

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Donanemab (Kisunla®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse wesentlicher Endpunkte für Teilpopulation a1 und a2	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Ableitung des Zusatznutzens von Donanemab für patientenrelevante und statistisch signifikante Endpunkte über beide Teilpopulationen a1 und a2	25
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChE-I	Acetylcholinesterase-Inhibitor
AD	Alzheimer-Krankheit
ADAS-Cog13	Alzheimer's Disease Assessment Scale – 13-item Cognitive subscale
ADCS-iADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumentelle Aktivitäten des alltäglichen Lebens (ADCS-instrumental Activities of Daily Living subscale)
AD-Demenz	Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ApoE-ε4	Apolipoprotein E-ε4
ARIA	Amyloidbedingte Bildgebungsanomalien (Amyloid-Related Imaging Abnormalities)
ARIA-E	Amyloidbedingte Bildgebungsanomalien - Ödem/Effusion (ARIA-edema/effusions)
ARIA-H	Amyloidbedingte Bildgebungsanomalien - Hämorrhagie (ARIA-hemorrhage/hemosiderin deposition)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDR	Clinical Dementia Rating
CDR-GS	Clinical Dementia Rating - Global Score
CDR-SB	Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes
CSF	Cerebrospinal Fluid
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
iADRS	Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision - German Modification
IRR	Infusion Related Reactions

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
MCI-AD	Leichte kognitive Störung infolge der Alzheimer-Krankheit (Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
mITT	Modified Intention-to-treat
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
p.o.	Peroral
PET	Positronenemissionstomographie
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
QoL-AD	Quality of Life in Alzheimer's Disease
RD	Risikodifferenz
RMP	Risikomanagementplan (Risk-Management-Plan)
RR	Relatives Risiko
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SoC	Therapiestandard (Standard of Care)
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lilly Deutschland GmbH
Anschrift:	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eli Lilly Nederland B.V.
Anschrift:	Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Donanemab
Handelsname:	Kisunla®
ATC-Code:	N06DX05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45421
Pharmazentralnummer (PZN)	19690119
ICD-10-GM-Code	F06.7, F00.0/G30, F00.1/G30.1, F00.2/G30.8, F00.9/G30.9
Alpha-ID	I85615; I3519; I84671; I85616; I3520; I111034; I84670; I85618; I111652; I85617; I3521; I23256; I85621; I85619; I85620; I23257; I23254; I23255; I23258; I23259; I89697.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Donanemab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung und leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit), die heterozygote Apolipoprotein E-ε4 (ApoE-ε4)-Träger oder ApoE-ε4-Nichträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4).	24.09.2025	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

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

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	MCI-AD	Beobachtendes Abwarten
A	Leichte AD-Demenz	<u>Donepezil</u> oder <u>Galantamin</u> oder <u>Rivastigmin</u>

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

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

Zum Zeitpunkt der Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) war die geplante Zielpopulation von Donanemab nicht auf heterozygote ApoE-ε4-Träger und ApoE-ε4-Nichtträger beschränkt. Im Laufe des Zulassungsprozesses hat sich diese Einschränkung ergeben, welche jedoch keine Auswirkung auf die vom G-BA festgelegte zVT hat.

Entsprechend der Festlegung der zVT durch den G-BA wurde die Zielpopulation in zwei Teilstufen aufgeteilt:

Leichte kognitive Störung infolge der Alzheimer-Krankheit (MCI-AD) – Teilstufe a1

Für Erwachsene mit MCI-AD wurde „beobachtendes Abwarten“ als zVT festgelegt.

Leichte Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (Leichte AD-Demenz) – Teilpopulation a2

Für Erwachsene mit leichter AD-Demenz wurden die Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) Donepezil, Galantamin und Rivastigmin als zVT festgelegt.

Lilly stimmt jeweils der vom G-BA festgelegten zVT in der Teilpopulation a1 und a2 zu.

Gesamte Zielpopulation (ergänzend)

Zusätzlich wurde die gesamte Zielpopulation von Donanemab für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt, um dem klinischen Kontinuum der Alzheimer-Krankheit und der unzureichenden diagnostischen Trennschärfe in diesem frühen symptomatischen Stadium adäquat Rechnung zu tragen. Der Vergleich bezieht sich in dieser Situation auf eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsprogression auf dem Alzheimer-Kontinuum und unter Auswahl von beobachtendem Abwarten und der Anwendung von AChE-I (Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Nutzen von Donanemab gilt mit der Zulassung durch die Europäische Kommission für Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit als belegt. Anders als bei den bislang verfügbaren, rein symptomatisch wirkenden Antidementiva, kann Donanemab als kausale Therapie durch eine rasche Elimination von Amyloid-Plaques das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit bereits ab dem Stadium der leichten kognitiven Störung klinisch relevant verlangsamen.

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Donanemab für die vorliegende frühe Nutzenbewertung basiert auf der pivotalen AACI Studie.

Bei der AACI Studie handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Donanemab bei Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit.

In die Studie wurden Erwachsene im Alter von 60 bis einschließlich 85 Jahren mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit eingeschlossen, charakterisiert durch eine allmähliche und fortschreitende Verschlechterung der Gedächtnifunktion seit ≥ 6 Monaten und einen Mini-Mental-Status-Test (MMST) Score von 20 bis einschließlich 28 Punkten. Die Patienten mussten eine Amyloid- β -Pathologie mittels Amyloid-PET-Scan aufweisen.

Zu Beginn der 76-wöchigen Doppelblindphase wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Donanemab und Placebo randomisiert.

Patienten, die zu Woche 24, Woche 52 oder Woche 76 eine Entfernung der Amyloid-Plaques im Amyloid-PET-Scan aufwiesen, wurden unter Wahrung der Doppelverblindung von Donanemab auf Placebo umgestellt.

In beiden Behandlungsarmen war eine Begleitmedikation mit Antidementiva erlaubt, sofern die Dosierung seit mindestens ca. 30 Tagen vor Randomisierung unverändert blieb.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS)-Scores von Baseline bis Woche 76.

Der iADRS ist eine integrierte Skala zur Bewertung von Kognition und Alltagsfunktion, die sich aus Punkten der Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog13) und der Alzheimer's Disease Cooperative Study - instrumental Activities of Daily Living scale (ADCS-iADL) zusammensetzt und die Kernbereiche des klinischen Kontinuums der Alzheimer-Krankheit misst.

Weitere wichtige sekundäre Endpunkte basierten auf der Clinical Dementia Rating (CDR), einem etablierten Instrument zur Bewertung der Kognition und Alltagsaktivitäten mittels semistrukturierten Interviews von Patienten und Studienpartnern.

Um die gesamte Zielpopulation sowie gemäß der jeweiligen G-BA Fragestellung Teilpopulation a1 und a2 adäquat abzubilden, wurde die ursprüngliche Analysepopulation der AACI Studie wie folgt modifiziert:

- i) Patienten mit Memantin-Behandlung zu Baseline wurden von der Analysepopulation ausgeschlossen, da Memantin nicht zur Behandlung der MCI-AD und der leichten AD-Demenz zugelassen ist;
- ii) homozygote ApoE ε4-Träger wurden aufgrund der Vorgaben des zugelassenen Anwendungsgebiets ausgeschlossen;
- iii) Da eine klinische Differenzierung des Krankheitsstadiums zu Studienbeginn nicht vorgesehen war, wurde für die Bildung der Teilpopulation a1 und a2 die Therapiesituation vor Randomisierung als bestmöglicher Indikator für das Krankheitsstadium betrachtet: Unter der Annahme einer Zulassungs- und Leitlinien-konformen Anwendung wurden AChE-I zu Baseline als Indikator für das Vorliegen einer leichten AD-Demenz herangezogen (Teilpopulation a2). Patienten ohne AChE-I zu Baseline wurden dem Stadium der MCI-AD zugeordnet (Teilpopulation a1).

Zur Abbildung des Therapieziels der Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung wurden Ereigniszeitanalysen als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten durchgeführt. Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als mindestens 15%-ige Verschlechterung (bezogen auf die Skalenspannweite des jeweiligen Instruments) ohne nachfolgende Verbesserung.

Zur Abbildung des Therapieziels des vollständigen Erhalts der Kognition und Alltagsaktivitäten wurden Responderanalysen durchgeführt. Je Behandlungsarm wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten ermittelt, die im jeweiligen Instrument einen vollständigen Erhalt bzw. vollständige Progressionsfreiheit erreichten, definiert als keine Verschlechterung gegenüber dem Baselinewert zu Woche 76.

Ergebnisse aus der AACI Studie

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte – getrennt nach Teilpopulation a1 und a2 – dargestellt.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse wesentlicher Endpunkte für Teilpopulation a1 und a2

Behandlungsarm-Vergleich	Donanemab(/SoC) vs. Placebo(/SoC) in % Effektschätzer [95% KI]; p-Wert	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Teilpopulation (mITT)	MCI-AD (Teilpopulation a1) N = 554	Leichte AD-Demenz (Teilpopulation a2) N = 568
Endpunkt		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS ($\geq 15\%$)	9,9 vs. 13,7 HR: 0,88 [0,53; 1,46]; 0,621 5,6 vs. 14,1 HR: 0,49 [0,27; 0,88]; 0,017	11,6 vs. 19,9 HR: 0,69 [0,45; 1,07]; 0,100 10,8 vs. 20,3 HR: 0,63 [0,40; 0,98]; 0,041
ADAS-Cog13		
ACDS-iADL	17,3 vs. 23,0 HR: 0,78 [0,53; 1,14]; 0,193 24,1 vs. 15,3 RR: 1,67 [1,14; 2,46]; 0,009	20,6 vs. 31,6 HR: 0,74 [0,53; 1,03]; 0,077 20,8 vs. 10,8 RR: 2,00 [1,30; 3,07]; 0,002
Vollständiger Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS zu Woche 76		
ADAS-Cog13	26,9 vs. 17,7 RR: 1,68 [1,15; 2,46]; 0,008	24,3 vs. 14,1 RR: 1,77 [1,20; 2,60]; 0,004
ACDS-iADL	34,8 vs. 27,5 RR: 1,29 [0,98; 1,69]; 0,070 12,3 vs. 26,7 HR: 0,42 [0,28; 0,64]; <,001	28,7 vs. 19,9 RR: 1,46 [1,07; 1,99]; 0,018 21,3 vs. 33,3 HR: 0,70 [0,50; 0,97]; 0,030
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB ($\geq 15\%$)		
Vollständiger Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB zu Woche 76	27,4 vs. 20,0 RR: 1,43 [1,01; 2,02]; 0,045	25,1 vs. 13,9 RR: 1,85 [1,26; 2,70]; 0,002
Zeit bis zu jeglichem Krankheitsprogress nach CDR-GS	26,8 vs. 35,9 HR: 0,74 [0,55; 0,9997]; 0,0498	29,6 vs. 46,4 HR: 0,67 [0,51; 0,88]; 0,004
Klinische Progressionsfreiheit nach CDR-GS zu Woche 76	67,0 vs. 55,7 RR: 1,22 [1,003; 1,48]; 0,046	62,4 vs. 45,1 RR: 1,42 [1,16; 1,74]; <,001
Sicherheit		
Teilpopulation (mSAF)	MCI-AD (Teilpopulation a1) N = 550	Leichte AD-Demenz (Teilpopulation a2) N = 565
Endpunkt		
Schwere UE	11,7 vs. 7,1 RR: 1,66 [0,97; 2,85]; 0,079	12,0 vs. 7,6 RR: 1,59 [0,95; 2,66]; 0,088

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsarm-Vergleich	Donanemab(/SoC) vs. Placebo(/SoC) in % Effektschätzer [95% KI]; p-Wert	
Schwerwiegende UE	16,0 vs. 13,4 RR: 1,20 [0,80; 1,79]; 0,402	19,0 vs. 13,7 RR: 1,38 [0,95; 2,01]; 0,110
UE mit Todesfolge	1,1 vs. 0,4 RR: 2,87 [0,30; 27,44]; 0,624	2,9 vs. 1,0 RR: 2,83 [0,76; 10,57]; 0,132
Abbruch der Behandlung aufgrund UE	11,0 vs. 3,0 RR: 3,71 [1,74; 7,92]; <,001	13,5 vs. 3,1 RR: 4,37 [2,15; 8,88]; <,001
Erkrankungen des Nervensystems SOC, jegliche Schwere	53,0 vs. 36,4 RR: 1,46 [1,20; 1,76]; <,001	47,8 vs. 30,2 RR: 1,58 [1,28; 1,96]; <,001
Erkrankungen des Nervensystems SOC, schwer	4,3 vs. 0,7 RR: 5,74 [1,30; 25,42]; 0,012	4,0 vs. 1,4 RR: 2,92 [0,94; 9,06]; 0,066
ARIA-H PT ^a , jegliche Schwere	18,9 vs. 7,8 RR: 2,42 [1,50; 3,89]; <,001	16,4 vs. 6,5 RR: 2,52 [1,51; 4,19]; <,001
ARIA-E PT ^b , jegliche Schwere	22,4 vs. 2,6 RR: 8,62 [4,02; 18,47]; <,001	17,9 vs. 0,7 RR: 26,02 [6,39; >100]; <,001
Oberflächliche Siderose des Zentralnervensystems PT ^c	8,5 vs. 1,1 RR: 7,66 [2,33; 25,14]; <,001	3,6 vs. 0,7 RR: 5,31 [1,17; 24,02]; 0,018
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen SOC, jegliche Schwere	31,7 vs. 20,4 RR: 1,55 [1,16; 2,07]; 0,004	33,9 vs. 24,4 RR: 1,39 [1,07; 1,81]; 0,016
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion PT, jegliche Schwere	9,6 vs. 0,4 RR: 25,85 [3,54; >100]; <,001	5,8 vs. 0,3 RR: 16,99 [2,27; >100]; <,001

N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Analyse-Set; SoC: Standard-of-Care (umfasst Donepezil, Galantamin und Rivastigmin)

Weitere Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Amyloid-bedingte Anomalie-Mikroblutung und Hämosiderin-ablagerung bei der Bildgebung

b: Amyloid-bedingte Anomalie-Ödem/Effusion bei der Bildgebung.

c: Oberflächliche Siderose des Zentralnervensystems stellt eine Form der ARIA-H dar.

Die meisten ARIA-E nach AESI waren asymptomatisch, nur 5,6% der Patienten unter Donanemab in der gesamten Zielpopulation waren von einem symptomatischen ARIA-E nach AESI betroffen.

Makrohämorrhagien traten nur bei 2 Patienten unter Donanemab(/SoC) vs. 1 Patienten unter Placebo(/SoC) auf.

ARIA-bedingte Todesfälle im Zusammenhang mit Donanemab traten vereinzelt auf (0,4%, drei Patienten).

HR, 95% KI und p-Wert für Ereigniszeitanalysen wurden mittels stratifizierter Cox Proportional Hazard-Regression ermittelt, adjustiert für Alter zu Baseline sowie Wert der jeweiligen abhängigen Variable zu Baseline und unter Verwendung der Tau-Kategorie zu Baseline als Stratifizierungsfaktor.

Responderanalysen erfolgten mittels logistischer Regression zu Woche 76 mit Termen für Behandlung, Alter zu Baseline, Tau-Kategorie zu Baseline sowie Wert der jeweiligen abhängigen Variable zu Baseline. Aus dem logistischen Regressionsmodell wurde RR, OR sowie die RD geschätzt. Konfidenzintervalle zum 95% Niveau sowie p-Werte wurden mittels der Delta-Methode berechnet. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation unter der Annahme von zufällig fehlenden Werten ersetzt.

Für Sicherheitsendpunkte (d. h. jeweils Patienten mit mindestens einem Ereignis bis Woche 76) wurden aufgrund geringer Ereigniszahlen unstratifizierte Mantel-Haenszel-Schätzer für RR, OR und die RD ermittelt. P-Werte wurden basierend auf einem exakten Test nach Fisher berechnet.

Die Erhebung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach QoL-AD wurde durch ein Protokolladdendum ergänzt, nachdem die Randomisierung der Patienten begonnen hatte. Daher liegen

Behandlungsarm-Vergleich	Donanemab(/SoC) vs. Placebo(/SoC) in % Effektschätzer [95% KI]; p-Wert
Ergebnisse zum QoL-AD nur für ca. 44% (N=499) der mITT Population (N=1.122) (sog. Addendum-4-Population) vor. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede.	

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Teilstudien a1 und a2 beschrieben, die für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Die Ergebnisse für die gesamte Zielpopulation spiegelten die Befunde der Teilstudien a1 und a2 wider (für die Ergebnisse der gesamten Zielpopulation wird auf Modul 4A verwiesen).

Teilpopulation a1 - MCI-AD

Die Teilstudie a1 umfasst Erwachsene mit MCI-AD, die heterozygote ApoE-ε4-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind. Die Patienten waren durchschnittlich 73 bis 74 Jahre alt. Der Anteil von Frauen war höher als der Anteil von Männern. Die überwiegende Mehrheit der Patienten war weiß (über 90%). Die Patienten zeigten im Durchschnitt seit über 3 Jahren Symptome, die Diagnose wurde durchschnittlich 1 bis 2 Jahre vor Studienbeginn gestellt. Die Patienten erhielten zu Baseline keine AChE-I.

Gesamtmortalität (Teilpopulation a1 – MCI-AD)

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donanemab und Placebo.

Kognition und Alltagsaktivitäten (Teilpopulation a1 – MCI-AD)

Das Risiko einer dauerhaften Verschlechterung der Kognition nach ADAS-Cog13 ($\geq 15\%$) war unter Donanemab im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant um 51% reduziert (HR: 0,49 [95% KI: 0,27; 0,88]; $p = 0,017$).

Zu Woche 76 hatte ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten im Donanemab-Arm einen vollständigen Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS im Vergleich zum Placebo-Arm (24,1% vs. 15,3%; RR: 1,67 [95% KI: 1,14; 2,46]; $p = 0,009$). Die Auswertung der Einzelinstrumente ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Donanemab im ADAS-Cog13 (26,9% vs. 17,7%; RR: 1,68 [95% KI: 1,15; 2,46]; $p = 0,008$) und einen numerischen Vorteil im ADCS-iADL (34,8% vs. 27,5%; RR: 1,29 [95% KI: 0,98; 1,69]; $p = 0,070$).

In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich ein statistisch signifikantes, um 58% reduziertes Risiko einer dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB (Total) unter Donanemab im Vergleich zu Placebo (HR: 0,42 [95% KI: 0,28; 0,64]; $p < 0,001$). Der Effekt war auch jeweils in den Domänen Kognition und Alltagsaktivitäten statistisch signifikant zugunsten von Donanemab (Kognition: 15,8% vs. 27,4%; HR: 0,58 [95% KI: 0,40; 0,84]; $p = 0,004$; Alltagsaktivitäten: 18,3% vs. 28,1%; HR: 0,63 [95% KI: 0,44; 0,90]; $p = 0,012$).

Einen vollständigen Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB (Total) zu Woche 76 hatte ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten im Donanemab-Arm als

im Placebo-Arm (27,4% vs. 20,0%; RR: 1,43 [95% KI: 1,01; 2,02], $p = 0,045$). Konsistente Effekte zeigten sich in den Domänen Kognition (36,8% vs. 26,3%; RR: 1,45 [95% KI: 1,09; 1,92]; $p = 0,011$) und Alltagsaktivitäten (35,0% vs. 28,9%; RR: 1,23 [95% KI: 0,94; 1,63]; $p = 0,136$).

Das Risiko für einen Krankheitsprogress nach CDR-GS (in ein schwereres Krankheitsstadium) war unter Donanemab im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant reduziert (HR: 0,74 [95% KI: 0,55; 0,9997]; $p = 0,0498$). Zu Woche 76 zeigte ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten eine klinische Progressionsfreiheit nach CDR-GS im Donanemab-Arm als im Placebo-Arm (67,0% vs. 55,7%; RR: 1,22 [95% KI: 1,003; 1,48]; $p = 0,046$).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und individuelle unerwünschte Ereignisse (Teilpopulation a1 – MCI-AD)

Keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede zeigten sich für jegliche schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) sowie UE mit Todesfolge.

Für Abbruch der Behandlung aufgrund UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Donanemab gegenüber Placebo (11,0% vs. 3,0%; RR: 3,71 [95% KI: 1,74; 7,92]; $p < 0,001$). Die Ereignisrate im Donanemab-Arm wurde im Wesentlichen durch Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und Amyloid-related Imaging Abnormality (ARIA)-bezogene Ereignisse getrieben.

Erkrankungen des Nervensystems SOC traten bis Woche 76 bei einem statistisch signifikant höheren Anteil der Patienten im Donanemab als im Placebo-Arm auf (jegliche Schwere 53,0% vs. 36,4%; RR: 1,46 [95% KI [1,20; 1,76]; $p < 0,001$; schwere Ereignisse: 4,3% vs. 0,7%; RR: 5,74 [95% KI: 1,30; 25,42]; $p = 0,012$). Der Unterschied in der Häufigkeit der Erkrankungen des Nervensystems SOC jeglicher Schwere ist insbesondere auf Amyloidbedingte Anomalie-Ödem/Effusion bei der Bildgebung PT, Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Hämosiderinablagerung bei der Bildgebung PT sowie Oberflächliche Siderose des Zentralnervensystems PT zurückzuführen. Die meisten ARIA nach UE von besonderem Interesse (AESI) waren asymptomatisch. Schwerwiegende ARIA nach AESI waren selten und traten im Vergleich zu Placebo nicht statistisch signifikant gehäuft auf. Makrohämorrhagien traten nur bei 2 Patienten unter Donanemab(/SoC) vs. 1 Patienten unter Placebo(/SoC) auf.

Bis Woche 76 traten Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen SOC (jegliche Schwere) bei einem statistisch signifikant höheren Anteil der Patienten unter Donanemab als unter Placebo auf (31,7% vs. 20,4%; RR: 1,55 [95% KI: 1,16; 2,07]; $p = 0,004$). In dieser SOC zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Donanemab für Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion PT jeglicher Schwere (9,6% vs. 0,4%; RR: 25,85 [95% KI: 3,54; >100]; $p < 0,001$). Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem, jeweils nach AESI, traten nur in Einzelfällen auf, ohne statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede zu zeigen.

Teilpopulation a2 - Leichte AD-Demenz

Die Teilpopulation a2 umfasst Erwachsene mit leichter AD-Demenz, die heterozygote ApoE-ε4-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind. Die Patienten waren durchschnittlich 73 bis 74 Jahre alt. Der Anteil von Frauen war etwas höher als der Anteil von Männern. Die überwiegende Mehrheit der Patienten war weiß (ca. 90%). Die Patienten zeigten im Durchschnitt seit ca. 4 Jahren Symptome, die Diagnose wurde durchschnittlich ca. 1,5 Jahre vor Studienbeginn gestellt. Die Patienten waren zu Baseline stabil auf einen AChE-I eingestellt.

Gesamtmortalität (Teilpopulation a2 – Leichte AD-Demenz)

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Donanemab/SoC und Placebo/SoC.

Kognition und Alltagsaktivitäten (Teilpopulation a2 – Leichte AD-Demenz)

Unter Donanemab/SoC war im Vergleich zu Placebo/SoC das Risiko einer dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS ($\geq 15\%$) numerisch reduziert, ohne statistische Signifikanz zu erreichen (HR: 0,69 [95% KI: 0,45; 1,07]; $p = 0,100$). Die Auswertung nach Einzelinstrument des iADRS ergab eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer dauerhaften Verschlechterung der Kognition nach ADAS-Cog13 ($\geq 15\%$) um 37% (HR: 0,63 [95% KI: 0,40; 0,98]; $p = 0,041$).

Zu Woche 76 hatte ein statistisch signifikanter, doppelt so hoher Anteil der Patienten im Donanemab/SoC-Arm einen vollständigen Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS als im Placebo/SoC-Arm (20,8% vs. 10,8%; RR: 2,00 [95% KI: 1,30; 3,07]; $p = 0,002$). Auch die Auswertung der Einzelinstrumente ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Donanemab/SoC im ADAS-Cog13 (24,3% vs. 14,1%; RR: 1,77 [95% KI: 1,20; 2,60]; $p = 0,004$) und im ADCS-iADL (28,7% vs. 19,9%; RR: 1,46 [95% KI: 1,07; 1,99]; $p = 0,018$).

Die Ereigniszeit- und binären Analysen des CDR untermauerten die zuvor beschriebenen Analysen basierend auf dem iADRS: Das Risiko einer dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB (Total) ($\geq 15\%$) war unter Donanemab/SoC im Vergleich zu Placebo/SoC statistisch signifikant um 30% reduziert (HR: ,70 [95% KI: 0,50; 0,97]; $p = 0,030$).

Zu Woche 76 hatte ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten einen vollständigen Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB (Total) unter Donanemab/SoC als unter Placebo/SoC (25,1% vs. 13,9%; RR: 1,85 [95% KI: 1,26; 2,70], $p = 0,002$). Konsistente, statistisch signifikante Effekte zeigten sich in den Domänen Kognition (32,9% vs. 24,4%; RR: 1,36 [95% KI: 1,01; 1,82]; $p = 0,042$) und Alltagsaktivitäten (34,2% vs. 23,5%; RR: 1,47 [95% KI: 1,10; 1,96]; $p = 0,009$).

Das Risiko für einen Krankheitsprogress nach CDR-GS war unter Donanemab/SoC im Vergleich zu Placebo/SoC statistisch signifikant um 33% reduziert (HR: 0,67 [95% KI: 0,51; 0,88]; $p = 0,004$). In Übereinstimmung hiermit zeigte unter Donanemab/SoC ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten zu Woche 76 eine klinische

Progressionsfreiheit nach CDR-GS als unter Placebo/SoC (62,4% vs. 45,1%; RR: 1,42 [95% KI: 1,16; 1,74]; $p < 0,001$).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und individuelle unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT (Teilpopulation a2 – Leichte AD-Demenz)

Keine statistisch signifikanten Behandlungsarm-Unterschiede zeigten sich für schwere, schwerwiegende UE und UE mit Todesfolge.

Für den Endpunkt Abbruch der Behandlung aufgrund UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Donanemab/SoC gegenüber Placebo/SoC (13,5% vs. 3,1%; RR: 4,37 [95% KI: 2,15; 8,88]; $p < 0,001$). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Ereignisrate im Donanemab/SoC-Arm im Wesentlichen durch Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und ARIA-bezogene Ereignisse getrieben wurde.

Erkrankungen des Nervensystems SOC (jegliche Schwere) traten bis Woche 76 bei einem statistisch signifikant höheren Anteil der Patienten im Donanemab/SoC- als im Placebo/SoC-Arm auf (47,8% vs. 30,2%; RR: 1,58 [95% KI: 1,28; 1,96]; $p < 0,001$). Der Unterschied ist u. a. auf Amyloidbedingte Anomalie-Ödem/Effusion bei der Bildgebung PT, Amyloidbedingte Anomalie-Mikroblutung und Hämosiderinablagerung bei der Bildgebung PT sowie Oberflächliche Siderose des Zentralnervensystems PT zurückzuführen. Die meisten ARIA nach AESI waren asymptomatisch. Schwerwiegende ARIA nach AESI waren selten und traten im Vergleich zu Placebo/SoC nicht statistisch signifikant gehäuft auf. Makrohämorrhagien traten bei keinem Patienten auf.

Bis Woche 76 traten Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion PT (jegliche Schwere) bei einem statistisch signifikant höheren Anteil der Patienten unter Donanemab/SoC als unter Placebo/SoC auf (5,8% vs. 0,3%; RR: 16,99 [2,27; >100]; $p < 0,001$). Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem, jeweils nach AESI, traten nur in Einzelfällen auf, ohne statistisch signifikante Behandlungsarm-Unterschiede zu zeigen.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	MCI-AD	ja
A	Leichte AD-Demenz	ja

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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

Das Fazit zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen erfolgt zusammenfassend über beide untersuchten Teilpopulationen a1 und a2.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich in keiner der ausgewerteten Patientenpopulationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Gesamtmortalität war somit kein Zusatznutzen ableitbar.

Morbidität

Es wurden keine Endpunkte in der Zielgröße Morbidität erhoben. Für die Morbidität war somit kein Zusatznutzen ableitbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zu kognitiven Fähigkeiten und Aktivitäten des alltäglichen Lebens wurden der Zielgröße der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Die Aufrechterhaltung kognitiver Funktionen und die eigenständige Bewältigung von Alltagsaufgaben, um auch im höheren Alter ein selbstbestimmtes Leben führen zu können, ist für Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit von elementarer Bedeutung. Das therapeutische Maximalziel einer krankheitsmodifizierenden Therapie in der vorliegenden Indikation liegt aufgrund des chronisch-progredienten und irreversiblen Charakters der Alzheimer-Krankheit im zumindest

zeitweise vollständigen Erhalt der kognitiven Leistung und Alltagskompetenz, d. h. in der vorübergehenden Stabilisierung des Krankheitsbilds.

Hinsichtlich des therapeutischen Maximalziels des vollständigen Erhalts der kognitiven Leistung und Alltagskompetenz zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Donanemab(/SoC) in beiden Teilpopulationen a1 und a2, gemessen anhand des iADRS. Die Wahrscheinlichkeit für einen vollständigen Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten war unter Donanemab(/SoC) im Vergleich zu Placebo(/SoC) 1,67 bis 2,0-mal höher. Diese Ergebnisse sind auf deutliche, zumeist statistische signifikante Vorteile im vollständigen Erhalt der Kognition nach ADAS-Cog13 und der Alltagsaktivitäten nach ACDS-iADL zurückzuführen.

Die Auswertung des vollständigen Erhalts ist sehr konservativ, da nur der bestmögliche Behandlungserfolg nach 76 Wochen als Ereignis gewertet wird. Daher wurden zusätzlich Ereigniszeitanalysen zur Abbildung des Therapieziels einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung durchgeführt. In den beiden Teilpopulationen a1 und a2 zeigte sich unter Donanemab(/SoC) ggü. Placebo(/SoC) eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer dauerhaften Verschlechterung der Kognition nach ADAS-Cog13 ($\geq 15\%$) um 37 bis 51%. Konsistente, numerische Vorteile in den Punktschätzern für die Ereigniszeitanalysen im iADRS und im iADL unterstreichen die beobachteten Vorteile.

Die Ergebnisse im CDR-SB waren konsistent zu den Ergebnissen im iADRS. Die Wahrscheinlichkeit des vollständigen Erhalts der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB war unter Donanemab(/SoC) von 1,43 bis zu 1,85-mal höher im Vergleich zu Placebo(/SoC). Diese Ergebnisse sind auf deutliche, zumeist statistische signifikante Vorteile in den Domänen Kognition und Alltagsaktivitäten des CDR-SB zurückzuführen.

In den beiden Teilpopulationen a1 und a2 wurde unter Donanemab(/SoC) eine Reduktion des Risikos für eine dauerhafte Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB im Vergleich zu Placebo(/SoC) um 30 bis 58% beobachtet.

Die Wahrscheinlichkeit für eine klinische Progressionsfreiheit nach CDR-GS zu Woche 76 war unter Donanemab(/SoC) zwischen 1,22 bis 1,42-mal statistisch signifikant höher im Vergleich zu Placebo(/SoC). Konsistent hierzu konnte das Risiko für einen Krankheitsprogress in ein höheres Krankheitsstadium in den Teilpopulationen a1 und a2 unter Donanemab/SoC gegenüber Placebo/SoC statistisch signifikant um 26% bzw. 33% reduziert werden.

In der Gesamtschau ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Donanemab(/SoC) ggü. der jeweiligen zVT in den Teilpopulationen a1 und a2 für die Zielgröße der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Sicherheit

Das Fazit zur Sicherheit erfolgt zusammenfassend über alle untersuchten Sicherheitsvariablen und Patientenpopulationen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den Teilstudien a1 und a2 wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede in jeglichen schweren und schwerwiegenden UE sowie UE mit Todesfolge zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Für Abbruch der Behandlung aufgrund UE ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies ist im Wesentlichen durch ARIA-Ereignisse und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bedingt.

Erkrankungen des Nervensystems – ARIA und Makrohämorrhagien

Von Erkrankungen des Nervensystems SOC jeglicher Schwere war ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten unter Donanemab(/SoC) als unter Placebo betroffen: ARIA-E PT, ARIA-H PT und oberflächliche Siderose des Zentralnervensystems PT traten jeweils häufiger im Donanemab(/SoC)-Arm als im Placebo(/SoC)-Arm auf. Zusätzliche Auswertungen zeigten, dass die meisten ARIA asymptatisch und nur in der Bildgebung zu erkennen waren. Klinisch relevante, schwerwiegende ARIA waren selten. Makrohämorrhagien traten nur bei zwei Patienten auf.

Wie in einer weiteren, zulassungsrelevanten Studie (AACQ) gezeigt, lässt sich durch eine geringfügige Modifikation des in der AACI Studie angewendeten Donanemab Titrationsschemas an nur zwei Verabreichungszeitpunkten (Woche 0 und 8) bei gleicher Gesamtdosis und Länge der Titrationsphase eine deutliche Verringerung der Häufigkeit von ARIA-E erzielen: zu Woche 24 hatten die Patienten in der AACQ Studie ein um 41% geringeres relatives Risiko für das Auftreten von ARIA-E im Vergleich zum Dosierschema der AACI Studie. Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Daten einschließlich Entfernung von Amyloid-Plaques sind zwischen der AACI und AACQ Studie vergleichbar.

Die gemäß Zulassung empfohlene Dosistitration, die Einhaltung eines Magnetresonanztomographie (MRT)-Plans sowie ein vorübergehendes oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung mit Donanemab gemäß Fachinformation reduzieren das Risiko für ARIA und deren mögliche Folgen. ARIA können zumeist mit den üblichen unterstützenden Therapien inkl. Kortikosteroiden behandelt werden.

In der Gesamtschau werden ARIA somit als relevante, aber als in der Mehrzahl der Fälle asymptatische sowie zumeist nur einmalig auftretende Ereignisse eingestuft.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Wie auch bei anderen Infusions- und Antikörpertherapien traten in beiden Teilstudien a1 und a2 Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (jegliche Schwere) jeweils bei einem statistisch signifikant höheren Anteil der Patienten unter Donanemab(/SoC) als unter Placebo(/SoC) auf. Schwere und schwerwiegende Ereignisse waren unter Donanemab(/SoC) nicht statistisch signifikant häufiger als unter Placebo(/SoC).

Keine der im zulassungsrelevanten Studienprogramm aufgetretenen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, Anaphylaxie oder anderen Überempfindlichkeitsreaktionen

verlief tödlich, und alle Patienten mit diesen Ereignissen erholten sich vollständig. Die meisten der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion traten während oder innerhalb von 30 Minuten nach der Infusion und bis zur vierten Donanemab-Infusion auf. Die meisten Patienten konnten nach einer anfänglichen Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion erneut behandelt werden, im Allgemeinen ohne Verschlechterung der Behandlungsergebnisse.

Die Fachinformation enthält Informationen zu Symptomen, Häufigkeit und Behandlung von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion einschließlich Anaphylaxie. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Donanemab liegt im Ermessen des Arztes, außer im Falle schwerwiegender Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion unter Donanemab, die ein Absetzen von Donanemab nach sich ziehen sollte. Diese kamen in den untersuchten Analysepopulationen nicht signifikant gehäuft vor.

Ableitung des Zusatznutzens - Sicherheit

Nach Abwägung der UE im Hinblick auf Schwere, Vorhersehbarkeit, Vermeidbarkeit, Reversibilität und Patientenrelevanz sind symptomatische ARIA und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion die Hauptsrisiken, die unter Donanemab(/SoC) häufiger auftreten als unter Placebo(/SoC). Symptomatische ARIA sind zu monitorieren und durch Absetzen oder Therapiepausen sowie unterstützende Behandlung zumeist beherrschbar. Für beide Teilstudien a1 und a2 ergibt sich in der Gesamtschau der Sicherheit ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Donanemab(/SoC) ggü. der jeweiligen zVT (Ausmaß: gering).

Gesamtfazit

Die Ergebnisse weisen auf einen bisher nicht erreichten, deutlichen und patientenrelevanten Zusatznutzen im Vergleich zu beobachtenden Abwarten bzw. bisher verfügbaren AChE-I hin. Die Verzögerung des klinischen Abbaus bzw. die längerfristige Stabilisierung der Kognition und Alltagsfähigkeiten durch Donanemab stellt eine Verlängerung der Zeit dar, in der Patienten ihre Selbstständigkeit im Alltag bewahren können. Dieser Zusatznutzen wird nicht durch den geringeren Nutzen in Bezug auf ARIA und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion infrage gestellt. Die unter Donanemab aufgetretenen ARIA und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion werden insgesamt als relevante, aber in der Regel asymptomatische Ereignisse (ARIA) oder Ereignisse leichten oder mittelschweren Schwierigkeitsgrades (Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion) eingestuft. Diese sind häufig vorübergehender und reversibler Natur und bei Bedarf behandelbar.

Vor diesem Hintergrund beansprucht Lilly für Donanemab jeweils einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Teilstudie a1 (zVT: beobachtendes Abwarten) und Teilstudie a2 (zVT: Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die folgende Tabelle fasst die Ableitung des Zusatznutzens von Donanemab für die patientenrelevanten und statistisch signifikanten Endpunkte über beide Teilpopulationen a1 und a2 zusammen.

Tabelle 1-9: Ableitung des Zusatznutzens von Donanemab für patientenrelevante und statistisch signifikante Endpunkte über beide Teilpopulationen a1 und a2

Zielgröße Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens (Beleglage)
Mortalität	
▪ Gesamtmortalität	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität	
▪ Nicht erhoben	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
▪ Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach CDR-SB (Total) ($\geq 15\%$)	Beträchtlicher Zusatznutzen (Hinweis)
▪ Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Kognition nach ADAS-Cog13 ($\geq 15\%$)	Beträchtlicher Zusatznutzen (Hinweis)
▪ Vollständiger Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten, jeweils nach iADRS und CDR-SB zu Woche 76	Beträchtlicher Zusatznutzen (Hinweis)
▪ Zeit bis zu jeglichem Krankheitsprogress nach CDR-GS	Beträchtlicher Zusatznutzen (Hinweis)
▪ Klinische Progressionsfreiheit nach CDR-GS zu Woche 76	Beträchtlicher Zusatznutzen (Hinweis)
Sicherheit	
▪ Erkrankungen des Nervensystems SOC ^a	Geringerer Nutzen; Ausmaß: gering (Hinweis)
▪ Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen SOC ^b	Geringerer Nutzen; Ausmaß: gering (Hinweis)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	
a: Beinhaltet ARIA (nach PT und AESI).	
b: Beinhaltet Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion nach PT.	

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

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

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

Donanemab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung und leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit), die heterozygote ApoE-ε4-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde.

Die Alzheimer-Krankheit ist eine altersbedingte und chronisch-progrediente, neurodegenerative Erkrankung. Klinisches Hauptmerkmal der Alzheimer-Krankheit ist die Störung höherer kognitiver Funktionen, einhergehend mit einer Einschränkung der Alltagskompetenzen im späteren Stadium der Erkrankung. Von der Störung betroffen sind zahlreiche kortikale Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Sprache, Denken, zeitliche und räumliche Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit und Urteilsvermögen.

Begleitet werden die kognitiven und funktionellen Störungen in den Anfangsstadien der Erkrankung von psychologischen und verhaltensbedingten Symptomen wie depressive Stimmung und Apathie, und in den späteren Stadien der Erkrankung von psychotischen Symptomen, Reizbarkeit, Aggression, Verwirrtheit, Störungen des Ganges und der Mobilität sowie epileptischen Anfällen.

Die Alzheimer-Krankheit verläuft entlang eines Kontinuums, das vom präklinischen, asymptomatischen Stadium über die MCI-AD, leichte AD-Demenz bis hin zur schweren AD-Demenz reicht.

MCI-AD

Im Stadium der MCI-AD zeigen sich die ersten typischen Symptome der Alzheimer-Krankheit. Die Patienten sind entweder in ihrem Gedächtnis oder in einer anderen kognitiven Domäne, wie z. B. der Sprachfähigkeit, leicht beeinträchtigt. Bereits in diesem Stadium können sich depressive Verstimmungen bemerkbar machen. Es ergeben sich aber noch keine relevanten Auswirkungen auf die Alltagsaktivitäten der Patienten, die Selbstständigkeit ist vollständig erhalten.

Leichte AD-Demenz

Beim Übergang von der MCI-AD zur leichten AD-Demenz treten erste Auswirkungen der Krankheit auf die Alltagsfunktionen und Selbstständigkeit der Patienten auf. Die meisten Betroffenen sind zwar weiterhin in der Lage, einfache Alltagsaufgaben (z. B. Einkaufen) selbstständig zu erledigen, benötigen jedoch bei komplexeren Aufgaben (z. B. Banküberweisung) zunehmend Unterstützung. Im Stadium der leichten AD-Demenz sind in der Regel mehr als zwei kognitive Domänen beeinträchtigt. Es treten zunehmende Konzentrations- und Orientierungsstörungen (räumlich und zeitlich) sowie Störungen im Kurzzeitgedächtnis auf. Depressionen und Verhaltensauffälligkeiten sind zu beobachten.

Differenzierung zwischen MCI-AD und leichter AD-Demenz

Es existieren keine international etablierten, spezifischen Kriterien für eine trennscharfe diagnostische Abgrenzung der MCI-AD von der leichten AD-Demenz. Vielmehr sind die Übergänge zwischen den Krankheitsstadien fließend, die Erkrankung verläuft auf einem klinischen Kontinuum. Die Differenzierung hängt außerdem von vielen patienten-individuellen Faktoren ab, wie den persönlichen Fähigkeiten, Gewohnheiten, Lebensumständen und Kompensationsmechanismen, sowie den Angaben der Angehörigen und letztlich der Einschätzung des Arztes. Die alleinige Verwendung eines Messinstruments sowie einzelner Messwerte sind daher nicht zur Abgrenzung einer MCI-AD von der leichten AD-Demenz geeignet.

Neben den klinischen und patienten-individuellen Faktoren unterscheiden sich die beiden Teilpopulationen in den bis zum Inverkehrbringen von Donanemab und Lecanemab zugelassenen Therapieoptionen. Für Patienten mit MCI-AD waren keine medikamentösen Therapien zugelassen, und nationale und internationale Leitlinien empfahlen in diesem Krankheitsstadium übereinstimmend keine medikamentösen Therapien. Dagegen sind für Patienten mit leichter AD-Demenz die ACh-I Donepezil, Galantamin und Rivastigmin für die symptomatische Behandlung der AD-Demenz zugelassen und werden von den einschlägigen Leitlinien empfohlen.

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

Seit über zwei Jahrzehnten gab es keine nennenswerten medizinischen Errungenschaften in der Behandlung von Patienten mit Alzheimer-Krankheit.

Bis zum Jahr 2025 waren nur vier Arzneimittel für die Behandlung der AD-Demenz in Europa bzw. Deutschland zugelassen, drei AChE-I (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) und der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin. Für die Behandlung der MCI-AD sind vor 2025 keine Arzneimittel entwickelt und zugelassen worden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Gegensatz zu den krankheitsmodifizierenden anti-Amyloid-Antikörpern richten sich die AChE-I und Memantin nicht gegen die Krankheitsursache, sondern führen im besten Fall zu einer vorübergehenden und moderaten Verbesserung der Symptomatik. Auf den Krankheitsverlauf haben sie grundsätzlich keinen Einfluss. Mit fortschreitender Erkrankung und der damit verbundenen Degeneration cholinriger Neurone nimmt auch die Wirksamkeit der AChE-I ab. Auch die Dosierung von AChE-I kann aufgrund der peripheren cholinergen Wirkung kritisch sein. Zu den dosislimitierenden Nebenwirkungen gehören Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Muskelkrämpfe und allgemeines Unwohlsein.

Insgesamt besteht ein dringender Bedarf an neuartigen Arzneimitteln, die an den Ursachen der Alzheimer-Krankheit ansetzen und somit das klinische Fortschreiten der Krankheit im Frühstadium, d. h. noch vor Manifestation einer fortgeschrittenen Demenz, verlangsamen können.

Die Einführung von Donanemab stellt einen wichtigen Fortschritt in der Behandlung der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit dar und schließt erstmals die therapeutische Lücke für Patienten mit MCI-AD. Donanemab gehört - neben Lecanemab – zu den ersten Wirkstoffen, die direkt in das ursächliche Krankheitsgeschehen bei der Alzheimer-Krankheit eingreifen und zu einer Entfernung der Amyloid-Plaques im Gehirn führen. Donanemab zögert nachweislich den Progress ins nächste Krankheitsstadium heraus, und ermöglicht den Patienten, Kognition und Alltagsaktivitäten länger aufrechtzuerhalten.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	MCI-AD	2.573–5.992
A	Leichte AD-Demenz	4.113–29.181

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	MCI-AD	Erwachsene mit MCI-AD	Beträchtlich	2.573–5.992
A	Leichte AD-Demenz	Erwachsene mit leichter AD-Demenz	Beträchtlich	4.113–29.181

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	MCI-AD	Maximale Behandlungsdauer (18 Monate) <ul style="list-style-type: none"> 1. Behandlungsjahr: 43.015,98 € 2. Behandlungsjahr: 22.443,12 € Gesamt: 65.459,10 €
A	Leichte AD-Demenz	Mittlere Behandlungsdauer (12 Monate) <ul style="list-style-type: none"> 43.015,98 € Minimale Behandlungsdauer (6 Monate) <ul style="list-style-type: none"> 16.832,34 €

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Im Gegensatz zu den bislang zugelassenen Antidementiva ist die Anwendung von Donanemab auf maximal 18 Monate begrenzt. Die Behandlung mit Donanemab sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6, 12 Monate oder maximal 18 Monate). In der indizierten Population der AACI Studie waren 32,5% der Patienten zu Monat 6, 69,5% zu Monat 12 und 80,8% zu Monat 18 Amyloid-negativ, hatten also ihr Therapieziel erreicht. Zur Abbildung einer entsprechenden Spanne werden diesbezüglich Angaben zur minimalen (6 Monate), mittleren (12 Monate) und maximalen Behandlungsdauer (18 Monate) bei der Kostenberechnung für Donanemab berücksichtigt.

Bei der Betrachtung der maximalen Behandlungsdauer wird jeweils das 1. und das 2. Behandlungsjahr dargestellt.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	MCI-AD	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit MCI-AD	Nicht bezifferbar
A	Leichte AD-Demenz	Donepezil	Erwachsene mit leichter AD-Demenz	228,68 €–240,19 €
A	Leichte AD-Demenz	Galantamin	Erwachsene mit leichter AD-Demenz	243,12 €–248,76 €
A	Leichte AD-Demenz	Rivastigmin (p.o.)	Erwachsene mit leichter AD-Demenz	444,06 €–464,40 €
A	Leichte AD-Demenz	Rivastigmin (transdermal)	Erwachsene mit leichter AD-Demenz	725,82 €–812,53 €

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Aus der für die Behandlung dementieller Syndrome im Sinne der Heilmittel-Richtlinie in Betracht kommenden Ergotherapie ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 1.230,01 €–3.894,49 €.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Fachinformation, Gebrauchsinformation und im Europäische Union (EU) Risk-Management-Plan dargestellt.

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Krankheit hat und der zeitnahen Zugang zur MRT hat. Donanemab ist unter Aufsicht eines interdisziplinären Teams zu verabreichen, das in der Erkennung, Überwachung und Behandlung von ARIA geschult ist und Erfahrung in der Erkennung und Behandlung infusionsbedingter Reaktionen (IRR - infusion related reactions) hat.

Patienten, die mit Donanemab behandelt werden, müssen einen Patientenpass erhalten und über die Risiken von Donanemab informiert werden.

Die Testung auf den ApoE-ε4-Trägerstatus muss vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Der Nachweis von Beta-Amyloid, übereinstimmend mit der Alzheimer-Krankheit, muss mit einem validierten Test (z. B. PET-Scan, Untersuchung der CSF oder einem anderen angemessenen Test) erbracht werden.

Donanemab ist alle 4 Wochen zu verabreichen. Die empfohlene Dosis von Donanemab beträgt 350 mg für die erste Dosis, 700 mg für die zweite Dosis und 1.050 mg für die dritte Dosis, gefolgt von 1.400 mg alle 4 Wochen. Donanemab ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Patienten sind nach der Infusion mindestens 30 Minuten zu beobachten.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6 oder 12 Monate). Die Entfernung der Amyloid-Plaques sollte durch einen validierten Test bestätigt werden. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen individuell und unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Krankheitsprogression neu bewertet werden. Es ist in Erwägung zu ziehen, die Behandlung vor Ablauf der maximalen Behandlungsdauer

von 18 Monaten abzubrechen, wenn Patienten zu einer mittelschweren Alzheimer-Demenz fortschreiten.

Ein Ausgangs-MRT des Gehirns und regelmäßige Überwachung mittels MRTs sind durchzuführen. Während der ersten 24 Wochen der Behandlung mit Donanemab wird eine erhöhte klinische Wachsamkeit hinsichtlich ARIA empfohlen.

Donanemab muss nach schweren ARIA-E, schweren ARIA-H, intrazerebraler Hämorrhagie größer als 1 cm oder wiederkehrenden symptomatischen oder radiographisch moderaten oder schweren ARIA-Ereignissen dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Erwägung der Verabreichung von Antithrombotika oder einem Thrombolytikum (z. B. Gewebeplasminogenaktivator) bei einem Patienten, der bereits mit Donanemab behandelt wird, ist Vorsicht geboten. Eine Behandlung mit Donanemab darf bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzien erhalten, nicht begonnen werden.

Die Verabreichung von Donanemab ist sofort abzubrechen und eine geeignete Behandlung einzuleiten, falls schwerwiegende IRR auftreten oder es klinisch indiziert ist.

Um die sichere und wirksame Anwendung von Donanemab zu fördern, hat der Beginn der Behandlung bei allen Patienten über ein zentrales Registrierungssystem zu erfolgen, das Teil eines kontrollierten Zugangsprogramms ist.