orales Kontrazeptivum (mit zusätzlicher Barrieremethode) (Der Patient muss mindestens 28 Tage vor der Verabreichung und während der gesamten Studie sowie 28 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments eine stabile Dosis desselben oralen Kontrazeptivums einnehmen). o einen vasektomierten Partner mit bestätigter Azoospermie haben. • Keine Zustimmung, während des gesamten Studienzeitraums und bis 28 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments eine hochwirksame Verhütungsmethode (wie oben beschrieben) anzuwenden. • In Prüfzentren außerhalb der Europäischen Union (EU) ist es zulässig, dass die Patienten, falls eine hochwirksame

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verhütungsmethode für sie nicht geeignet oder akzeptabel ist, zustimmen, eine medizinisch akzeptable Verhütungsmethode zu verwenden, d. h. eine doppelte Barrieremethode, wie z.B. ein Latex- oder synthetisches Kondom plus Diaphragma oder eine Portiokappe mit Spermizid. Hinweis: Alle Frauen werden als gebärfähig angesehen außer sie sind postmenopausal (amenorrhoisch für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate, in der angemessenen Altersgruppe, und ohne andere bekannte oder vermutete Ursachen) oder wurden operativ sterilisiert (d. h. bilaterale Tubenligatur, komplette Hysterektomie, oder bilaterale Oophorektomie, alle mit einer Operation mindestens einen Monat vor dem Start der Dosierung). 3. Jede neurologische Erkrankung, die zu einer kognitiven Beeinträchtigung beitragen könnte und die über die Beeinträchtigung, die durch die Alzheimer-Krankheit des Patienten verursacht wird, hinausgeht. 4. Vorgeschichte von transitorischen ischämischen Attacken (TIA), Schlaganfall oder Krampfanfällen innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening. 5. Jegliche psychiatrische Diagnose oder Symptome (z.B. Halluzinationen, schwere Depressionen oder Wahnvorstellungen), die die Durchführung der Studie bei den Patienten beeinträchtigen könnten. 6. Geriatrische Depressionsskala (GDS) mit einem Wert größer gleich acht beim Screening. 7. Kontraindikationen für MRT-Scans, einschließlich Herzschrittmacher / Defibrillator, ferromagnetische Metallimplantate (z.B. im Schädel und Herzgeräte, die nicht als sicher für die Verwendung in MRT-Scannern zugelassen sind). 8. Nachweis anderer klinisch signifikanter Läsionen im MRT des Gehirns beim Screening, die auf eine andere Demenzdiagnose als die Alzheimer-Krankheit hinweisen könnten. 9. Andere signifikante pathologische Befunde im MRT des Gehirns beim Screening, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: mehr als vier Mikroblutungen (definiert als 10 mm oder weniger am größten Durchmesser); eine einzelne Makroblutung von mehr als 10 mm am größten Durchmesser; ein Bereich mit superfizieller Siderose; Anzeichen eines vasogenen Ödems; Anzeichen einer Hirnkontusion, einer Enzephalomalazie, eines Aneurysmas, einer Gefäßfehlbildung oder einer infektiösen Läsion; Anzeichen von multiplen lakunären Infarkten oder Schlaganfällen mit Beteiligung eines großen Gefäßgebietes, schweren Erkrankungen der kleinen Gefäße oder der weißen Substanz, raumfordernde Läsionen oder Hirntumore (als Meningeome oder Arachnoidalzysten diagnostizierte Läsionen mit einem größten Durchmesser von weniger als einem cm müssen jedoch nicht ausgeschlossen werden).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10. Überempfindlichkeit gegen Lecanemab oder einen der Hilfsstoffe oder gegen eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern. 11. Jede immunologische Erkrankung, die nicht ausreichend kontrolliert ist oder die eine Behandlung mit Immunglobulinen, systemischen monoklonalen Antikörpern (oder Derivaten von monoklonalen Antikörpern), systemischen Immunsuppressiva oder Plasmapherese während der Studie erfordert. 12. Patienten mit einer Blutungsstörung, die nicht ausreichend kontrolliert ist (einschließlich einer Thrombozytenzahl < 50.000 oder einer internationalen normalisierten Ratio [INR] > 1,5 bei Patienten, die keine gerinnungshemmende Behandlung erhalten, z.B. Warfarin). Bei Patienten, die eine gerinnungshemmende Therapie erhalten, sollte der Status der Gerinnungshemmung optimiert werden und die Dosis vier Wochen vor dem Screening stabil sein. Patienten, die eine gerinnungshemmende Therapie erhalten, dürfen nicht an den Liquor-Untersuchungen teilnehmen. 13. Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) über dem Normalbereich. Andere Schilddrüsenfunktionstests, deren Ergebnisse außerhalb des Normalbereichs liegen, gelten nur dann als Ausschlusskriterium, wenn sie vom Prüfarzt als klinisch bedeutsam eingestuft werden. Dies gilt für alle Patienten, unabhängig davon, ob sie Schilddrüsenpräparate einnehmen oder nicht. 14. Abnormal niedrige Serum-Vitamin-B12-Werte für das Prüflabor (wenn der Patient Vitamin-B12-Injektionen einnimmt, sollte der Wert an oder über der unteren Grenze der Norm [LLN] für das Prüflabor liegen). Der Vitamin-B12-Spiegel kann durch einen Reflextest bestätigt werden, der auch eine Methylmalonsäure (MMA)-Analyse umfasst, sofern dieser in der Region verfügbar ist. 15. Bestätigte positive Diagnose des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV). 16. Sonstige klinisch bedeutsame Anomalien bei der körperlichen Untersuchung, den Vitalparametern, den Labortests oder dem Elektrokardiogramm (EKG) bei der Screening- oder Baseline-Untersuchung, die nach Ansicht des Prüfarztes weitere Untersuchungen oder Behandlungen erforderlich machen oder die den Studienablauf oder die Sicherheit beeinträchtigen könnten. 17. Patienten mit bösartigen Neubildungen innerhalb von drei Jahren vor dem Screening (mit Ausnahme von Basal- oder Plattenepithelkarzinomen in situ der Haut oder lokalisiertem Prostatakrebs bei männlichen Patienten). Patienten, die an einer bösartigen Neubildung erkrankt waren, die aber vor dem Screening mindestens drei Jahre lang nachweislich in ununterbrochener Remission waren, müssen nicht ausgeschlossen werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		18. Antwort "ja" auf der C-SSRS, Suizidalität Typ vier oder fünf oder eine Bewertung des suizidalen Verhaltens innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening, beim Screening oder zu Baseline, oder wenn der Patient in den letzten fünf Jahren vor dem Screening wegen suizidalen Verhaltens hospitalisiert oder behandelt worden ist. 19. Bekannte(r) oder vermuteter Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit innerhalb der letzten zwei Jahre vor dem Screening oder ein positiver Urin-Drogentest beim Screening. Patienten, die bei einem Urintest positiv auf Benzodiazepine oder Opioide getestet wurden, werden nicht ausgeschlossen, wenn dies nach klinischer Einschätzung des Prüfarztes auf die vorherige/ begleitende Einnahme von Arzneimitteln, die Benzodiazepine oder Opioide enthalten, aufgrund eines medizinischen Problems und nicht auf Drogenmissbrauch zurückzuführen ist. 20. Andere Erkrankungen (z.B. Herz-, Atemwegs-, Magen-Darm- oder Nierenerkrankungen), die nicht stabil und angemessen kontrolliert werden oder die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder die Bewertung der Studie beeinträchtigen könnten. 21. Patienten, die verbotene Arzneimittel einnehmen. 22. Teilnahme an einer klinischen Studie mit einem therapeutischen monoklonalen Antikörper, einem von einem monoklonalen Antikörper abgeleiteten Protein, einer Immunglobulin-Therapie oder einem Impfstoff innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening, es sei denn, es kann dokumentiert werden, dass der Patient auf Placebo randomisiert wurde. 23. Teilnahme an einer klinischen Studie mit Anti-Amyloid-Therapien (einschließlich Therapien mit monoklonalen Antikörpern und Therapien mit β-Site-Amyloid-Precursor-Protein-spaltenden Enzym [BACE] Inhibitoren), es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass der Patient nur Placebo erhalten hat. 24. Patienten, bei denen eine frühere Exposition gegenüber Lecanemab bekannt ist. 25. Patienten, die innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening an einer klinischen Studie mit neuen chemischen Wirkstoffen zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit teilgenommen haben, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass der Patient in einem Placebo-Behandlungsarm war. 26. Patienten, die in den letzten acht Wochen oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was dem längeren Zeitraum entspricht) vor der Randomisierung an einer anderen Arzneimittel- oder Medizinproduktstudie teilgenommen haben, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass der Patient in einem Placebo-Behandlungsarm war. 27. Geplante Operationen, die eine Vollnarkose erfordern und während der Studie durchgeführt werden sollen. Ein geplanter

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		chirurgischer Eingriff, der nur eine örtliche Betäubung erfordert und der als ambulanter Eingriff ohne stationären Aufenthalt durchgeführt werden kann, führt nicht zum Ausschluss, wenn dieser Eingriff nach Ansicht des Prüfarztes den Studienablauf und die Sicherheit der Patienten nicht beeinträchtigt. 28. Schwere Seh- oder Hörbehinderung, die den Patienten daran hindern würde, die psychometrischen Tests korrekt durchzuführen. **<u>Verlängerungsphase</u>** **Einschlusskriterien** 1. Patienten, die die RCT-Phase abgeschlossen haben. 2. Die Patienten müssen (weiterhin) einen Studienpartner haben, der bereit und in der Lage ist, während der gesamten Dauer der Verlängerungsphase Informationen über den Patienten zu liefern. Der Studienpartner muss eine separate schriftliche Einwilligungserklärung für die Verlängerungsphase abgeben und persönlich an den Visiten teilnehmen, bei denen die klinische Bewertung von CDR (globaler Score und CDR-SB), EQ-5D-5L, QOL-AD, ADCS MCI-ADL und ZBI stattfindet. 3. Schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung. Wenn ein Patient nach Ermessen des Prüfarztes nicht einwilligungsfähig ist, sollte die Zustimmung des Patienten eingeholt werden, sofern dies gemäß den örtlichen Gesetzen, Vorschriften und Gepflogenheiten erforderlich ist, sowie die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung eines gesetzlichen Vertreters (die Einwilligungsfähigkeit und die Definition des gesetzlichen Vertreters werden gemäß den geltenden örtlichen Gesetzen und Vorschriften festgelegt). In Ländern, in denen die örtlichen Gesetze, Vorschriften und Gepflogenheiten es nicht zulassen, dass Patienten, die nicht einwilligungsfähig sind, an dieser Studie teilnehmen (z.B. Deutschland und Spanien), werden diese Patienten nicht aufgenommen. 4. Die Patienten sind bereit und in der Lage, alle Aspekte des Protokolls einzuhalten. **Ausschlusskriterien** 1. Patienten, die die RCT-Phase vorzeitig abgebrochen haben. 2. Frauen im gebärfähigen Alter, die: • Innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn keine hochwirksame Verhütungsmethode angewendet haben, die eine der folgenden Möglichkeiten einschließt: o völlige Abstinenz (wenn dies ihre bevorzugte und übliche Lebensweise ist) o ein Intrauterinpessar oder ein IUS o ein empfängnisverhütendes Implantat o ein orales Kontrazeptivum (mit zusätzlicher

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Barrieremethode) (Der Patient muss mindestens 28 Tage vor der Verabreichung und während der gesamten Studie sowie 28 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments eine stabile Dosis desselben oralen Kontrazeptivums einnehmen) o einen vasektomierten Partner mit bestätigter Azoospermie haben. • Keine Zustimmung, während des gesamten Studienzeitraums und bis 28 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments eine hochwirksame Verhütungsmethode (wie oben beschrieben) anzuwenden. • In Prüfzentren außerhalb der EU ist es zulässig, dass die Patienten, falls eine hochwirksame Verhütungsmethode für sie nicht geeignet oder akzeptabel ist, zustimmen, eine medizinisch akzeptable Verhütungsmethode zu verwenden, d. h. eine doppelte Barrieremethode, wie z.B. ein Latex- oder synthetisches Kondom plus Diaphragma oder eine Portiokappe mit Spermizid. o Hinweis: Alle Frauen werden als gebärfähig angesehen außer sie sind postmenopausal (amenorrhoisch für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate, in der angemessenen Altersgruppe und ohne andere bekannte oder vermutete Ursachen) oder wurden operativ sterilisiert (d. h. bilaterale Tubenligatur, komplette Hysterektomie, oder bilaterale Oophorektomie). Alle Operationen müssen mindestens einen Monat vor dem Start der Dosierung durchgeführt worden sein. 3. Patienten, die ab dem Zeitpunkt des Screenings für die RCT-Phase bis zum Beginn der Verlängerungsphase, folgende Zustände entwickeln bzw. aufweisen: • Jede neurologische Erkrankung, die zu einer kognitiven Beeinträchtigung beitragen könnte und die über die Beeinträchtigung, die durch die Alzheimer-Krankheit des Patienten verursacht wird, hinausgeht. • Jegliche psychiatrische Diagnose oder Symptome (z.B. Halluzinationen, schwere Depressionen oder Wahnvorstellungen), die die Durchführung der Studie bei den Patienten beeinträchtigen könnten. • Kontraindikationen für MRT-Scans, einschließlich Herzschrittmacher / Defibrillator, ferromagnetische Metallimplantate (z.B. im Schädel und Herzgeräte, die nicht als sicher für die Verwendung in MRT-Scannern zugelassen sind). • Andere signifikante pathologische Befunde im MRT des Gehirns während der RCT-Phase, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: zerebrale Kontusion, Enzephalomalazie, Aneurysmen, vaskuläre Fehlbildungen oder infektiöse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Läsionen. Patienten mit Hinweisen auf multiple lakunäre Infarkte oder Schlaganfälle mit Beteiligung eines großen Gefäßgebietes, schwere Erkrankungen der kleinen Gefäße oder der weißen Substanz, raumfordernde Läsionen oder Hirntumore sind auszuschließen, wenn diese Befunde nach Meinung des Prüfarztes und nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor die Studienverfahren oder die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen könnten. • Überempfindlichkeit gegen Lecanemab, einen der Hilfsstoffe oder gegen eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern. • Jede immunologische Erkrankung, die nicht ausreichend kontrolliert wird oder die eine chronische Behandlung mit Immunglobulinen, systemischen monoklonalen Antikörpern (oder Derivaten von monoklonalen Antikörpern), systemischen Immunsuppressiva oder Plasmapherese während der Studie erfordert. • Andere klinisch bedeutsame Anomalien in den körperlichen Untersuchungen, den Vitalzeichen, den Labortests oder dem EKG, die nach Ansicht des Prüfarztes weitere Untersuchungen oder Behandlungen erfordern oder die die Studienverfahren oder die Sicherheit beeinträchtigen könnten. • Bösartige Neubildungen (mit Ausnahme von Basal- oder Plattenepithelkarzinomen in situ der Haut oder lokalisiertem Prostatakrebs bei männlichen Patienten), die nicht stabil und angemessen kontrolliert sind oder die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen können. • Andere Erkrankungen (z.B. Herz-, Atemwegs-, Magen-Darm- oder Nierenerkrankungen), die nicht stabil und angemessen kontrolliert werden oder die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder die Bewertung der Studie beeinträchtigen könnten. • Schwere Seh- oder Hörbehinderung, die den Patienten daran hindern würde, die psychometrischen Tests korrekt durchzuführen. 4. Antwort "Ja" auf der C-SSRS, Suizidalität Typ vier oder fünf bei Visite 42, die nicht stabil und angemessen kontrolliert ist oder die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen könnten. 5. Patienten, die verbotene Arzneimittel einnehmen. **<u>Verlängerungsphase Teil B</u>** **Einschlusskriterien** 1. Patienten müssen Visite 146 (Verlängerungswoche 207) der Verlängerungsphase abgeschlossen haben. Nach Abschluss aller geplanten Messungen einschließlich der Verabreichung des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfpräparats bei Visite 146 treten die Patienten, unmittelbar in Teil B der Verlängerungsphase über. Nach Ermessen des Sponsors kann dieser Übergang auch vor Visite 146 erfolgen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch Weltweit in 235 Studienzentren in Nordamerika (112), Europa (48), Australien (7), Asien-Pazifik (47) und China (21)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**RCT-Phase** Interventionsgruppe: Lecanemab wurde zweiwöchentlich bei einer Dosis von 10 mg/kg in normaler Kochsalzlösung als 60-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Bei der Infusion musste ein terminaler 0,2 µM-Inline-Filter verwendet werden. Kontrollgruppe: 0,9%ige Kochsalzlösung als passendes Placebo zu Lecanemab wurde zweiwöchentlich als 60-minütige intravenöse Infusion verabreicht. **Verlängerungsphase** Lecanemab wurde zweiwöchentlich bei einer Dosis von 10 mg/kg in normaler Kochsalzlösung als 60-minütige intravenöse Infusion verabreicht (Open-Label).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**RCT-Phase** **Primäres Zielkriterium** • Untersuchung der Wirksamkeit von Lecanemab bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit durch die Bewertung der Überlegenheit von Lecanemab im Vergleich zu Placebo bezogen auf die Änderung zu Baseline des CDR-SB nach 18 Monaten Behandlung. **Wichtigste sekundäre Zielkriterien** • Bewertung, ob Lecanemab in der Senkung des Amyloid-Spiegels im Gehirn, gemessen anhand von Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala nach 18 Monaten Behandlung, im Vergleich zu Placebo überlegen ist. • Untersuchung der Wirksamkeit von Lecanemab durch die Bewertung der Überlegenheit von Lecanemab im Vergleich zu Placebo bezogen auf die Änderung zu Baseline in der ADAS-Cog14 nach 18 Monaten Behandlung. • Untersuchung der Wirksamkeit von Lecanemab durch die Bewertung der Überlegenheit von Lecanemab im Vergleich zu Placebo bezogen auf die Änderung zu Baseline im ADCOMS nach 18 Monaten Behandlung. • Untersuchung der Wirksamkeit von Lecanemab durch die Bewertung der Überlegenheit von Lecanemab im Vergleich zu Placebo bezogen auf die Änderung zu Baseline in der ADCS MCI-ADL nach 18 Monaten Behandlung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Andere sekundäre Zielkriterien • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lecanemab. • Untersuchung der Populations-Phamakokinetik (PK) von Lecanemab. **Biomarker Zielkriterien** • Bewertung, ob Lecanemab in der Senkung des Amyloid-Spiegels im Gehirn, gemessen mittels Amyloid-PET-SUVR nach drei, sechs, 12 und 18 Monaten Behandlung und Amyloid-PET anhand der Centiloid-Skala nach drei, sechs und 12 Monaten Behandlung, im Vergleich zu Placebo überlegen ist. • Bewertung, ob Lecanemab in der Konvertierung von Amyloid-positiven zu Amyloid-negativen Patienten, gemessen durch visuelle Bildanalyse, SUVR und Centiloid-Skala nach drei, sechs, 12 und 18 Monaten Behandlung, im Vergleich zu Placebo überlegen ist. • Untersuchung der Beziehung zwischen Veränderungen im Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala und Amyloid-PET-SUVR für die Amyloid-Level im Gehirn und den klinischen Veränderungen (CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCOMS, ADCS MCI-ADL und modifizierte iADRS). • Bewertung, ob Lecanemab in der Tau-Pathophysiologie, gemessen als Tau-PET-SUVR in der gesamten region of interest (ROI) der kortikalen grauen Substanz, meta-temporalen ROI, frontalen ROI, cingulären ROI, parietalen ROI, okzipitalen ROI, medialen temporalen ROI und temporalen ROI sowie in der globalen Tau-Belastung durch TauIQ nach 13 und 18 Monaten Behandlung, im Vergleich zu Placebo überlegen ist. • Untersuchung der Beziehung zwischen den Veränderungen des Amyloid-Spiegels im Gehirn (Amyloid-PET) und der Tau-Pathologie im Gehirn (Tau-PET). • Untersuchung der Beziehung zwischen den Veränderungen im Tau-PET und klinischen Veränderungen (CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCOMS, ADCS MCI-ADL und modifizierte iADRS). • Bewertung der Effekte von Lecanemab im Vergleich zu Placebo in Blut- und Liquor-Biomarkern der Pathologie der Alzheimer-Krankheit (Aβ[1-42], Aβ[1-40], Plasma-$Aβ_{42/40}$-Verhältnis, Neurogranin [nur Liquor], NFL, t-Tau und p-Tau [einschließlich, aber nicht beschränkt auf p-Tau181]) nach 12 und 18 Monaten Behandlung. • Untersuchung der Beziehung zwischen dem Effekt von Lecanemab auf den Amyloid-Spiegel im Gehirn und dem Effekt auf Blut- und Liquor-Biomarker der Neurodegeneration und Pathologie der Alzheimer-Krankheit. • Untersuchung der Beziehung zwischen dem Effekt von Lecanemab auf die Tau-Pathologie im Gehirn und dem Effekt auf Blut- und Liquor-Biomarker der Neurodegeneration und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pathologie der Alzheimer-Krankheit. • Untersuchung der Beziehung zwischen den Veränderungen des $A\beta_{42/40}$-Verhältnisses im Plasma und den p-Tau-Biomarkern im Plasma (einschließlich, aber nicht beschränkt auf p-Tau181). • Untersuchung der Beziehung zwischen den Biomarkern der Pathologie der Alzheimer-Krankheit (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Aβ[1-42], Aβ[1-40], Plasma-$A\beta_{42/40}$-Verhältnis, Neurogranin [nur Liquor], NFL, t-Tau und p-Tau) und klinischen Veränderungen (CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCOMS, ADCS MCI-ADL und modifizierte iADRS). • Bewertung des Effekts von Lecanemab auf die morphometrischen MRT-Messungen in verschiedenen Hirnregionen, gemessen mittels volumetrischer Magnetresonanztomographie (vMRI) nach sechs, 12 und 18 Monaten Behandlung. • Untersuchung der Beziehung zwischen Veränderungen der vMRI-Biomarker und klinischen Veränderungen (CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCOMS, ADCS MCI-ADL und modifizierte iADRS). **Exploratorische Zielkriterien** • Bewertung, ob Lecanemab im Vergleich zu Placebo überlegen ist, bezogen auf die Änderung zu Baseline in der modifizierten iADRS nach 18 Monaten Behandlung. • Bewertung, ob Lecanemab im Vergleich zu Placebo überlegen ist, bezogen auf die Änderungsrate über die Zeit (mean slope) auf der Grundlage des CDR-SB-Scores über 18 Monate Behandlung. • Bewertung, ob Lecanemab im Vergleich zu Placebo überlegen ist, bezogen auf die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen CDR-Scores nach 18 Monaten Behandlung. • Untersuchung der PK- und PD-Beziehung zwischen Lecanemab-Exposition und -Ansprechen mit Wirksamkeit, Biomarker-assoziierten Endpunkten und Sicherheitsendpunkten. • Untersuchung des Effekts von Lecanemab im Vergleich zu Placebo in der gesamten gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 18 Monaten Behandlung, gemessen anhand der folgenden Endpunkte: EQ-5D-5L und QOL-AD. • Untersuchung des Effekts von Lecanemab im Vergleich zu Placebo auf die Belastung des Studienpartners, gemessen anhand des ZBI nach 18 Monaten Behandlung. • Untersuchung der Muster der Ressourcennutzung und der damit verbundenen Kosten für die Versorgung von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit und ihren Studienpartnern unter Verwendung von Daten zur Inanspruchnahme medizinischer Leistungen.
6b	Änderungen der	Siehe Abschnitt 3b

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**RCT-Phase** Die Stichprobengröße wurde auf Basis des Vergleichs zwischen Lecanemab und Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt, die Veränderung im CDR-SB nach 18 Monaten im Vergleich zu Baseline, geschätzt. Folgende Annahmen wurden getroffen: • Eine Standardabweichung des primären Endpunkts von 2,031 und ein Behandlungsunterschied bei allen Patienten von 0,373 (Übernahme aus den Ergebnissen der Studie 201) • Eine Dropout-Rate von 20 % nach 18 Monaten • Eine Power von 90 %. Auf Grundlage dieser Annahmen wurde eine benötigte Gesamtstichprobengröße von 1.566 Patienten, darunter 783 Patienten in der Placebogruppe, und 783 Patienten in der Lecanemab-Gruppe berechnet, um den Behandlungsunterschied zwischen Lecanemab und Placebo unter Verwendung eines Zweistichproben-t-Tests und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) nachzuweisen. In Anbetracht der Tatsache, dass es etwa 200 Patienten gab, die aufgrund mildernder Umstände (z.B. COVID-19-Pandemie) drei oder mehr aufeinanderfolgende Dosen verpassten, wurden im Einvernehmen mit der Food and Drug Administration im Dezember 2020 weitere 200 Patienten randomisiert, um eine Power von 90 % beizubehalten, was eine Erhöhung der Gesamtstichprobengröße auf etwa 1.766 randomisierte Patienten zur Folge hatte. Um sicherzustellen, dass die Studienpopulation mit früheren Daten übereinstimmte, die bei den angegebenen Berechnungen verwendet wurden, sollten nicht weniger als 70 % der randomisierten Patienten ApoE ε4-Träger sein. **Verlängerungsphase** In der Verlängerungsphase wurde die Population der RCT-Phase übernommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalysen** Es wurden keine Zwischenanalysen in dieser Studie geplant. **Vorzeitiger Studienabbruch** • Es lagen keine statistischen Kriterien zum Abbruch der Studie vor. • Prüfärzte und Sponsoren behielten sich das Recht vor, die Studie aus medizinischen oder anderen Gründen abzubrechen, wenn dies nach jeweiligem Ermessen erforderlich schien.
8	Randomisierung,	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels Interactive Voice/Web Response System (IxRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Randomisierungsverhältnis** 1:1 (Lecanemab vs. Placebo) **Stratifizierung** • Klinische Subgruppen (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit vs. leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) • Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit (AChEI allein vs. Memantin allein vs. AChEI und Memantin vs. Keine) • ApoE ε4-Trägerstatus (ApoE ε4-Träger vs. Nichtträger) • Geografische Region (Nordamerika vs. Europa [mit Australien] vs. Asien-Pazifik vs. China). **Klinische Subgruppe** Die Zuteilung erfolgte ausgewogen, sodass nicht weniger als 50 % der Gesamtzahl der Patienten der klinischen Untergruppe MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit angehörten.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral nach einem computergenerierten Randomisierungsplan mittels IxRS nach der Zuteilung einer individuellen Patientennummer. Die Zuteilung erfolgte mittels eines IxRS gemäß computergenerierter Randomisierungsliste.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung erfolgte mittels eines IxRS gemäß computergenerierter Randomisierungsliste. Bei der Einschreibung (und nach erfolgreichem Abschluss von Visite 1 und 2) rief der Prüfarzt oder eine von ihm beauftragte Person das IxRS an, um die Patientendaten zu erfassen. Bei der Randomisierung (Visite 3) wies das IxRS jedem Probanden eine eindeutige sechsstellige Randomisierungsnummer zu.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	Doppelblindes Studiendesign (Patienten, Studienpartner, Prüfarzt, Mitarbeiter des Sponsors und das gesamte Personal, das an der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Durchführung und Interpretation der Studie beteiligt war) a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	**<u>RCT-Phase</u>** Für die Interventionsgruppe wurde Lecanemab in einer Kochsalzlösung zur Infusion zubereitet. Für die Kontrollgruppe wurde eine 0,9%ige Kochsalzlösung als passendes Placebo zu Lecanemab eingesetzt. Alle Teilnehmer erhielten verdeckt eine 60-minütige intravenöse Infusion alle zwei Wochen. Aufgrund der hohen Ähnlichkeit der Interventionen war für die Patienten, Studienpartner, Ärzte und das medizinische Personal nicht erkennbar, welcher Gruppe ein Patient zugewiesen wurde. Für die Verlängerungsphase war dieser Punkt nicht relevant, da es sich um eine Open-Label Studie handelt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Änderung zu Baseline des CDR-SB, Amyloid-PET-SUVR-Komposits, ADAS-Cog14, ADCOMS, ADCS MCI-ADL, iADRS, EQ-5D-5L, QOL-AD, ZBI und der Biomarker-assoziierten Endpunkte** • Berechnung des Least Squares (LS)-Mittelwerts pro Behandlungsgruppe und LS-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) zwischen den Behandlungsgruppen mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) nach 18 Monaten Behandlung erfolgte mittels Mixed Model with Repeated Measures (MMRM). • Das MMRM enthielt den Baseline-Wert als Kovariate und Behandlungsgruppe, Visite, Baseline-Wert*Visite, Behandlung*Visite und die Stratifizierungsfaktoren als feste Effekte. • Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde zur Modellierung der Kovarianz des Within-Subjects-Effekts verwendet. Wenn das MMRM nicht ausreichend konvergierte, wurde eine Kovarianzstruktur mit weniger Parametern verwendet, bis eine ausreichende Konvergenz des MMRM sichergesellt wurde. • Wenn eine strukturierte Kovarianz verwendet wurde, wurde der Sandwich-Schätzer zur Bestimmung der Varianz des Schätzers für den Behandlungseffekt verwendet. • Die Analyse enthielt alle beobachteten Werte nach Baseline inkl. der Werte, die nach dem Auftreten von intercurrent events (Beginn einer neuen Alzheimer-Begleitbehandlung oder Wechsel der Alzheimer-Begleitbehandlung oder Abbruch der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung) beobachtet wurden. • Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. • Die Nullhypothese lautete, dass es nach 18 Monaten keinen Unterschied in der mittleren Veränderung des CDR-SB-Wertes zwischen der Lecanemab-Behandlungsgruppe und der Placebogruppe gibt. Die Nullhypothese wurde für Lecanemab im Vergleich zu Placebo zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ getestet. **Korrelation zwischen den klinischen Änderungen zu Baseline nach 18 Monaten (CDR-SB, ADAS-Cog14, ADCOMS, ADCS MCI-ADL, modifizierte iADRS) und Biomarker-Änderungen zu Baseline nach 18 Monaten (Amyloid-PET-SUVR, Amyloid-PET unter Verwendung der Centiloid-Skala, Tau-PET-SUVR und TauIQ, globale Tau-Belastung, Blut- und Liquor-Biomarker [einschließlich, aber nicht beschränkt auf Aβ[1-42], Aβ[1-40], $Aβ_{42/40}$-Verhältnis, Neurogranin [nur Liquor], NFL, t-Tau und p-Tau [einschließlich, aber nicht beschränkt auf p-Tau181]], und vMRI)** • Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten und p-Wertes pro Behandlungsgruppe und insgesamt. • Darstellung von partiellen Pearson-Korrelationen, bereinigt um den Baseline-Wert des Biomarkers und des klinischen Endpunkts, zusammen mit p-Werten für die einzelnen Behandlungsgruppen. • Darstellung von Streudiagrammen mit Regressionslinien. **Sicherheit und Verträglichkeit** • Darstellung mittels deskriptiver Statistik. • Berechnung der Exposition-adjustierten Inzidenzrate für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach MedDRA System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT).

12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**<u>Sensitivitätsanalysen</u>**
		CDR-SB
		• Die logarithmisch transformierte Veränderung des CDR-SB gegenüber der Baseline wurde mit Hilfe eines MMRM analysiert, um eine mögliche Schiefe der Daten zu korrigieren.
		• Sensitivitätsanalysen hinsichtlich fehlender Werte:
		  • Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance (ANCOVA)) nach multipler Imputation nach 18 Monaten Behandlung.
		  • Tipping Point-Analyse anhand des Shift-Parameters (Delta) für jede Behandlungsgruppe getrennt auf Basis multipler Imputation.
		  • MMRM unter der Betrachtung von den Stratifizierungsfaktoren zur Randomisierung basierend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		auf dem IxRS. **<u>Subgruppenanalysen</u>** Folgende Subgruppen wurden in den primären und sekundären Wirksamkeits- und Biomarker-assoziierten Endpunkten bewertet: • Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 bis < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (Weiblich, Männlich) • Region (Nordamerika, Europa [mit Australien], Asien/Pazifik) • Ethnizität (Hispanisch oder lateinamerikanisch, Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch) • Ethnische Gruppe (Kaukasisch, Schwarz oder Afroamerikanisch, Asiatisch, andere) • Klinische Subgruppe (MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit, leichte Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) • ApoE ε4-Trägerstatus (Träger oder Nichtträger) • ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp (homozygote Träger, heterozygote Träger oder Nichtträger) • Verwendung von Arzneimitteln zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit zu Baseline (Ja oder Nein). Für ausgewählte Sicherheitsanalysen wurden die Subgruppenanalysen für alle Subgruppen mit Ausnahme des ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp durchgeführt. Für ARIA-E, ARIA-H, das Sicherheits-MRT und Exposition wurden die Subgruppenanalysen nach ApoE ε4-Trägerstatus und ApoE ε4-Trägerstatus gemäß Genotyp vorgenommen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses befindet sich in der Abbildung 4-22 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a) Lecanemab: 898 Placebo: 897 b) Lecanemab: 898 Placebo: 897 c) Lecanemab: 859 Placebo: 875

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-22)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Gesamtdauer der Studienteilnahme betrug in der RCT-Phase 24 Monate, bestehend aus einer Screening-Phase von drei Monaten, einer Behandlungsphase von 18 Monaten und einem Follow-Up von drei Monaten nach Abschluss der Behandlung. Die Verlängerungsphase läuft entweder für vier Jahre oder bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Lecanemab oder bis ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis in dieser Indikation nicht nachgewiesen wird.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die RCT-Phase der Clarity AD wurde wie geplant beendet. Die Verlängerungsphase der Studie ist noch laufend.

a: nach CONSORT 2010.

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ADA: Anti-Drug Antikörper; ADAS-Cog14: Alzheimer 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; Aβ: Amyloid-Beta; ANCOVA: Analysis of Covariance; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; 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); AUC: Area under the curve; BACE: β-Site-Amyloid-Precursor-Protein-spaltendes Enzym; BMI: Body-Mass-Index; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID-19: Coronavirus disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019); CRF: Case Report Form; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EKG: Elektrokardiogramm; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D-5L: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version; EU: Europäische Union; FAS: Full Analysis Set; FAS+: Full Analysis Set Plus; FDA: Food and Drug Administration; GDS: Geriatric Depression Scale; hCG: humanes Choriongonadotropin; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; iADRS: Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale; INR: Internationale normalisierte Ratio; IU: Internationale Einheiten; IUS: Intrauterines Hormonabgabesystem; IxRS: Interactive Voice/Web Response System; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; LLN: Lower limit of normal (Untere Grenze der Norm); LP: Lumbalpunktion; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MCI: Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; MMA: Methylmalonsäure; MMRM: Mixed Model with Repeated Measures, MMST: Mini-Mental-Status-Test; MRT: Magnetresonanztomographie; MWD: Mittelwertdifferenz; NFL: Neurofilament light; NIA-AA: National Institute on Aging - Alzheimer's Association; PD: Pharmakodynamik; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; PK: Pharmakokinetik; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PT: Preferred Terms; p-Tau: Hyperphosphorylisiertes

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Tau-Protein: p-Tau181: Phospho-Tau181; QOL-AD: Quality of life in Alzheimer's disease scale; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); ROI: Region of Interest; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Classes; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SUVR: Standard-Uptake-Value-Ratio; TIA: Transitorische ischämische Attacke; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; t-Tau: Gesamt-Tau; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika); vMRI: volumetrische Magnetresonanztomographie; vs.: versus; WMS-IV LMII: Wechsler Memory Scale-IV Logical Memory subscale II; ZBI: Zarit Burden Interview; α: Signifikanzniveau; β-hCG: Beta-humanes Choriongonadotropin; µM: Mikrometer		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

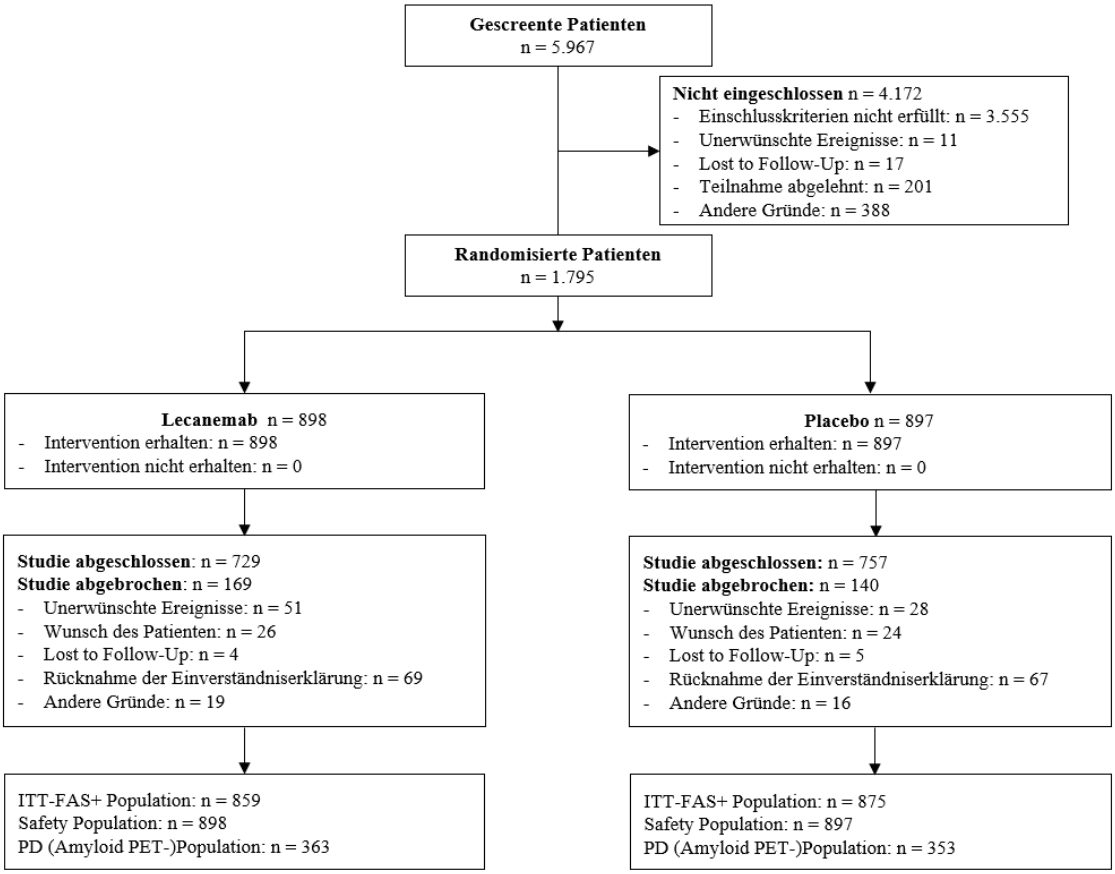


Abbildung 4-22: Flow-Chart gemäß CONSORT der Studie Clarity AD

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-131 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Clarity AD

Studie: Clarity AD

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Data on file: Clinical Study Report, BAN2401-G000-301 vom 13.03.2023 (Eisai Inc. 2023b)	Clarity AD

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines unabhängigen *Interactive Voice/Web Response System* (IxRS) durchgeführt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines unabhängigen IxRS durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase bis zum Eintritt in die Verlängerungsphase waren die Patienten und ihre Studienpartner über die Gruppenzuteilung verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase bis zum Eintritt in die Verlängerungsphase war das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.
Die Doppel-Verblindung von Patienten und medizinischem (Fach-)Personal wurde gewählt, um die Validität zwischen den Behandlungsarmen zu garantieren und potenzielle Verzerrungen bei der Datenerhebung und Evaluation der Endpunkte zu verhindern.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie Clarity AD war eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, 18-monatige Parallelgruppenstudie der Phase 3 (RCT-Phase). Die formale Qualität der Studie im Sinne der evidenzbasierten Medizin wurde als sehr gut beurteilt, da die Randomisierungssequenz adäquat mittels eines computerbasierten IxRS-Systems erzeugt wurde, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und Patienten, ihre Studienpartner sowie behandelnde Personen verblindet waren. Des Weiteren gab die Ergebnisdarstellung keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden. Weitere Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial lagen für die Studie nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Clinical Dementia Rating (Globaler CDR-Score und Sum of Boxes (CDR-SB))

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase waren die Patienten, ihre Studienpartner und das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Basis des Intention-to-treat (ITT) Full Analysis Set Plus (FAS+) durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 lagen in beiden Behandlungsarmen über 80 %. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt CDR (Globaler CDR-Score und CDR-SB) wurde als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 waren ausreichend hoch. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT FAS+ Population, welche 96,6 % der ITT-Population entsprach, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale 14 (ADAS-Cog14)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase waren die Patienten, ihre Studienpartner und das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Basis des ITT FAS+ durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 lagen in beiden Behandlungsarmen über 80 %. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für die ADAS-Cog14 wurde als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 waren ausreichend hoch. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT FAS+ Population, welche 96,6 % der ITT-Population entsprach, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Alzheimer's disease composite score (ADCOMS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase waren die Patienten, ihre Studienpartner und das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Basis des ITT FAS+ durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 lagen in beiden Behandlungsarmen über 80 %. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den ADCOMS wurde als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 waren ausreichend hoch. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT FAS+ Population, welche 96,6 % der ITT-Population entsprach, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: European Quality of life - 5 Dimensions – 5 level version Visual Analogue Scale (EQ-5D-5L VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase waren die Patienten, ihre Studienpartner und das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Basis des ITT FAS+ durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 lagen in beiden Behandlungsarmen über 80 %. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-

Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für die EQ-5D-5L VAS wurde als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 waren ausreichend hoch. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT FAS+ Population, welche 96,6 % der ITT-Population entsprach, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment (ADCS MCI-ADL)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase waren die Patienten, ihre Studienpartner und das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Basis des ITT FAS+ durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 lagen in beiden Behandlungsarmen über 80 %. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für die ADCS MCI-ADL wurde als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 waren ausreichend hoch. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT FAS+ Population, welche 96,6 % der ITT-Population entsprach, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Quality of Life in Alzheimer's disease scale (QOL-AD)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase waren die Patienten, ihre Studienpartner und das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Basis des ITT FAS+ durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 lagen in beiden Behandlungsarmen über 80 %. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für die QOL-AD wurde als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 waren ausreichend hoch. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT FAS+ Population, welche 96,6 % der ITT-Population entsprach, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Zarit Burden Interview (ZBI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase waren die Patienten, ihre Studienpartner und das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Basis des ITT FAS+ durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline-Wert sowie mindestens eine Fragebogenauswertung nach Baseline vorlag. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 lagen in beiden Behandlungsarmen über 80 %. Das ITT FAS+ entsprach 96,6 % der ITT-Population, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für das ZBI wurde als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Die Rücklaufquoten zu Woche 79 waren ausreichend hoch. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT FAS+ Population, welche 96,6 % der ITT-Population entsprach, womit der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung unter 5 % lag. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase waren die Patienten, ihre Studienpartner und das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Basis des PD-Analysesets für Amyloid PET durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Amyloid-PET vorlag. Das PD-Analyseset für Amyloid-PET entsprach 39,9 % der ITT-Population. Damit wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Biomarker-assoziierten Endpunkt Amyloid-PET mittels Centiloid-Skala wurde als hoch eingestuft, da eine Verzerrung durch die gegenüber der ITT-Population reduzierte PD-Population für Amyloid-PET nicht ausgeschlossen werden konnte. Es lagen jedoch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren während der Randomisierungsphase verblindet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren.

Endpunkt: Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase waren die Patienten, ihre Studienpartner und das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Basis des PD-Analysesets für Amyloid PET durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Amyloid-PET vorlag und die zu Baseline Amyloid-positiv waren. Zudem wurden nur Patienten berücksichtigt, die an der Amyloid-PET Substudie teilnahmen. Zu Woche 79 lag für 58,2 % der Patienten in diesem Analyseset eine Bewertung des Amyloid-PET-Status vor. Das PD-Analyseset für Amyloid-PET mit Patienten, die zu Baseline Amyloid-positiv waren und an der Amyloid-PET Substudie teilnahmen, entsprach 32,6 % der ITT-Population. Damit wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Biomarker-assoziierten Endpunkt Konvertierung von Amyloid-positiv zu Amyloid-negativ wurde als hoch eingestuft, da eine Verzerrung durch die gegenüber der ITT-Population reduzierte PD-Population für Amyloid-PET mit Patienten, die zu Baseline Amyloid-positiv waren und an der Amyloid-PET Substudie teilnahmen, nicht ausgeschlossen werden konnte. Es lagen jedoch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren während der Randomisierungsphase verblindet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren.

Endpunkt: Liquor Aβ $_{42/40}$-Verhältnis

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase waren die Patienten, ihre Studienpartner und das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Basis des PD-Analysesets für Liquor durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Liquor vorlag. Das PD-Set für Liquor entsprach 15,7 % der ITT-Population. Damit wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Biomarker-assoziierten Endpunkt Liquor Aβ $_{42/40}$-Verhältnis wurde als hoch eingestuft, da eine Verzerrung durch die gegenüber der ITT-Population reduzierte PD-Population für Liquor nicht ausgeschlossen werden konnte. Es lagen jedoch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren während der Randomisierungsphase verblindet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren.

Endpunkt: Liquor p-Tau181

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase waren die Patienten, ihre Studienpartner und das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Basis des PD-Analysesets für Liquor durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Liquor vorlag. Das PD-Set für Liquor entsprach 15,7 % der ITT-Population. Damit wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Biomarker-assoziierten Endpunkt Liquor p-Tau181 wurde als hoch eingestuft, da eine Verzerrung durch die gegenüber der ITT-Population reduzierte PD-Population für Liquor nicht ausgeschlossen werden konnte. Es lagen jedoch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren während der Randomisierungsphase verblindet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren.

Endpunkt: Liquor Gesamt-Tau (t-Tau)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase waren die Patienten, ihre Studienpartner und das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Basis des PD-Analysesets für Liquor durchgeführt, welches alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein PD-Baseline-Wert sowie mindestens eine PD-Auswertung nach Baseline für Liquor vorlag. Das PD-Set für Liquor entsprach 15,7 % der ITT-Population. Damit wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Biomarker-assoziierten Endpunkt Liquor t-Tau wurde als hoch eingestuft, da eine Verzerrung durch die gegenüber der ITT-Population reduzierte PD-Population für Liquor nicht ausgeschlossen werden konnte. Es lagen jedoch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren während der

Randomisierungsphase verblindet. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Randomisierungsphase waren die Patienten, ihre Studienpartner und das gesamte mit der Durchführung und Auswertung der Studie befasste Personal, einschließlich des Prüfarztes, des Personals der Prüfstelle und des Sponsors über die Gruppenzuteilung verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen erfolgten auf Basis des präspezifizierten Safety Analysis Sets (SAS), in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle randomisierten Patienten wurden in das SAS eingeschlossen. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für die Analysen zur Verträglichkeit erfolgte die Gruppenzuteilung anhand der tatsächlichen Behandlung unabhängig von der randomisierten Gruppenzuteilung.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gefunden.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für die Verträglichkeit wurde als niedrig eingestuft, da sowohl die Patienten als auch die Behandler während der Randomisierungsphase verblindet waren. Eine ergebnisabhängige

Berichterstattung konnte ausgeschlossen werden. Die Analysen erfolgten auf Basis des SAS, in das alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*

- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: