

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Donanemab (Kisunla[®])

Lilly Deutschland

Modul 3 A

Frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 20.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	53
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	65
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	66
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	66
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	76
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	78
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	81
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	87
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	91
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	94
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	95
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	95
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	99
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	104
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	104
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	105
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	113
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	113
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	114
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	115
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	122

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	124
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	126

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
Tabelle 3-2: Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten sowie Risikofaktoren	19
Tabelle 3-3: Einschusskriterien in die GKV-Routinedatenanalyse.....	37
Tabelle 3-4: Bevölkerungsstand gesamt zum 31.12.2025.....	43
Tabelle 3-5: Bevölkerungsstand ≥ 60 Jahre zum 31.12.2025	43
Tabelle 3-6: Prävalenz der MCI nach Geschlecht und Alter	44
Tabelle 3-7: Anzahl der prävalenten Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI.....	44
Tabelle 3-8: Prävalenz der MCI-AD nach Geschlecht und Alter	45
Tabelle 3-9: Anteil der Patienten mit MCI-AD in der Framingham Heart Studie.....	46
Tabelle 3-10: Anzahl der prävalenten Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD (Spanne)	46
Tabelle 3-11: Prävalenz der AD-Demenz nach Geschlecht und Alter.....	47
Tabelle 3-12: Prävalenz sonstiger Demenz nach Geschlecht und Alter	48
Tabelle 3-13: Anzahl der prävalenten Patienten ≥ 60 Jahre mit AD-Demenz (Spanne)	49
Tabelle 3-14: Anteil Patienten mit leichter AD-Demenz an allen Patienten mit AD-Demenz.....	50
Tabelle 3-15: Anzahl der prävalenten Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz (Spanne)	51
Tabelle 3-16: Inzidenz der MCI-AD nach Geschlecht und Alter	52
Tabelle 3-17: Inzidenzraten der leichten AD-Demenz nach Geschlecht und Alter.....	52
Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger (Spanne).....	57
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen (Spanne)	57
Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen, in der GKV (Spanne).....	58
Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger (Spanne)	58
Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen (Spanne).....	59
Tabelle 3-24: Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen, in der GKV (Spanne)	59
Tabelle 3-25: Projektion der Entwicklung der administrativen Prävalenz (≥ 18 Jahre) in den Jahren 2026 bis 2030	60

Tabelle 3-26: Gegenüberstellung der epidemiologischen Daten der GKV-Routinedatenanalyse vs. Bohlken et al. 2021 vs. Zi 2020 (Prävalenz, in %)	63
Tabelle 3-27: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	65
Tabelle 3-28: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-29: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie); Teilpopulation a1 und a2	82
Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Teilpopulation a1 und a2	85
Tabelle 3-31: Berechnung der Kosten für Ergotherapie	86
Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie); Teilpopulation a1 und a2	88
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit; Teilpopulation a1 und a2	90
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient); Teilpopulation a1 und a2.....	91
Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient); Teilpopulation a1 und a2	92
Tabelle 3-36: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC	105
Tabelle 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	115
Tabelle 3-38: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	125

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Entstehung der Amyloid-Pathologie.....	18
Abbildung 3-2: Stadien der Alzheimer-Krankheit	21
Abbildung 3-3: Diagnose-Algorithmus bei der Alzheimer-Krankheit	25
Abbildung 3-4: Behandlungsalgorithmus bei Alzheimer-Krankheit	30
Abbildung 3-5: Flowchart zur Patientenselektion in der GKV-Routinedatenanalyse	36
Abbildung 3-6: Berücksichtigte Hierarchie bei Vorliegen mehrerer Kriterien zur Bildung von Patientengruppen mit eindeutiger Zuordnung	38
Abbildung 3-7: Flowchart zur Herleitung der Prävalenz und Anzahl der Patienten mit MCI-AD und leichter AD-Demenz.....	41
Abbildung 3-8: Flowchart zur Herleitung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation (Stichtag 31.12.2025)	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChE-I	Acetylcholinesterase-Inhibitor
AD	Alzheimer-Krankheit
AD-Demenz	Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApoE-ε4	Apolipoprotein E-ε4
APP	Amyloid-Precursor-Protein
ARIA	Amyloidbedingte Bildgebungsanomalien (Amyloid-Related Imaging Abnormalities)
AUC	Appropriate Use Criteria
AUR	Appropriate Use Recommendations
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Aβ	Amyloid-β
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BayDem	Bayerischer Demenz Survey
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAP	Kontrolliertes Zugangsprogramm (Controlled Access Programm)
CDR	Clinical Dementia Rating
CERAD-NP	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-neuropsychologische Testbatterie
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Cerebrospinal Fluid
CT	Computertomographie
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DemTect	Demenz-Detektion
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Abkürzung	Bedeutung
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
digiDEM Bayern	Digitales Demenzregister Bayern
DMT	Krankheitsmodifizierende Therapie (Disease Modifying Therapy)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDG-PET	Fluor-Desoxy-Glukose-Positronen-Emissions-Tomographie
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HCP	Angehörige der Gesundheitsberufe (Health Care Professionals)
HDL	High-Density-Lipoprotein
HMPAO-SPECT	Hexamethylpropylenaminooxim-Single Photon Emission Computed Tomography
i.v.	Intravenös
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision - German Modification
IgG	Immunglobulin G
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusion Related Reactions
IU	International Unit
IVD	In-vitro-Diagnostikum
kg	Kilogramm

Abkürzung	Bedeutung
MCI	Leichte kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment)
MCI-AD	Leichte kognitive Störung infolge der Alzheimer-Krankheit (Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease)
mg	Milligramm
MIBG	Metaiodbenzylguanidin
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MoCa	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N3pG	N3-Pyroglutamat
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p.o.	Peroral
PET	Positronenemissionstomographie
PKV	Private Krankenversicherung
RMP	Risikomanagementplan (Risk-Management-Plan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TFDD	Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde [1].

Im Zuge der frühen Nutzenbewertung wurde die Zielpopulation entsprechend der Festlegung der zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in folgende zwei Teilpopulationen aufgeteilt [2]:

- Teilpopulation a1: Erwachsene mit leichter kognitiver Störung infolge der Alzheimer-Krankheit (MCI-AD) und
- Teilpopulation a2: Erwachsene mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (AD-Demenz)

Die Teilpopulationen und die zugehörigen, vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT), sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Population	zVT gemäß Festlegung des G-BA
Gesamte Zielpopulation^a	
Erwachsene Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit	
<u>Teilpopulation a1</u> Erwachsene mit leichter kognitiver Störung infolge der Alzheimer-Krankheit (MCI-AD)	<ul style="list-style-type: none">• Beobachtendes Abwarten
<u>Teilpopulation a2</u> Erwachsene mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (AD-Demenz)	<ul style="list-style-type: none">• Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis	
a: Aufgrund der bestehenden Unschärfe bei der Abgrenzung der Stadien der Alzheimer-Krankheit (sog. „Kontinuum der Alzheimer-Krankheit“) stellt Lilly ergänzend zu den Teilpopulationen a1 und a2 die Zielpopulation von Donanemab in ihrer Gesamtheit zur Ableitung des Zusatznutzens dar, um die Indikation „frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit“ abzubilden. Der Vergleich bezieht sich in dieser Therapiesituation auf eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Krankheitsprogression auf dem Kontinuum der Alzheimer-Krankheit und unter Auswahl von beobachtendem Abwarten und der Anwendung von AChE-I (Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin).	

Lilly folgt der Festlegung des G-BA. Zusätzlich stellt Lilly ergänzend die gesamte Zielpopulation des vorliegend zu bewertenden Anwendungsgebiets (AWG) zur Ableitung des Zusatznutzens dar, um die Indikation „Frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit“ (leichte kognitive Störung und leichte Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit) in ihrer Gesamtheit abzubilden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fanden zwischen Lilly und dem G-BA am 10.11.2021 und am 22.04.2024 jeweils ein Beratungsgespräch statt [3, 4]. Die Ergebnisse dieser Beratungsgespräche wurden durch den G-BA in den finalen Niederschriften vom 02.12.2021 bzw. 16.05.2024 festgehalten [2, 5].

Ein zentraler Aspekt der Beratungsgespräche waren die Festlegung der zVT und die sich daraus ergebenden Teilpopulationen; siehe Abschnitt 3.1.1.

Zum Zeitpunkt der Beratungsgespräche beinhaltete die geplante Zielpopulation von Donanemab Patienten mit einer frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit unabhängig vom ApoE-ε4-Genotyp. Da der ApoE-ε4-Genotyp für die zulassungskonforme und leitliniengerechte Anwendung herkömmlicher Antidementiva, wie AChE-I, keine Rolle spielt,

hat die Einschränkung der Zielpopulation gemäß Zulassung auf heterozygote ApoE-ε4-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger keine Auswirkung auf die festgelegte zVT.

MCI-AD – Teilpopulation a1

Für Erwachsene mit MCI-AD (Teilpopulation a1) sind keine symptomatischen Pharmakotherapien zugelassen, und es lassen sich gemäß G-BA keine Therapieempfehlungen einschließlich nicht-medikamentöser Behandlungen ableiten. Entsprechend legt der G-BA „beobachtendes Abwarten“ als zVT fest. Im Rahmen einer klinischen Studie ist die Abbildung von beobachtendem Abwarten durch Placebo-Gabe zur Verblindung der Studie sachgerecht.

Leichte AD-Demenz – Teilpopulation a2

Für Erwachsene mit leichter AD-Demenz (Teilpopulation a2) sind die Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) Donepezil, Galantamin und Rivastigmin für die symptomatische Behandlung der AD-Demenz zugelassen. In der Gesamtsicht der Evidenzlage sind gemäß G-BA die AChE-I als gleichrangig hinsichtlich ihres therapeutischen Einsatzes anzusehen und wurden daher als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bei der Therapie der leichten AD-Demenz bestimmt.

Differenzierung zwischen MCI-AD und leichter AD-Demenz

Zur Abgrenzung der MCI-AD von der leichten AD-Demenz existieren keine allgemein gültigen Kriterien, wie auch vom G-BA anerkannt [2]. Das Fehlen allgemein gültiger Abgrenzungskriterien liegt im Wesentlichen darin begründet, dass sich der Krankheitsprogress entlang eines Kontinuums bewegt [6].

Generell basiert das Unterscheidungsmerkmal zur Einordnung einer MCI-AD und leichter AD-Demenz auf der Alltagskompetenz der Patienten, deren Bewertung allerdings einer hohen Subjektivität unterliegt. Gemäß aktueller S3-Leitlinie Demenzen kann die MCI-AD neben den ersten kognitiven Verschlechterungen zwar auch mit beginnenden und geringfügigen Beeinträchtigungen in der Funktionsfähigkeit verbunden sein, die Selbstständigkeit der Patienten im Alltag ist jedoch vollständig erhalten. Dagegen treten bei der leichten AD-Demenz zunehmend funktionelle Beeinträchtigungen auf, welche die Selbstständigkeit der Patienten im Alltag teilweise einschränken. Die Differenzierung zwischen MCI-AD und leichter AD-Demenz hängt hierbei von vielen Faktoren ab, wie der individuellen Fähigkeiten, Gewohnheiten, Lebensumstände und Kompensationsmechanismen der Patienten, den Angaben der Angehörigen und der Einschätzung des Arztes. Daraus ergibt sich ein hoher Interpretationsspielraum für die Einordnung des Krankheitsstadiums [7, 8].

Die beiden Teilpopulationen unterscheiden sich auch in den bis zur Zulassung von Donanemab und Lecanemab zugelassenen Therapieoptionen [5]. Für Patienten mit MCI-AD waren bis zur Einführung von Donanemab und Lecanemab keine medikamentösen Therapien zugelassen, und nationale und internationale Leitlinien empfahlen in diesem Krankheitsstadium übereinstimmend keine medikamentösen Therapien [7]. Dagegen sind für Patienten mit leichter AD-Demenz die AChE-I Donepezil, Galantamin und Rivastigmin für die symptomatische Behandlung der AD-Demenz zugelassen, und werden von den einschlägigen Leitlinien

empfohlen. Laut G-BA kommt Ergotherapie zur Behandlung dementieller Syndrome im Sinne der Heilmittel-Richtlinie als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht [5].

Aufgrund des Verständnisses der Alzheimer-Krankheit als klinisches Kontinuum und der damit einhergehenden Unschärfe in der Abgrenzung der Alzheimer-Krankheit-Stadien, zieht Lilly neben den Teilpopulationen a1 und a2 auch die Zielpopulation von Donanemab in ihrer Gesamtheit für die Zusatznutzenableitung heran.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Lilly stimmt den vom G-BA festgelegten zVT in den Teilpopulationen a1 und a2 zu, berücksichtigt aber zusätzlich die gesamte Zielpopulation für die frühe Nutzenbewertung (zur Begründung, siehe vorheriger Abschnitt).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA sowie der Neubewertung der zVT durch den G-BA, den relevanten Fachinformationen und der nationalen S3-Leitlinie der medizinischen Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: September 2025); 2025.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-301 Donanemab (LY3002813) zur Verzögerung des Krankheitsfortschritts bei Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer Demenz; 2021.
3. Lilly Deutschland GmbH. Beratungsanforderung 2021-B-301 Donanemab (LY3002813) zur Verzögerung des Krankheitsfortschritts bei Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer Demenz; 2021.
4. Lilly Deutschland GmbH. Beratungsanforderung 2024-B-007 Donanemab (LY3002813) zur Behandlung erwachsener Patienten, um das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit zu verlangsamen; 2024.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2024-B-007 Donanemab zur Behandlung erwachsener Patienten, um das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit zu verlangsamen; 2024.
6. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. J Prev Alzheimers Dis 2021; 8(3):371–86. doi: 10.14283/jpad.2021.23.
7. DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.). S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.2, 17.07.2025; 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3_Demenzen_2025-07.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.
8. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease. 22 February 2018. CPMP/EWP/553/95 Rev.2; 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf, aufgerufen am 10.09.2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einleitung

Die Alzheimer-Krankheit ist eine altersbedingte und chronisch-progrediente, neurodegenerative Erkrankung. Phänotypisch ist sie gekennzeichnet durch einen langsam fortschreitenden Abbau der kognitiven und funktionellen Fähigkeiten. Die kognitiven und funktionellen Beeinträchtigungen führen im Krankheitsverlauf zu Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen und zu ernsthaften Einschränkungen in der Alltagskompetenz [1]. Auch treten bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit – zum Teil bedingt durch die Grunderkrankung und durch das höhere Alter – eine Reihe von Komorbiditäten auf, darunter Depressionen, Angststörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlafstörungen [2]. Im Endstadium der Erkrankung sind die Patienten vollständig auf Pflege angewiesen. Die Überlebenszeit der Patienten nach der ersten Diagnosestellung beträgt ca. vier bis acht Jahre, die Lebenserwartung ist insgesamt verkürzt [3].

Angesichts der Schwere der Alzheimer-Krankheit und der hohen Belastung für Patienten, Angehörige und die Gesellschaft sind pharmakologische Therapien zur Symptomkontrolle und Verlangsamung des kognitiven und funktionellen Abbaus dringend erforderlich. In den letzten Jahrzehnten wurden trotz einiger Fortschritte in der präklinischen und klinischen Alzheimer-Forschung bis vor Kurzem keine neuen Arzneimittel in der Europäischen Union (EU) zugelassen, die entweder symptomatisch oder durch krankheitsmodifizierende Eigenschaften eine Symptomkontrolle bzw. Verlangsamung des Krankheitsprogresses bewirken.

Generell stellt die frühe Intervention im Krankheitsprozess, wie z. B. im Stadium der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit, einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz dar [4]. Die frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit umfasst die Stadien MCI-AD und leichte AD-Demenz.

Mit Donanemab steht nun ein neuartiger, krankheitsmodifizierender anti-Amyloid-Antikörper zur Verfügung, der die Entfernung der β -Amyloid-Plaques im Gehirn über Mikroglia-vermittelte Phagozytose anstößt und fördert, und damit das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit relevant verlangsamt [5–7]. Die Anwendung von Donanemab erfolgt in der Phase der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit [8]. Seit 15.04.2025 ist außerdem mit

Lecanemab ein weiterer krankheitsmodifizierender anti-Amyloid-Antikörper in der EU zugelassen [9].

In den folgenden Abschnitten wird kurz die Pathophysiologie, die klinische Manifestation und der Verlauf der Erkrankung beschrieben, sowie die Diagnosestellung und Behandlung. Für weiterführende Informationen wird jeweils auf die zitierte Literatur verwiesen.

Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit

Die Ätiologie der Alzheimer-Krankheit ist komplex und multifaktoriell [10]. Auch wenn die Ursachen der Erkrankung nicht vollständig aufgeklärt sind, wird im Folgenden ein zentraler Erklärungsansatz, die sogenannte Amyloid-Kaskaden-Hypothese, vorgestellt [11]. Diese Hypothese bildet die Grundlage für die Entwicklung der derzeitigen, krankheitsmodifizierenden Wirkstoffe zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit.

Die Amyloid-Kaskade-Hypothese der Alzheimer-Krankheit

Die Amyloid-Kaskade-Hypothese, welche erstmalig im Jahr 1992 von Hardy und Higgins beschrieben wurde, liefert ein weithin akzeptiertes Krankheitsmodell zur Entstehung und zum Verlauf der Alzheimer-Krankheit [11]. Sie beschreibt, dass eine extrazelluläre Ablagerung der sogenannten A β -Peptide in Form von Plaques in bestimmten Regionen des Gehirns sowie die nachgelagerte intrazelluläre Aggregation vom Tau-Protein zu Neurofibrillen ein Absterben von Nervenzellen verursacht, begleitet von vaskulären Schäden und Neuroinflammation.

Die A β -Peptide gehen durch proteolytische Spaltung mittels β - und γ -Sekretase aus dem Amyloid-Precursor-Protein (APP) hervor [12]. APP ist ein Protein der Zellmembran von Nervenzellen und übt verschiedene Funktionen aus, wie z. B. die Kommunikation zwischen Zellen und die Regulation des Zellwachstums [13]. In Abhängigkeit der Schnittstelle im APP erzeugt die γ -Sekretase im Zusammenspiel mit der β -Sekretase A β -Peptide unterschiedlicher Länge. Die häufigsten Formen sind A β_{40} und A β_{42} , die aus 40 bzw. 42 Aminosäuren bestehen [12]. Die physiologische Rolle von A β -Peptiden ist noch nicht vollständig geklärt. Es gibt Hinweise, dass A β -Peptide in niedrigen Konzentrationen an der Informationsverarbeitung im Gehirn beteiligt sind [14, 15].

Die pathologische, extrazelluläre Akkumulation von A β -Peptiden tritt bereits in der frühen, präklinischen Phase der Alzheimer-Krankheit auf [16]. Die β -Amyloid-Plaques sind insbesondere in Hirnregionen nachweisbar, die für kognitive Funktionen verantwortlich sind, wie z. B. der Hippocampus, der entorhinale Kortex, der präfrontale Kortex und der parietale Kortex [3, 17].

In der Amyloid-Kaskade bilden sich zeitversetzt nach der Ablagerung der extrazellulären β -Amyloid-Plaques die intrazellulären Neurofibrillen bestehend aus Tau-Protein in Neuronen [18]. Das Tau-Protein ist ein zytosolisches Mikrotubuli-assoziiertes Protein, welches am Aufbau und an der Funktionalität der Mikrotubuli beteiligt ist. Mikrotubuli vermitteln u. a. den intrazellulären, molekularen Transport. Bei der Alzheimer-Krankheit ist eine Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins zu beobachten. Es kommt letztlich zur Ausbildung von Neurofibrillen, welche die Funktion der Nervenzellen nachhaltig beeinträchtigen:

Die Aggregation von Tau kann zum einen zu einer Destabilisierung von Mikrotubuli und einer Beeinträchtigung axonaler, mikrotubulus-abhängiger Transportprozesse führen. Zum anderen wird angenommen, dass Neurofibrillen selbst über bisher nicht vollständig verstandene Mechanismen neurotoxisch wirken [19]. In der Folge kommt es zur Neurodegeneration, also zum Nervenzellverlust des Gehirns.

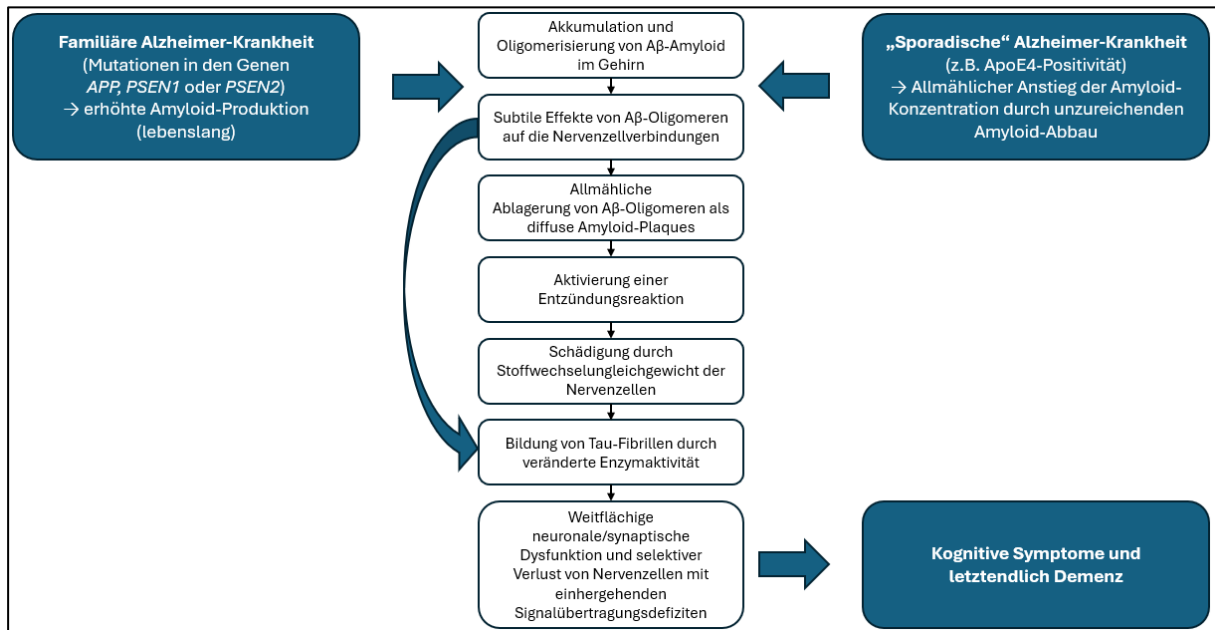


Abbildung 3-1: Entstehung der Amyloid-Pathologie

Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis

Quelle: Nach Bleß 2021 [20]

Die Pathologie der Alzheimer-Krankheit beginnt vermutlich viele Jahre bis Jahrzehnte vor dem Auftreten erster klinischer Symptome. Diese Annahme wird unterstützt durch eine Kohortenstudie an asymptomatischen Probanden mit autosomal-dominant vererbter Alzheimer-Krankheit, bei der sich pathologische Biomarker-Veränderungen Jahrzehnte vor dem erwarteten Erkrankungsbeginn und vor dem Auftreten kognitiver Einschränkungen manifestierten [21–23]. Die Pathologie der Alzheimer-Krankheit beginnt vermutlich viele Jahre bis Jahrzehnte vor dem Auftreten erster klinischer Symptome. Diese Annahme wird unterstützt durch eine Kohortenstudie an asymptomatischen Probanden mit autosomal-dominant vererbter Alzheimer-Krankheit, bei der sich pathologische Biomarker-Veränderungen Jahrzehnte vor dem erwarteten Erkrankungsbeginn und vor dem Auftreten kognitiver Einschränkungen manifestierten [21–23].

Therapeutische Interventionen, welche Prozesse in der Amyloid-Kaskade unterbrechen und die Beseitigung von Plaques vermitteln, scheinen daher umso mehr Erfolgsaussichten zu haben, je früher sie im Krankheitsverlauf eingesetzt werden [24].

Donanemab als krankheitsmodifizierender Wirkstoff führt zur Entfernung der schädlichen β -Amyloid-Plaques im Gehirn über Mikroglia-vermittelte Phagozytose. Der Antikörper muss

gemäß Fachinformation im frühen symptomatischen Stadium der Alzheimer-Krankheit angewendet werden. Zum Wirkmechanismus von Donanemab, siehe Modul 2.

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten sowie Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Alzheimer-Krankheit können die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung oder das Fortschreiten der Erkrankung erhöhen. Die Risikofaktoren können in zwei Kategorien eingeteilt werden: solche, die nicht beeinflussbar sind, und solche, die beeinflussbar sind. Tabelle 3-2 fasst die wichtigsten Risikofaktoren zusammen.

Tabelle 3-2: Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten sowie Risikofaktoren

Risikofaktor	Bemerkung
Nicht beeinflussbare Risikofaktoren	
Alter	Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko, an Alzheimer zu erkranken.
Geschlecht	Frauen erkranken häufiger an der Alzheimer-Krankheit als Männer. Da Frauen durchschnittlich länger leben als Männer [3], könnten Frauen häufiger von der Alzheimer-Krankheit betroffen sein.
Genetik	Die Genetik der Alzheimer-Krankheit ist komplex. Einige Gene bzw. ihre Varianten können das Auftreten der Alzheimer-Krankheit begünstigen. Zu den am besten untersuchten Genen in diesem Zusammenhang gehört das Apolipoprotein E (ApoE): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bestandteil der Chylomikronen sowie von VLDL und teils HDL ▪ Drei Isoformen von ApoE: E2, E3 und E4, welche von den Allelen $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ kodiert werden. ▪ Vorliegen von 2 Kopien von $\epsilon 4$ (homozygot $\epsilon 4$) führt zu 8- bis 12-fach höheren Risiko, an Alzheimer zu erkranken, als bei Vorliegen von zwei Kopien von $\epsilon 3$. Neben ApoE wurden noch weitere Gene identifiziert, die das Risiko für die Alzheimer-Krankheit beeinflussen können. Dazu gehören Gene, die an der Immunantwort, der Signalübertragung, der Endozytose, der Lipidhomöostase und anderen zellulären Prozessen beteiligt sind. Einige Beispiele sind CLU, PICALM, BIN1, ABCA7, CD33, MS4A, EPHA1, CD2AP, SORL1 und TREM2.
Familienanamnese	Falls ein Verwandter ersten Grades (Eltern oder Geschwister) an Alzheimer erkrankt ist, erhöht sich das Risiko an Alzheimer zu erkranken. Die Familienanamnese ist vor allem dann mit einem erhöhten Risiko verbunden, wenn der Elternteil bzw. Geschwister zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 80 Jahre war.
Beeinflussbare Risikofaktoren	
Faktoren, die das Risiko erhöhen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Herz-Kreislauf-Erkrankungen einschließlich Bluthochdruck ▪ Diabetes und Adipositas ▪ Traumatische Hirnverletzungen ▪ Feinstaubbelastung ▪ Mangel an sozialen Kontakten
Faktoren, die das Risiko senken	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Höherer formaler Bildungsstand ▪ Körperliche, soziale und geistige Aktivität ▪ Gesunde Ernährung
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis Gen-Varianten, die eine autosomal-dominant vererbte Frühform der Alzheimer-Krankheit verursachen, werden nicht in der Tabelle aufgeführt. Quellen: Nach [3, 25–29]	

Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren für Alzheimer gehören niedriger Bildungsstand, Bewegungsmangel, soziale Isolation, Diabetes und Adipositas [30, 31].

Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren für Alzheimer gehören ein höheres Alter, eine familiäre Demenzanamnese und genetische Faktoren, wie das Vorliegen des Apolipoprotein-E-Genotyps $\epsilon 4$ -Allels (ApoE- $\epsilon 4$) [32]. Bis zu 25% der Bevölkerung und etwa 60–75% der Patienten mit Alzheimer-Krankheit in klinischen Studien sind ApoE- $\epsilon 4$ -Träger [33]. Homozygote ApoE- $\epsilon 4$ -Träger haben das höchste Risiko, an Alzheimer zu erkranken, und das niedrigste Durchschnittsalter für die Manifestation der Krankheit [32, 34].

Die Erkennung von Risikofaktoren für eine Alzheimer-Krankheit durch den Arzt kann zu einer rechtzeitigen Diagnose beitragen.

Klinische Symptomatik und Verlauf der Alzheimer-Krankheit

Klinische Manifestation

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, zeitlich und räumliche Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit und Urteilsvermögen. Zuvorderst treten Einbußen im Kurzzeit-, später auch im Langzeitgedächtnis auf, des Weiteren u. a. der Verlust des Sprechvermögens oder Sprachverstehens (Aphasie), Orientierungslosigkeit und eine Störung der exekutiven Funktionen.

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.

Verlauf der Alzheimer-Krankheit

Die Alzheimer-Krankheit verläuft entlang eines Kontinuums (sog. Alzheimer-Kontinuum), das vom präklinischen, asymptomatischen Stadium über die MCI-AD bis hin zur schweren AD-Demenz reicht [35].

Eine Übersicht über die Stadien der Alzheimer-Krankheit gibt Abbildung 3-2.

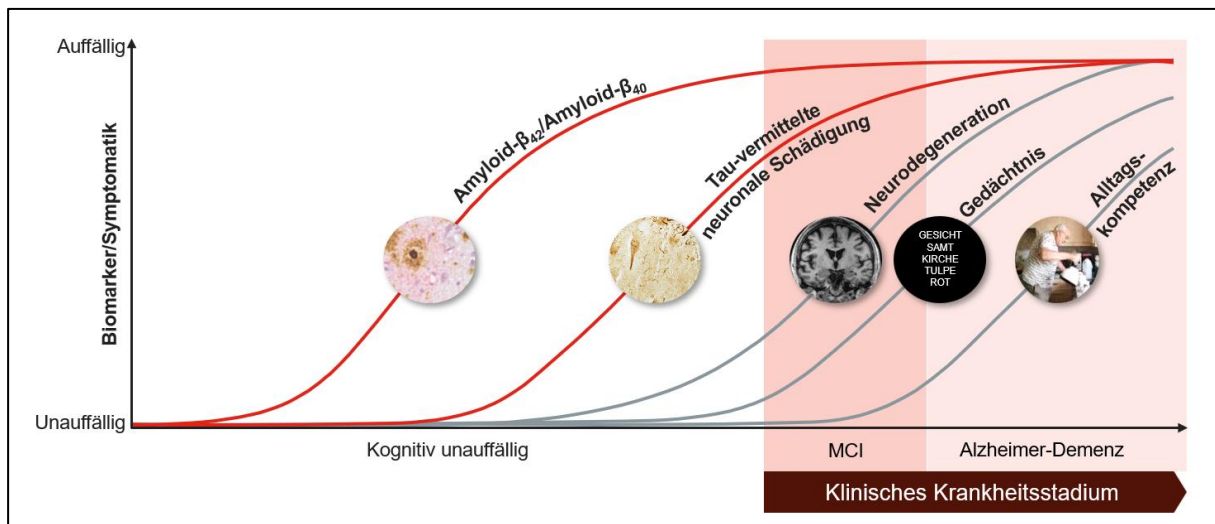


Abbildung 3-2: Stadien der Alzheimer-Krankheit

Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis

Quelle: Modifiziert nach Jack 2018 [36]

Klinische Manifestation und Verlauf der Alzheimer-Krankheit sind individuell sehr unterschiedlich, und hängen von verschiedenen Faktoren ab, wie Alter, Gesundheitszustand, Persönlichkeit, Lebensgeschichte, aktuellen Lebensumstände und sozialen Beziehungen des Patienten.

Die folgenden Abschnitte skizzieren kurz die Charakteristika der einzelnen Krankheitsstadien.

Präklinisches Stadium

Am Anfang des Krankheitskontinuums steht das präklinische Stadium, das pathologisch durch die allmähliche Bildung von β -Amyloid-Plaques und Neurofibrillen gekennzeichnet ist und bereits etwa 15 bis 20 Jahre vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome beginnt. Im präklinischen Stadium sind noch keine objektivierbaren, krankheitsspezifischen Symptome zu beobachten. Die Patienten können jedoch bereits unter subjektiven kognitiven Beschwerden leiden.

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 [37, 38].

Leichte AD-Demenz

Beim Übergang von der MCI-AD zur leichten AD-Demenz treten nun erste Auswirkungen der Krankheit auf die Alltagsfunktionen und Selbstständigkeit der Patienten auf. Die meisten Patienten sind zwar weiterhin in der Lage, einfache Alltagsaufgaben (z. B. Einkaufen)

selbständig 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 [39]. Es treten zunehmende Konzentrations- und Orientierungsstörungen (räumlich und zeitlich) sowie Störungen im Kurzzeitgedächtnis auf. Depressionen und Verhaltensauffälligkeiten sind zu beobachten [40].

Mittelschwere AD-Demenz

Das Stadium der mittelschweren AD-Demenz ist häufig die längste Phase der Erkrankung. Neben dem Kurzzeitgedächtnis ist nun auch insbesondere das Langzeitgedächtnis betroffen. Es zeigen sich tiefgreifendere Veränderungen im Verhalten und in der Persönlichkeit des Patienten. Viele Patienten spüren eine große Unruhe und Nervosität. Durch den Verlust des Zeitgefühls wird der Schlaf-Wach-Rhythmus oft gestört [41]. Darüber hinaus verlieren die Erkrankten nicht selten die Kontrolle über ihre emotionalen Impulse und haben Schwierigkeiten beim Lesen, Schreiben und Sprechen [38].

Schwere AD-Demenz

Das Stadium der schweren AD-Demenz stellt das Endstadium der Erkrankung dar. In diesem Stadium sind die Patienten vollständig auf Pflege angewiesen. Es treten motorische Störungen auf, sodass zum einen die Beweglichkeit abnimmt und physiologische Abläufe, wie z. B. Kauen und Schlucken, erschwert sind. Blase- und Darm-Aktivitäten können nicht mehr kontrolliert werden. Die Patienten können in diesem Stadium bettlägerig sein. Die progressive Natur der Erkrankung führt letzten Endes zum Versterben der Patienten, häufig aufgrund von Infektionen [42].

Einfluss der Alzheimer-Krankheit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bereits in den frühen symptomatischen Stadien der Alzheimer-Krankheit, also der MCI-AD und leichten AD-Demenz, zeigen sich eine Reihe von Symptomen, die sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. Dazu gehören Probleme im Zusammenhang mit dem Gedächtnis, der Stimmung und den Emotionen, verminderte soziale Aktivitäten und Einschränkungen bei funktionellen Aktivitäten [43, 44]. Ergebnisse einer multizentrischen Studie an 149 Patienten zeigten, dass bei Patienten im frühen Krankheitsstadium und mit minimalen kognitiven Beeinträchtigungen die gesundheitsbezogene Lebensqualität negativ beeinflusst wurde; am stärksten betroffen waren die Domänen Gedächtnis, Stimmung, Selbstwertgefühl und Energie. Die Patienten berichteten auch über Stigmatisierung, Depression und Hoffnungslosigkeit [45].

Die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit führt gemäß einer US-amerikanischen Studie zu einer Verringerung des sozialen Engagements [46]. Eine andere Studie belegte, dass Störungen der kognitiven Prozesse die soziale Interaktion der Patienten beeinträchtigen können, mit negativer Auswirkung auf die sozialen Funktionen [47].

Auch pflegende Angehörige sind emotionalen und körperlichen Belastungen ausgesetzt [48]. Pflegende Angehörige von Patienten mit leichter AD-Demenz berichten über eine größere körperliche Belastung sowie über mehr Angst und Depression im Vergleich zu Pflegenden von

Patienten mit MCI-AD. Die Funktionsfähigkeit des Patienten im Alltag ist der wichtigste Prädiktor für die Belastung der Pflegenden [49]. Die Auswirkungen auf die Pflegenden nehmen mit zunehmender Schwere der Alzheimer-Krankheit des Patienten zu [50]. Darüber hinaus können Pflegende auch eine wirtschaftliche Belastung aufgrund einer verringerten Produktivität darstellen [51].

Diagnose der Alzheimer-Krankheit

Allgemein

Die Art der Diagnostik ist abhängig vom jeweiligen Setting, in der sie durchgeführt wird. So zeigen sich z. B. Unterschiede zwischen der Diagnostik zum Einschluss von Patienten in klinische Studien und der Diagnostik im Versorgungsalltag. Auch im Versorgungsalltag sind Unterschiede im Vorgehen zu beobachten: im nicht-spezialisierten Hausarzt-Setting findet vornehmlich eine Syndrom-Diagnostik statt, die allerdings nur eine Verdachtsdiagnose und keine definitive Zuordnung zur Alzheimer-Krankheit erlaubt. Dagegen wird im spezialisierten Setting eine ätiologische Diagnostik einschließlich Biomarkerbestimmung, z. B. per Liquorbefundung oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Bildgebung vorgenommen, die eine sichere Zuordnung der MCI oder Demenz zur Alzheimer-Krankheit ermöglicht. Auch die Zielsetzung der Diagnostik bestimmt darüber, ob z. B. eine Ausschlussdiagnostik anderer Demenzerkrankungen als ausreichend erachtet wird, oder ob die Ursache für die kognitive Störung bzw. Demenzerkrankung über Biomarker bestimmt werden soll, um eine zielgerichtete Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen zu beginnen.

Gemäß Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Leitlinie soll die Diagnostik jeglicher Demenzerkrankungen einschließlich der Alzheimer-Krankheit dazu dienen, die Patienten und Angehörigen über die Ätiologie, die Symptomatik, die Prognose, die Therapie und über präventive Maßnahmen aufzuklären [37].

Vor dem Hintergrund der Einführung der krankheitsmodifizierenden Therapien (Disease Modifying Therapy, DMT) ist eine zeitgerechte und akkurate Diagnose der Alzheimer-Krankheit essentiell. Denn die Voraussetzung für die Anwendung von DMT ist i) der Biomarkernachweis einer Amyloid-Pathologie und ii) der Behandlungsbeginn in einem frühen (symptomatischen) Stadium der Alzheimer-Krankheit.

Übersicht zum Ablauf der Alzheimer-Diagnostik in verschiedenen Settings der Versorgung

Die Diagnostik setzt sich generell aus der Kombination verschiedener Untersuchungsverfahren zusammen. In der Regel wird zunächst mittels orientierender Kurztests, demenzspezifischer Testbatterien, kognitiver Leistungstests und/oder psychometrischer Verfahren eine neuropsychologische Untersuchung der Patienten vorgenommen, um ein möglichst differenziertes Bild des Defizit-Profiles der kognitiven und funktionellen Leistungen zu erhalten. Neben der formalisierten Erfassung des prämorbidem Leistungsniveaus und der Alltagsfunktionalität werden das episodische Gedächtnis zusammen mit anderen Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen sowie sprachlichen und visuell räumlichen Fähigkeiten untersucht. Vor der neuropsychologischen Diagnostik sollen potenziell reversible Krankheitsursachen (Delir, Depression oder z. B. unerwünschte Wirkungen von

Medikamenten) ausgeschlossen werden bzw. bei der Interpretation der Testergebnisse berücksichtigt werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse einer neuropsychologischen Untersuchung sollen alle sich aus der Anamnese ergebenden Informationen einfließen, die eine Auswirkung auf das Leistungsvermögen der untersuchten Person haben können. Dazu gehören u. a. soziokultureller Hintergrund, Ausbildungsgrad, besondere Fähigkeiten, früheres Leistungsniveau, Sprachkompetenz, sensorische Funktionen, psychiatrische oder körperliche Erkrankungen.

Basierend auf den obigen Untersuchungsverfahren kann eine syndromale Diagnose der Demenz und der MCI vorgenommen werden. Diese findet zurzeit vorrangig im nicht-spezialisierten Setting statt.

Schließlich kann anhand von Biomarker-Untersuchungen (Liquor und/oder PET) sowie struktureller und funktioneller Bildgebung in der Gesamtschau die Diagnose einer MCI-AD und AD-Demenz gestellt werden. Diese ätiologische Diagnose der MCI-AD und AD-Demenz ist derzeit nur im spezialisierten Setting möglich.

Abbildung 3-3 gibt eine Zusammenfassung zum Diagnose-Algorithmus bei der Alzheimer-Krankheit.

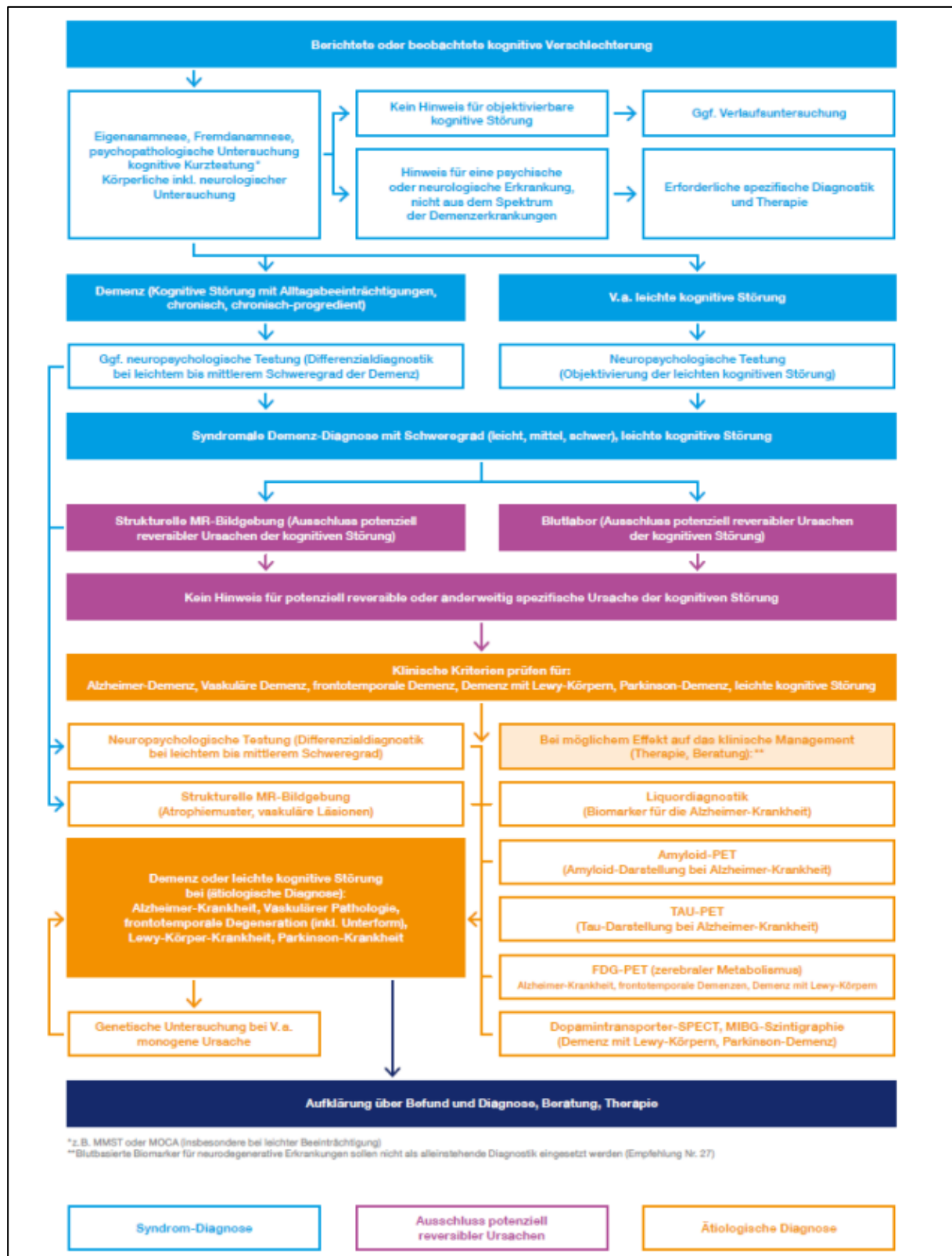


Abbildung 3-3: Diagnose-Algorithmus bei der Alzheimer-Krankheit

Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis

Quelle: Nach DGN 2025 [37]

Bestandteile der Diagnostik der Alzheimer-Krankheit

Screening mittels orientierender Kurztests – Kurztests dienen als erstes Screeningverfahren der orientierenden Einordnung einer MCI oder Demenz. Sie sind jedoch in Fällen von leichter oder fraglicher Demenz, bei seltenen Demenzformen oder atypischen Varianten oft unzureichend, da sie Deckeneffekte aufweisen bzw. relevante kognitive Funktionen nicht ausreichend abbilden. Häufig eingesetzte Kurztests sind wie folgt [52]:

- Mini-Mental-Status-Test (MMST),
- Demenz-Detektion (DemTect),
- Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung (TFDD)
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
- Uhrentest

Grundsätzlich sollte auch schon bei einer initialen orientierenden Testung auf mögliche weitere Symptome geachtet werden, die eine kognitive Leistungsbeeinträchtigung bedingen können. Hierzu zählt z. B. die Erfassung von Symptomen einer Depression, entweder im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mittels eines Instruments zur Erfassung depressiver Symptome [37].

Die Durchführung von orientierenden Kurztests wird vor allem für das nicht spezialisierte, z. B. hausärztliche Setting empfohlen.

Weiterführende Untersuchungen mittels Demenz-Testbatterien, kognitiver Leistungstests und/oder psychometrischer Verfahren

Die weiterführende neuropsychologische Testung dient der Bestimmung der Ätiologie und unterstützen die Differenzialdiagnostik: Etablierte Testbatterien, wie z. B. die Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-neuropsychologische Testatterie (CERAD-NP) und der Clinical Dementia Rating (CDR), können zur Feststellung des individuellen kognitiven Profils und des Ausmaßes der Beeinträchtigung sowie zur Differenzialdiagnostik herangezogen werden. Die Verfahren sind aufwendig und umfangreich und sollten von speziell geschultem Personal (z. B. Neuropsychologen) durchgeführt werden.

Die CERAD-NP stellt den empfohlenen Standard zur neuropsychologischen Demenzdiagnostik in deutschen Memory-Kliniken dar. Mithilfe von zehn Untertests werden fünf Domänen - Sprache, Gedächtnis, exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit und Visuokonstruktion - evaluiert. Alle Normen sind alters-, geschlechts- und bildungskorrigiert und erlauben so den Vergleich mit einer gesunden Stichprobe [52].

Details zum Aufbau des CDR sind Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.

Bewertung der Ausprägungsgrade der AD-Demenz

Die AD-Demenz kann in drei verschiedene Ausprägungsgrade eingeteilt werden, die leichte, mittelschwere und schwere AD-Demenz. Historisch-bedingt wird bis heute häufig die Einteilung nach MMST vorgenommen (zu Details siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2), wobei diese nur als Orientierung zu verstehen ist. Der MMST ist – wenn überhaupt – nicht als alleiniger Indikator heranzuziehen, und seine Anwendung ist nicht auf die AD-Demenz beschränkt [37]:

- Leichte Demenz: 20 bis 26 Punkte
- Mittelschwere Demenz: 10 bis 19 Punkte
- Schwere Demenz: 0 bis 9 Punkte

Ein weiteres Messinstrument mit höherer Güte zur Ermittlung der Schwere der Demenz ist die CDR-Skala (zu Details siehe Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2). Im Hinblick auf den CDR-Global Score werden in der Regel folgende Grenzwerte herangezogen:

- MCI: 0,5 Punkte
- Leichte Demenz: 1,0 Punkt
- Mittelschwere Demenz: 2,0 Punkte
- Schwere Demenz: 3,0 Punkte

Blut- und Biomarker-Diagnostik

In Abschnitt 3.5 finden sich weitere Ausführungen zur zwingend notwendigen Biomarker-Diagnostik. Der folgende Abschnitt enthält eine kurze Zusammenfassung.

Blutdiagnostik - Für die Basisdiagnostik kognitiver Störungen sind gemäß AWMF-Leitlinie folgende Blutuntersuchungen durchzuführen: Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), GOT, Gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff, CRP, TSH, Vitamin B12, eGFR. Die Laboruntersuchungen dienen der Suche nach sekundären Ursachen für eine Demenz. Es gilt grundsätzlich festzustellen, ob Veränderungen des Blutbildes, Elektrolytstörungen, Krankheiten der Leber und der Nieren, Schilddrüsenerkrankungen, chronische Entzündungen oder ein Vitamin B12-Mangel vorliegt.

Blutbasierte Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere für die Alzheimer-Krankheit sind in Entwicklung und einige bereits CE-zertifiziert. Aktuell werden blutbasierte, zugelassene Biomarker aber nicht als alleinige Testmethode zum Nachweis von Amyloid empfohlen [37].

Liquordiagnostik - Die Liquordiagnostik dient der Erkennung möglicher nicht primärer Demenzerkrankungen als Ursache einer kognitiven Störung (z. B. entzündliche Gehirnerkrankungen). Sie dient aber auch der Bestätigung der Alzheimer-Krankheit mittels Biomarker-Nachweis:

Biomarker für die Alzheimer-Krankheit im Liquor sind eine Verringerung des Verhältnisses von $A\beta_{42}$ zu $A\beta_{40}$, eine Entfernung von $A\beta_{42}$ und eine Zunahme von phosphoryliertem Tau und Gesamt-Tau [53]. Die Verringerung von $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ im Liquor stimmt hochgradig mit dem Auftreten von β -Amyloid-Plaques im Gehirn überein [53, 54]. Als wahrscheinliche Ursache für die Reduktion des $A\beta_{42}$ -Spiegels im Liquor wird die Einlagerung von $A\beta_{42}$ in lösliche $A\beta$ -Oligomere und die neuritischen Plaques angenommen.

Strukturelle Bildgebung - Die strukturelle Bildgebung in Form einer Magnetresonanztomographie (MRT) oder einer Computertomographie (CT) im Rahmen der ätiologischen Diagnostik einer Demenz oder MCI dient der Darstellung von Atrophie-Mustern und vaskulären Läsionen sowie dem Ausschluss raumfordernder oder anderen Ursachen der Symptomatik. Bei der Alzheimer-Krankheit findet sich eine progrediente Gehirnatrophie mit besonderer Beteiligung der Strukturen des medialen Temporallappens. Diese Veränderungen können bereits früh im Verlauf der Erkrankung nachgewiesen werden.

Funktionelle Bildgebung - Funktionelle Messungen des Glukosemetabolismus ([^{18}F] Fluor-Desoxy-Glukose-PET (FDG-PET)) und der zerebralen Perfusion (Hexamethylpropylen-aminooxim-Single Photon Emission Computed Tomography, HMPAO-SPECT) mit nuklearmedizinischen Verfahren können für die Diagnose von demenziellen Erkrankungen eingesetzt werden. Ein regelhafter Einsatz in der Diagnostik wird gemäß Leitlinie allerdings nicht empfohlen.

Amyloid-PET-Bildgebung - β -Amyloid-Plaques lassen sich mittels PET-Radiopharmaka nicht-invasiv und in vivo visualisieren und quantifizieren. Drei $A\beta$ -PET-Radiopharmaka sind bislang zugelassen, Florbetapir F-18 (Amyvid), Flutemetamol F-18 (Vizamyl) und Florbetaben F-18 (Neuraceq). Es konnte gezeigt werden, dass die $A\beta$ -PET die Sicherheit der klinischen Diagnose einer MCI-AD und AD-Demenz erhöht [55].

Besonderheiten der Diagnose der MCI-AD nach ICD-10

Die Diagnose der MCI nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) (F06.7) wird zunächst unabhängig von der Ätiologie gestellt. Die MCI-Diagnose ist also weit gefasst, beschränkt sich nicht auf die Alzheimer-Krankheit und bezieht sich auf kognitive Störungen bei verschiedenen, auch transienten körperlichen Erkrankungen, die nicht die Schwere einer Demenz oder eines Delirs erreicht.

Für die Diagnose der MCI-AD ist neben dem Ausschluss anderer Krankheitsursachen (siehe folgender Absatz) ein Biomarker-Nachweis (z. B. β -Amyloid-Pathologie) mittels Liquordiagnostik oder PET-Bildgebung erforderlich (siehe obige Absätze). Die Kodierung zusammen mit der Alzheimer-Krankheit ist möglich.

Besonderheiten der Diagnose der (leichten) AD-Demenz nach ICD-10

Die ICD-10 Kriterien für die syndromale Diagnose einer Demenz erfordern, dass Patienten eine kognitive Beeinträchtigung haben, wobei der Gedächtnisverlust das zentrale Merkmal ist. Sie fordern auch, dass in mindestens einer anderen kognitiven Domäne eine Beeinträchtigung

nachweisbar ist. Die ICD-10-Kriterien setzen voraus, dass Patienten Defizite in den Aktivitäten des täglichen Lebens oder der sozialen Funktion haben. Im Folgenden sind die Kriterien aufgeführt:

- Kognitive Leistungseinbuße
 - bestehend aus Gedächtniseinbuße,
 - und mindestens einer der folgenden Störungen:
 - Aphasie
 - Apraxie
 - Agnosie
 - Störung der exekutiven Funktionen
- Progressive kognitive Einbuße, die mit der normalen sozialen oder beruflichen Funktion interferiert
- Deutliche Veränderung zum Vorbefund
- Bewusstsein ist nicht getrübt
- Symptome bestehen seit mindestens 6 Monaten
- Störung ist erworben

Für die ätiologische Zuordnung als AD-Demenz stehen Biomarker und bildgebende Verfahren zur Verfügung (siehe vorherige Abschnitte).

Behandlung der Alzheimer-Krankheit

Allgemein

Die Behandlung der Alzheimer-Krankheit erfolgt mittels medikamentöser und nicht-medikamentöser Ansätze. Die Therapien sind in einem umfassenden Behandlungsplan zu integrieren. Bislang ist eine Heilung der Alzheimer-Krankheit nicht möglich.

Vor der Einführung der krankheitsmodifizierende Wirkstoffe Donanemab und Lecanemab war die Behandlung der Alzheimer-Krankheit zum einen nur auf die primären Demenzsymptome der kognitiven Störungen und Funktionsbeeinträchtigungen ausgerichtet, zum anderen auf die psychischen und Verhaltenssymptome. Mit der Einführung der krankheitsmodifizierenden Wirkstoffe Donanemab und Lecanemab ist es nun erstmalig möglich, eine der Krankheitsursachen der Alzheimer-Krankheit direkt therapeutisch zu adressieren.

In der AWMF-S3-Leitlinie “Demenzen“ wird die Therapie der Alzheimer-Krankheit umfassend beschrieben [37]. Die folgenden Abschnitte sind eine kurze Zusammenfassung zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit gemäß AWMF-S3-Leitlinie mit Fokus auf die Zielpopulation von Donanemab.



Abbildung 3-4: Behandlungsalgorithmus bei Alzheimer-Krankheit

Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis

Quelle: Nach DGN 2025 [37]

Behandlung der MCI-AD und AD-Demenz***Pharmakologische, symptomatische Therapie MCI-AD***

Vor Zulassung von Donanemab und Lecanemab gab es für Patienten mit MCI-AD keine zugelassenen oder von der Leitlinie empfohlenen, medikamentösen Therapien.

Pharmakologische, symptomatische Therapie der AD-Demenz

Bis zur Zulassung von Donanemab und Lecanemab im Jahr 2025 sind für die Therapie der leichten und mittelschweren AD-Demenz einzig die hierfür zugelassenen AChE-I Donepezil [56], Galantamin [57] und Rivastigmin [58, 59] empfohlen worden. Die Wahl des AChE-I richtet sich im Allgemeinen nach der Einfachheit der Anwendung für die Patienten (z. B. Kapsel, Tablette oder Pflaster), der Verträglichkeit sowie den Präferenzen von Arzt und Patient. Für Patienten, die auf einen AChE-I nicht ansprechen, kann der Wechsel zu einem anderen AChE-I von Vorteil sein [60]. AChE-I sollen gemäß AWMF-Leitlinie langfristig eingesetzt werden, und zwar auch bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik.

AChE-I stabilisieren den Abbau des exzitatorischen Neurotransmitters Acetylcholin im synaptischen Spalt. Eine Erhöhung der Acetylcholin-Konzentration im synaptischen Spalt führt zu einer temporären Stabilisierung und teils Verbesserung der Demenz-spezifischen Symptomatik [60]. Mit dem Absterben von Nervenzellen im Verlauf der Alzheimer-Krankheit verlieren allerdings auch die AChE-I ihre Wirkung an den Synapsen.

Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren AD-Demenz ist der nicht-kompetitive N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonist Memantin zugelassen [61].

Pharmakologische Therapie der Verhaltenssymptome

Psychische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten (Depression, Unruhezustände, agitiertes oder aggressives Verhalten, Apathie) werden in der Regel mittels Neuroleptika oder Antidepressiva behandelt.

Bei der Wahl von Antidepressiva sollte auf darauf geachtet werden, dass die Arzneimittel keine anticholinerge Nebenwirkung aufweisen. Zusätzlich sollten Antidepressiva vermieden werden, die die Sturzgefahr erhöhen. Für Neuroleptika gelten die gleichen Auswahlkriterien wie für Antidepressiva [37].

Psychosoziale Behandlung und Physiotherapie

Es können verschiedene nicht-medikamentöse Verfahren zur Verbesserung der Kognition zum Einsatz kommen, z. B.

- kognitives Training (üben spezifischer kognitiver Funktionen durch Aufgaben, einzeln oder in Gruppen)
- kognitive Stimulation (Anregung durch angenehme Aktivierungen mit Fokus auf sozialer Interaktion haben)

- Reminiszenz-Therapie (Aktivierung von Altgedächtnis in Verbindung mit positiven Emotionen durch Biografie-bezogenes Arbeiten)
- Realitätsorientierung (Hilfestellungen zur Orientierung)
- Kognitive Rehabilitation (Training von beeinträchtigten komplexen kognitiven Fähigkeiten, die für die Alltagsgestaltung und Partizipation wichtig sind)

Des Weiteren können Krafttraining und/oder aerobes Training zur Verbesserung der kognitiven Leistung beitragen.

Neu zugelassene, medikamentöse krankheitsmodifizierende Therapien im Anwendungsgebiet

Donanemab und Lecanemab sind kürzlich für Patienten mit MCI-AD und leichter AD-Demenz zugelassen worden, die heterozygote ApoE-ε4-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind. Diese Antikörper-basierten Therapien bewirken eine Entfernung von β-Amyloid-Plaques aus dem Gehirn und tragen somit ursächlich zu einer Verlangsamung des kognitiven und funktionellen Abbaus bei.

Zielpopulation gemäß Zulassung

Erwachsene 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-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Häufigkeit des Auftretens der Alzheimer-Krankheit nimmt in einer alternden Bevölkerung mit steigender Lebenserwartung stetig zu und stellt somit eine wachsende Herausforderung für den einzelnen Patienten und dessen Angehörige dar, sowie für die gesamte Gesellschaft. Nach Schätzungen wird sich die Krankheitslast in den G7-Ländern von 2015 bis 2050 verdoppeln und in den G20-Ländern fast verdreifachen [62].

Die Entwicklung von Medikamenten gegen die Alzheimer-Krankheit hat sich als äußerst schwierig erwiesen. Beispielsweise wurden in zehn Jahren zwischen 2002 bis 2012 insgesamt 244 Wirkstoffe in 413 Studien zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit untersucht.

Von diesen Wirkstoffen wurde letztlich nur Memantin im Jahr 2002 zugelassen, die Erfolgsquote für die Zulassung neuer Arzneimittel lag zu dieser Zeit also bei weniger als 1% [63].

Bis zum Jahr 2025 waren nur vier Arzneimittel für die symptomatische Behandlung der AD-Demenz in Europa bzw. Deutschland zugelassen, drei AChE-I (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) und der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin [63]. Für die Behandlung der MCI-AD sind vor 2025 keine Arzneimittel entwickelt und zugelassen worden. Erst seit 15.04.2025 mit Lecanemab und seit 24.09.2025 mit Donanemab sind zwei neue krankheitsmodifizierende anti-Amyloid-Antikörper in der EU zugelassen [9].

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 cholinerg Neurone nimmt auch die Wirksamkeit der AChE-I ab [64, 65].

Obwohl im Allgemeinen gut verträglich, kann die Dosierung von AChE-I aufgrund der peripheren cholinergen Wirkung kritisch sein. Zu den dosislimitierenden Nebenwirkungen gehören Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Muskelkrämpfe und allgemeines Unwohlsein [66].

Insgesamt besteht ein dringender Bedarf an neuartigen Arzneimitteln, die an den Ursachen der Alzheimer-Krankheit ansetzen und somit das Fortschreiten der Erkrankung im Frühstadium, d. h. noch vor Manifestation einer fortgeschrittenen Demenz, verlangsamen können. Diese nun beginnende Entwicklung von der symptomatischen Demenzversorgung mit den bislang verfügbaren Antidementiva zur Frühintervention mit neuen, kausalen Therapien kann den Patienten mehr Zeit in Krankheitsstadien mit noch erhaltener Autonomie und besserer Lebensqualität schenken. Hierdurch können auch pflegende Angehörige und das Gesundheitssystem insgesamt entlastet werden [67]

Donanemab – ein neuer krankheitsmodifizierender Wirkstoff

Bei Donanemab handelt es sich um einen Antikörper, der sich spezifisch gegen β -Amyloid-Plaques im Gehirn richtet. Der Antikörper bindet an das in den β -Amyloid-Plaques vorkommende N3-Pyroglutamat (N3pG). Durch die Bindung des Antikörpers an N3pG wird der Abbau der Plaques durch eine Antikörper-abhängige, Mikroglia-vermittelte Phagozytose initiiert bzw. begünstigt [68, 69].

Da N3pG nur in gebundener Form in β -Amyloid-Plaques vorliegt, wird Donanemab nicht durch lösliches A β gesättigt. Es wird daher angenommen, dass Donanemab hinsichtlich der Entfernung von β -Amyloid-Plaques pharmakologisch wirksamer ist im Vergleich zu Antikörpern, die gegen lösliches A β gerichtet sind [70].

Ergebnisse der Phase 2 und 3-Zulassungsstudien zu Donanemab belegen, dass die Donanemab-Behandlung gemäß Amyloid-PET Bildgebung zu einer Entfernung der β -Amyloid-Plaques im

Gehirn von Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit führt. Dies geht mit einer zeitlich verzögerten und in ihrer Dynamik verlangsamten Verschlechterung der kognitiven Leistung einher. Im Vergleich zu Placebo ergab sich unter Donanemab eine signifikante und klinisch relevante, bis zu 34%-ige Verlangsamung des kognitiven und funktionellen Abbaus gemessen anhand des CDR. Nach 18 Monaten war das Risiko, sich in ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium zu verschlechtern, unter Donanemab im Vergleich zu Placebo um 38% signifikant reduziert. Das heißt unter Donanemab lässt sich der Übergang in ein Stadium der Demenz mit eingeschränkter Selbstständigkeit und erhöhter Pflegebedürftigkeit signifikant verzögern. Die Effektgrößen nehmen im Zeitverlauf bis zu 3 Jahren weiter zu, wie eine Langzeitverlängerungsstudie unter Verwendung einer externen Kontrollgruppe nahelegt [70].

Die Sicherheit von Donanemab ist vergleichbar zu anderen Antikörper-Therapien, die gegen Amyloid gerichtet sind. Insbesondere Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA) sind Klasseneffekte, die über eine sorgfältige Patientenauswahl, Monitorierung und ggf. Behandlung handhabbar sind. Neben den klinischen Studien zeigen dies auch die mittlerweile über zweijährigen klinischen Erfahrungen an mehreren Tausenden Patienten aus den USA, Japan und weiteren Ländern.

Angesichts der Schwere der Alzheimer-Krankheit und der begrenzten Behandlungsmöglichkeiten stellt Donanemab eine klinisch bedeutsame Behandlung für Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit dar. Donanemab wird einmal monatlich verabreicht und kann nach Entfernung der Amyloid-Plaques abgesetzt werden, spätestens jedoch nach 18 Monaten. Die potenziellen Risiken von Donanemab werden durch Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten angemessen überwacht und gehandhabt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Im vorliegenden Abschnitt 3.2.3 werden die Inzidenz und Prävalenz der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit getrennt nach MCI-AD und leichter AD-Demenz beschrieben.

Im darauffolgenden Abschnitt 3.2.4 wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Donanemab unter Berücksichtigung des Vorliegens einer Amyloid-Pathologie, des ApoE-ε4-Genotyps und der Eignung der Patienten für eine Donanemab-Therapie bestimmt.

3.2.3.1 Methodik - verwendete Studien/Auswertungen zur Ableitung der Patientenzahlen

Im vorliegenden Dossier bildet die Kodierinzidenz und -prävalenz der Alzheimer-Krankheit die Grundlage für die Beschreibung von epidemiologischen Maßzahlen und die Herleitung der Größe der Zielpopulation von Donanemab (Abschnitt 3.2.4). Die Kodierinzidenz und -prävalenz wurde in einer von Lilly in Auftrag gegebenen Krankenkassen-Routinedatenanalyse erhoben. Aus den Krankenkassendaten geht allerdings die ätiologische Zuordnung im Falle der MCI und der Schweregrad der Erkrankung im Falle der AD-Demenz nicht direkt hervor. Daher müssen Annahmen getroffen bzw. Indikatoren verwendet werden, wie z. B. Arzneimittelverordnung oder zeitliche Abfolgen von Diagnosen, um eine Abschätzung der epidemiologischen Maßzahlen der MCI-AD und leichten AD-Demenz vornehmen zu können. Um Unsicherheiten in der Abschätzung zu begegnen, zieht Lilly zusätzlich die Daten von zwei weltweit anerkannten, großen bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studien bzw. Auswertungen heran, die einen hochrepräsentativen Ausschnitt der Patienten mit Alzheimer-Krankheit erfassen (siehe Beschreibung weiter unten) [3, 71].

Für die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz für MCI-AD und für leichte AD-Demenz wurden also folgende drei Quellen bzw. Studien herangezogen:

- Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.1.1)
- Framingham Heart Study ([71], siehe Abschnitt 3.2.3.1.2)
- Alzheimer's disease facts and figures ([3], siehe Abschnitt 3.2.3.1.3)

Für die Hochrechnung auf den deutschen Bevölkerungsstand wurden die Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes (DESTATIS) verwendet. Dafür wurden die vom DESTATIS veröffentlichten Vorausberechnungen des Bevölkerungsstandes (Variante G2L2W1) für das Jahr 2025 berücksichtigt [72]. Die diesbezüglichen Werte wurden in den weiteren Berechnungsschritten kombiniert mit Daten anderer Quellen (siehe Abschnitt 3.2.3.1.4).

Zunächst wird die Methodik der individuellen Studien beschrieben. Im Anschluss werden das Vorgehen und die Rationale der Kalkulation der Inzidenz- und Prävalenzdaten für MCI-AD und für leichte AD-Demenz dargestellt. Die in diesem Abschnitt dargestellten Berechnungen wurden mithilfe von Excel erstellt und beruhen auf nicht gerundeten Zahlen. Angegeben im Dossier sind die gerundeten Werte. Eine Excel-Datei mit den Berechnungen ist in Modul 5 hinterlegt [73].

3.2.3.1.1 GKV-Routinedatenanalyse

Die GKV-Routinedatenanalyse war eine retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB). Die Datenbank der Gesundheitsforen Leipzig GmbH umfasst die Daten von Versicherten von 16 gesetzlichen bundesweit tätigen Krankenkassen für 3,5 Millionen Personen in Deutschland.

Abbildung 3-5 zeigt den Flow-Chart zum Einschluss von Patienten in die GKV-Routinedatenanalyse.

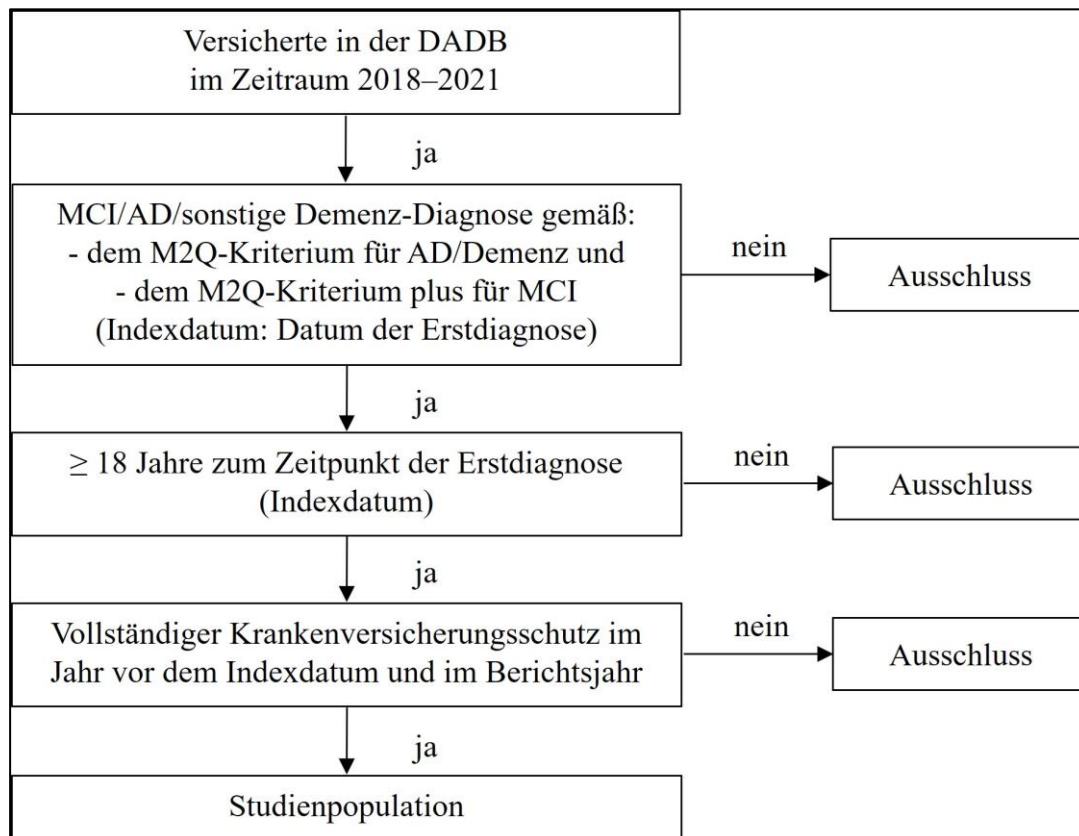


Abbildung 3-5: Flowchart zur Patientenselektion in der GKV-Routinedatenanalyse

Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis

Für die Definition des M2Q-Kriteriums siehe Tabelle 3-3

In die Auswertung der GKV-Routinedatenanalyse wurden Patienten mit MCI, Alzheimer-Krankheit und sonstiger Demenz gemäß des ICD-10-GM-Codes eingeschlossen; die Einschlusskriterien sind in Tabelle 3-3 aufgeführt.

Tabelle 3-3: Einschusskriterien in die GKV-Routinedatenanalyse

Kategorie	Kriterien	Definition auf der Grundlage von ICD-10-GM-Codes
1) MCI-, Alzheimer-Krankheit oder sonstige Demenz-Diagnose	<p>Alzheimer-Krankheit, sonstige Demenz: Patienten mit mindestens einer gesicherten Alzheimer-Krankheit- (F00 oder G30) oder sonstigen Demenz-Diagnose (F01 oder F02 oder F03) im Zeitraum 01.01.2018–31.12.2021.</p> <p>Gesicherte Diagnose ist definiert als entweder zwei bestätigte ambulante Diagnosen oder stationäre Nebendiagnosen in mindestens zwei verschiedenen Quartalen des jeweiligen Berichtsjahres oder eine stationäre Hauptentlassungsdiagnose (M2Q-Kriterium). Als Indexdatum wird die erste AD- oder sonstige Demenz-Diagnose festgelegt.</p> <p>MCI: Patienten mit mindestens einer gesicherten MCI-Diagnose (F06.7) im Zeitraum 01.01.2018–31.12.2021.</p> <p>Gesicherte Diagnose ist definiert als entweder zwei bestätigte ambulante Diagnosen oder stationäre Nebendiagnosen oder eine stationäre Hauptentlassungsdiagnose; oder eine bestätigte ambulante Diagnose, die von einem Facharzt (Neurologe oder Psychiater) kodiert wurde (M2Q-Kriterium plus).</p> <p>Als Indexdatum wird die erste MCI-Diagnose angegeben.</p>	<p>Alzheimer-Krankheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> · F00 Demenz bei Alzheimer-Krankheit · G30 Alzheimer-Krankheit
		<p>MCI:</p> <ul style="list-style-type: none"> · F06.7 Leichte kognitive Störung
		<p>sonstige Demenz:</p> <ul style="list-style-type: none"> · F01 Vaskuläre Demenz · F02 Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten · F03 Nicht näher bezeichnete Demenz
2) Alter	Die Patienten müssen am Indexdatum 18 Jahre oder älter sein.	
3) Vollständiger Krankenversicherungsschutz	Die Patienten müssen im Berichtsjahr, dem Jahr vor dem Indexdatum, voll krankenversichert sein. Voller Krankenversicherungsschutz bedeutet, dass die Patienten im Beobachtungszeitraum durchgehend versichert und in der Datenbank beobachtbar sein müssen, sofern sie nicht verstorben sind.	
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		

Patienten, die < 18 Jahre sind, und keinen vollständigen Krankenversicherungsschutz hatten, wurden von der Studienpopulation ausgeschlossen.

Der Aufgriff der Patienten erfolgte in den Jahren 2018–2021, da diese zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers die letzten vier verfügbaren Berichtsjahre in der Datenbank waren. Der Fokus der Analysen lag auf vollversicherten Personen mit einer Nachbeobachtungszeit bis zu 180 Tagen nach dem Indexdatum. Das Indexdatum war definiert als die Erstdiagnose von Alzheimer-Krankheit, MCI oder sonstiger Demenz gemäß den Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3-3). Der Vorbeobachtungszeitraum betrug 365 Tage vor dem Indexdatum. Neu diagnostizierte Patienten durften außerdem im Vorbeobachtungszeitraum keine der genannten Diagnosen aufweisen.

Die Auswertungen erfolgten deskriptiv.

Aus den Daten der GKV-Routinedatenanalyse erfolgte die direkte Ableitung der Patientengruppen nach ICD-10-Kodierung (MCI, Alzheimer-Krankheit und sonstiger Demenz).

Sofern mehrere der Diagnosen gleichzeitig vorlagen, wurde die in Abbildung 3-6 dargestellte Hierarchie zur Bildung der einzelnen Patientengruppen (Alzheimer-Krankheit vs. MCI vs. sonstige Demenz) berücksichtigt. Hierdurch wurde eine eindeutige Zuordnung sichergestellt.

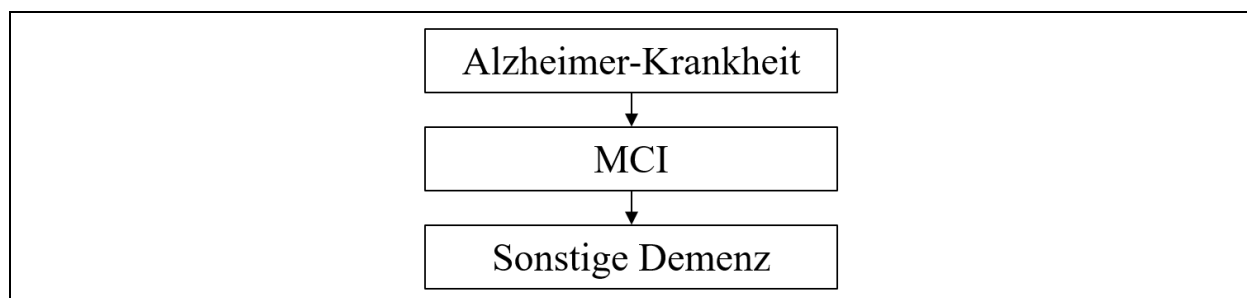


Abbildung 3-6: Berücksichtigte Hierarchie bei Vorliegen mehrerer Kriterien zur Bildung von Patientengruppen mit eindeutiger Zuordnung

Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis

Anhand der oben genannten allgemeinen Einschlusskriterien wurden die Patienten basierend auf den ICD-10-Codes in dem jeweiligen Jahr in drei Patientengruppen eingeteilt:

- Alzheimer-Krankheit: Patienten, die im Berichtsjahr das M2Q-Kriterium für Alzheimer-Krankheit erfüllten (siehe M2Q-Kriterium-Definition in Tabelle 3-3)
- Sonstige Demenz: Patienten, die im Berichtsjahr das M2Q-Kriterium für sonstige Demenz erfüllten (siehe M2Q-Kriterium-Definition in Tabelle 3-3)
- MCI: Patienten, die im Berichtsjahr das M2Q-Kriterium plus für MCI erfüllten (siehe M2Q-Kriterium plus-Definition in Tabelle 3-3)

Prävalente MCI-, Alzheimer-Krankheit- oder sonstige Demenz-Patienten, die in der DADB-Datenbank während des Mindestzeitraums vor und nach der ersten Alzheimer-Krankheit oder Demenz-Diagnose (Indexdatum) mindestens 365 Tagen beobachtet werden konnten, wurden in die Analyse eingeschlossen.

Ausgehend von den Patienten mit ICD-10-Kodierungen für MCI-, Alzheimer-Krankheit- oder sonstige Demenz in der Studienpopulation wurde mittels folgender Ableitungsregeln und zugrundeliegender Annahmen Patienten mit MCI-AD und leichter AD-Demenz identifiziert:

– MCI-AD:

Ableitungsregel:

- Patienten, die das M2Q-Kriterium plus für MCI (siehe M2Q-Kriterium plus-Definition in Tabelle 3-3) erfüllten und bei denen in einem der folgenden Jahre eine Alzheimer-Krankheit-Diagnose (F00 oder G30) gestellt wurde oder
- Patienten, die das M2Q-Kriterium plus für MCI (siehe M2Q-Kriterium plus-Definition in Tabelle 3-3) erfüllten und gleichzeitig eine Alzheimer-Krankheit-Diagnose (F00 oder G30) und eine MCI-Diagnose (F06.7) hatten (innerhalb desselben Quartals oder in einem der folgenden Quartale desselben Berichtsjahres)

Die zugrundeliegende Annahme für die Auswertung ist, dass bei Patienten mit MCI zeitgleich oder im zeitlichen Verlauf eine Alzheimer-Krankheit diagnostiziert werden kann.

– Leichte AD-Demenz

Ableitungsregel:

Patienten, die das M2Q-Kriterium für Alzheimer-Krankheit (siehe M2Q-Kriterium-Definition in Tabelle 3-3) erfüllten (und nicht zur Gruppe der MCI-AD) und im Nachbeobachtungs-Zeitraum keine Arzneimittelverordnung oder mindestens eine der folgenden Verordnungen/Maßnahmen erhielten:

- AChE-I oder
- Ginkgo oder
- Ergotherapeutisches Hirnleistungstraining

Annahme:

Die zugrundeliegende Annahme für die Auswertung ist, dass Patienten mit leichter AD-Demenz gemäß AWMF-Leitlinie [37] mit AChE-I, Ginkgo oder ergotherapeutischen Hirnleistungstraining behandelt werden.

Die Querschnittsanalyse der Patienten mit MCI-AD und leichter AD-Demenz erfolgte nach Kalenderjahr und stratifiziert nach AD-Demenz-Stadien, nach Umständen der Erstdiagnose (stationär vs. ambulant), sowie nach verwendeten diagnostischen Verfahren/Tests, die zur Diagnosestellung der vorliegend betrachteten Erkrankung eingesetzt wurden.

Die in der DADB ermittelten Patientenzahlen wurden auf die deutsche GKV-Population hochgerechnet. Die Hochrechnung erfolgte auf Jahresbasis und hinsichtlich Alter und Geschlecht adjustiert.

Die Ergebnisse der beschriebenen GKV-Routinedatenanalyse sind dem Abschnitt 3.2.3.2 zu entnehmen. Diese Ergebnisse werden basierend auf Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes auf die Bevölkerung ≥ 60 Jahre extrapoliert.

3.2.3.1.2 Framingham Heart Study (Yuan et al., 2021)

Die Publikation Yuan et al. (2021) [71] beruht auf der bevölkerungsbasierten, multigenerationalen prospektiven Kohortenstudie Framingham Heart Studie, die seit 1948 in Framingham, USA, durchgeführt wird. Diese Studie wurde ursprünglich initiiert, um die Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu untersuchen. Im Laufe der Jahre hat sich der Fokus erweitert und umfasst zwischenzeitlich auch andere medizinische Bereiche wie Demenzerkrankungen, Diabetes und Krebs. Es wurde in der Studie u. a. untersucht, wie viele Patienten mit MCI nachfolgend eine Diagnose einer Alzheimer-Krankheit erhalten hatten (zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit einer MCI-AD). Des Weiteren wurde in der Studie ermittelt, wie hoch der Anteil der Patienten mit leichter AD-Demenz an der Gesamtanzahl der Patienten mit Alzheimer-Krankheit ist.

Patienten im Alter von 50-94 Jahren mit prävalentem MCI- oder AD-Demenzsyndrom wurden im Querschnitt in drei verschiedenen Untersuchungsintervallen evaluiert: 2004–2005 (n = 381), 2006–2007 (n = 422) und 2008–2009 (n = 389). Zusammenfassende Schätzungen der Schweregradverteilung wurden über die Zeitfenster hinweg durchgeführt. Diagnose und Schweregrad wurden durch eine Konsensbewertung beurteilt. Als MCI-progressiv wurden Patienten gewertet, wenn ein klinisches Syndrom der AD-Demenz anhand von Längsschnittdaten dokumentiert wurde [71].

Die Patientengruppe mit MCI, bei der im Verlauf der Studie eine Alzheimer-Krankheit-Diagnose bestätigt wurde, wird als MCI-AD-Kollektiv bezeichnet. Diese Definition ist im Einklang mit der Methodik der GKV-Routinedatenanalyse, bei der ein Zeitraum von vier Jahren zur Bestätigung der Alzheimer-Krankheit-Diagnose berücksichtigt wurde. Für die vorliegenden Berechnungen wurden zwei Anteile aus der Publikation von Yuan et al. (2021) [71] übernommen:

- der Anteil der Patienten mit MCI, die im weiteren Verlauf eine Alzheimer-Krankheit entwickelten, bezogen auf alle Patienten mit MCI (siehe Abschnitt 3.2.3.2.1, Schritt 4),
- sowie der Anteil der Patienten mit leichter AD-Demenz an allen Patienten mit AD-Demenz (siehe Abschnitt 3.2.3.2.2, Schritt 4).

3.2.3.1.3 „2024 Alzheimer’s disease facts and figures“-Report, 2024

Die Alzheimer's Association veröffentlicht jährlich einen Bericht, der die Öffentlichkeit über die Auswirkungen der Alzheimer-Krankheit und anderer Demenzerkrankungen aufklärt. Dieser Bericht, bekannt als "Alzheimer's Disease Facts and Figures", präsentiert aktuelle nationale

Statistiken zu epidemiologischen Zahlen und mit der Alzheimer-Krankheit verbundenen Kosten. Der Report bietet ebenfalls umfassende Informationen zu den Auswirkungen der Erkrankung auf die Betreuungspersonen und das Gesundheitssystem sowie zu den Herausforderungen der Pflege der betroffenen Patienten. Die Daten des Reports basieren auf zahlreichen aktuellen statistischen Erhebungen, wissenschaftlichen Studien und Umfragen zur Alzheimer-Krankheit und stützen sich auf insgesamt über tausend Quellen. Für die vorliegenden Berechnungen wurde der Anteil der AD-Demenz-Patienten an der Gesamtanzahl der Patienten mit Demenz aus dem Report extrahiert [3].

3.2.3.1.4 Bestimmung der epidemiologischen Kennzahlen für Patienten mit MCI-AD und leichter AD-Demenz

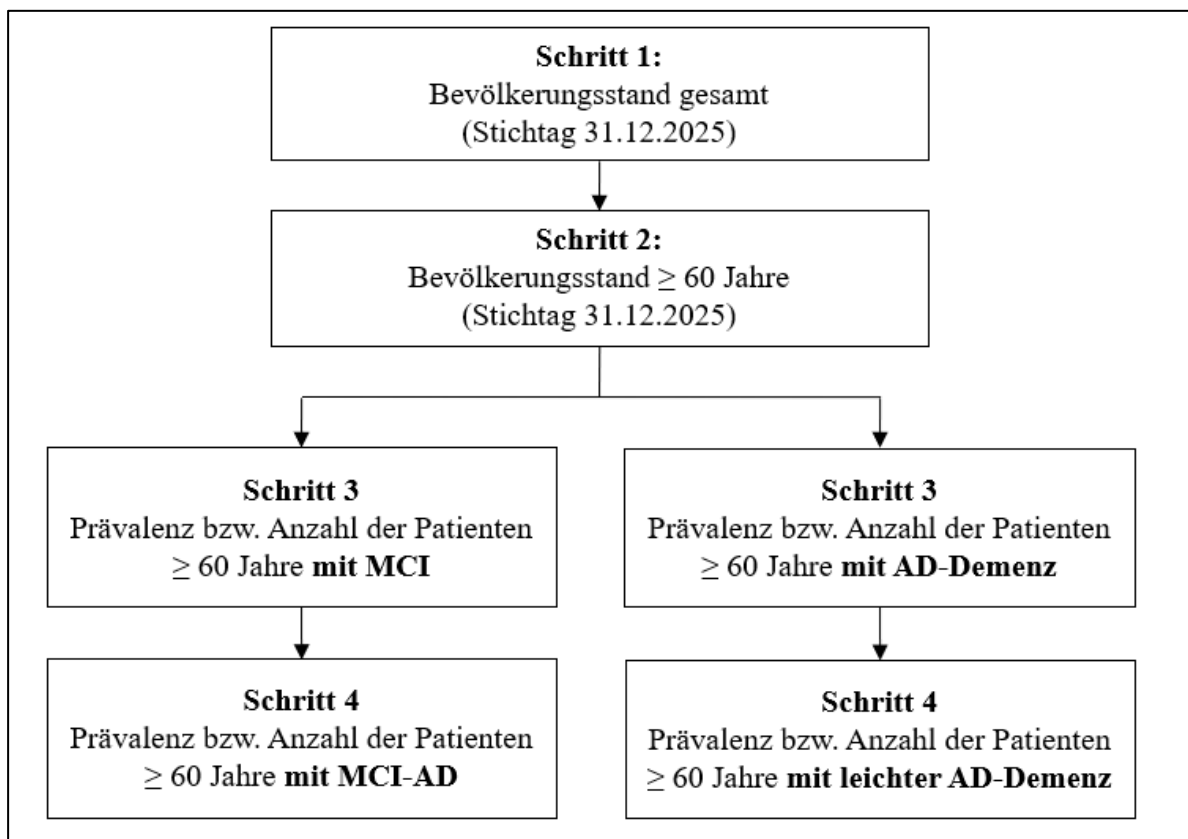


Abbildung 3-7: Flowchart zur Herleitung der Prävalenz und Anzahl der Patienten mit MCI-AD und leichter AD-Demenz

Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis

Quelle: Eigene Darstellung

Die Berechnung der epidemiologischen Kennzahlen für Patienten mit MCI-AD und leichter AD-Demenz erfolgte als eine stufenweise Kalkulation (siehe Abbildung 3-7) und wird in den folgenden Abschnitten erläutert. Die Werte werden nach Möglichkeit als Spannen ausgewiesen, um etwaige Unsicherheiten zu berücksichtigen. Geschlechterspezifische Angaben wurden ergänzt, wenn sie in den herangezogenen Quellen vorhanden waren.

Die **Schritte 1 und 2**, d. h. die Erfassung des gesamten Bevölkerungsstandes sowie des Anteils mit einem Alter ≥ 60 Jahren zum 31.12.2025 wurden den aktuellen Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes (DESTATIS) entnommen [72].

Ab **Schritt 3** ergibt sich eine getrennte Betrachtung der Rechenwege für Patienten mit MCI-AD und leichter AD-Demenz:

Erwachsene mit MCI-AD

- In **Schritt 3** wurde zuerst die Prävalenzrate von MCI basierend auf den Daten der GKV-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.1.1) berechnet. Anschließend wurde die Prävalenzrate auf die Bevölkerungszahl ≥ 60 Jahre aus Schritt 2 angesetzt. Es ergibt sich dabei die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI.
- In **Schritt 4** wurden die Prävalenz und die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD hergeleitet. Die **Unter- und Obergrenze** ergab sich aus den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.1.1) und der Framingham Heart Studie (siehe Abschnitt 3.2.3.1.2, [71]). Diese Anteile wurden auf die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre aus Schritt 2 bzw. die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI aus Schritt 3 angesetzt. Es ergibt sich somit die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD (als Spanne).

Erwachsene mit leichter AD-Demenz

- In **Schritt 3** wurden die Prävalenz und die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit AD-Demenz berechnet. Die Unter- und Obergrenze des hierfür benötigten Anteils der Patienten mit AD-Demenz an der Bevölkerungszahl ≥ 60 Jahre ergab sich aus den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.1.1) und dem „2024 Alzheimer’s disease facts and figures“-Report“ (siehe Abschnitt 3.2.3.1.3, [3]). Diese Anteile wurden auf die Bevölkerungszahl ≥ 60 Jahre aus Schritt 2 angesetzt. Es ergibt sich somit die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit AD-Demenz (als Spanne).
- In **Schritt 4** wurden die Prävalenz und die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz berechnet. Die Unter- und Obergrenze der Patienten mit leichter AD-Demenz ergab sich aus den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.1.1) und der „Framingham Heart Study“ (siehe Abschnitt 3.2.3.1.2, [71]). Diese Anteile wurden auf die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit AD-Demenz aus Schritt 3 angesetzt. Es ergibt sich somit die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz (als Spanne).

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus den oben beschriebenen Berechnungsschritten im Detail erläutert.

3.2.3.2 Ergebnisse – Bestimmung der epidemiologischen Kennzahlen für Patienten mit MCI-AD und leichter AD-Demenz

Schritt 1: Erfassung des gesamten Bevölkerungsstandes zum 31.12.2025

Ausgangspunkt ist der Stand der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2025. Er beträgt gemäß den aktuellen Vorausberechnungen von DESTATIS 84.000.900 Einwohner (siehe Tabelle 3-4) [72] (S. 1–3).

Tabelle 3-4: Bevölkerungsstand gesamt zum 31.12.2025

Bevölkerungsstand gesamt zum 31.12.2025		
Gesamt	Weiblich	Männlich
84.000.900	42.676.700	41.324.200
Quelle: Statistisches Bundesamt (DESTATIS) [72] (S. 1–3)		

Schritt 2: Erfassung des Bevölkerungsstandes ≥ 60 Jahre zum 31.12.2025

Die Erfassung der Bevölkerungszahl ≥ 60 Jahre zum 31.12.2025 erfolgte mithilfe der Angaben von DESTATIS und ergab 26.090.900 Einwohner (siehe Tabelle 3-5) [72] (S. 1–3).

Tabelle 3-5: Bevölkerungsstand ≥ 60 Jahre zum 31.12.2025

Bevölkerungsstand ≥ 60 Jahre zum 31.12.2025		
Gesamt	Weiblich	Männlich
26.090.900	14.201.600	11.889.300
Quelle: Statistisches Bundesamt (DESTATIS) [72] (S. 1–3)		

3.2.3.2.1 Erwachsene mit MCI-AD**Schritt 3: Ermittlung der Prävalenzrate und Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI**

Tabelle 3-6: Prävalenz der MCI nach Geschlecht und Alter

Geschlecht; Altersgruppe	Anteil GKV-Patienten mit MCI an allen GKV-Patienten (MW aus 2018 – 2021)	Gesamtbevölkerung ^a	Anzahl der Patienten mit MCI ^b	Gewichteter MW der MCI-Prävalenzen (2018–2021)
Frauen mit MCI; 60-64 Jahre	0,26%	3.342.900	8.622	0,97%
Frauen mit MCI; 65+ Jahre	1,15%	10.858.700	124.890	
Männer mit MCI; 60-64 Jahre	0,36%	3.259.500	11.737	
Männer mit MCI; 65+ Jahre	1,24%	8.629.800	106.842	
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis				
a: Quelle: Statistisches Bundesamt (DESTATIS) [72] (S. 1–3), bezogen auf 2025				
b: Gesamtbevölkerung · MW der Prävalenzraten 2018–2021				

Der gewichtete Mittelwert der MCI-Prävalenzraten aus den Jahren 2018–2021 beträgt **0,97%**. Die Prävalenz in der Altersgruppe 60–64 Jahre ist deutlich niedriger als in der Altersgruppe ab 65 Jahren (siehe Tabelle 3-6). Die Prävalenzraten waren innerhalb einer Altersgruppe über die vier analysierten Jahre stabil [73] (S. „GKV-Routinedatenanalyse“).

Die ermittelte MCI-Prävalenzrate von 0,97% wurde auf die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre aus Schritt 2 angesetzt und somit die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI bestimmt (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl der prävalenten Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI

Anzahl der prävalenten Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI		
Gesamt	Weiblich	Männlich
252.091	137.216	114.875
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		
Quelle: Statistisches Bundesamt (DESTATIS) [72] (S. 1–3)		

Nach Multiplikation der gewichteten MCI-Prävalenz (0,97%) mit der Bevölkerungszahl ≥ 60 Jahre (siehe Tabelle 3-5) ergeben sich insgesamt 252.091 Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI (siehe Tabelle 3-7).

Schritt 4: Ermittlung der Prävalenzrate von MCI-AD und Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD

Die Prävalenzrate von MCI-AD wurde als Spanne geschätzt und basiert auf den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.1.1) und der Framingham Heart Studie (siehe Abschnitt 3.2.3.1.2, [71] (S. 813)).

Die geschätzten geschlechts- und altersspezifischen Prävalenzraten von MCI-AD sowie der gewichtete Mittelwert der MCI-AD-Prävalenzen aus dem Jahr 2018 aus der GKV-Routinedatenanalyse sind in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Prävalenz der MCI-AD nach Geschlecht und Alter

Geschlecht; Altersgruppe	Anteil GKV-Patienten mit MCI-AD an allen GKV-Patienten (2018)	Gesamtbevölkerung ^a	Anzahl der Patienten mit MCI-AD ^b	Gewichteter MW der MCI-AD Prävalenzen (2018)
Frauen mit MCI-AD; 60-64 Jahre	0,03%	3.342.900	970	0,26%
Frauen mit MCI-AD; 65+ Jahre	0,35%	10.858.700	38.226	
Männer mit MCI-AD; 60-64 Jahre	0,04%	3.259.500	1.308	
Männer mit MCI-AD; 65+ Jahre	0,32%	8.629.800	27.276	
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis				
a: Quelle: Statistisches Bundesamt (DESTATIS) [72] (S. 1–3), bezogen auf 2025				
b: Gesamtbevölkerung · Prävalenzraten 2018				

Der gewichtete Mittelwert der MCI-AD-Prävalenzraten über beide Geschlechter und über die relevanten Altersgruppen (60-64/65+ Jahre) aus dem Jahr 2018 beträgt **0,26%**. Die Prävalenz der MCI-AD ist in der Altersgruppe 60-64 Jahre deutlich niedriger als in der Altersgruppe ab 65 Jahren. Die Prävalenzraten waren innerhalb einer Altersgruppe über die vier analysierten Jahre stabil [73] (S. „GKV-Routinedatenanalyse“).

Die in Tabelle 3-8 ermittelte Prävalenzrate von Patienten mit MCI-AD von **0,26%** wurde auf die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre aus Schritt 2 angesetzt. Es ergibt sich eine Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD i. H. v. **67.780 Patienten** (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-9: Anteil der Patienten mit MCI-AD in der Framingham Heart Studie

Anteil	Parameter
49,10%	Anteil Patienten mit MCI an der Kohorte
29,50%	Anteil Patienten an der Kohorte, die MCI hatten, aber keine Alzheimer-Krankheit entwickelten
19,60%	Anteil Patienten an der Kohorte, die MCI hatten und eine Alzheimer-Krankheit entwickelten
39,92%	Anteil Patienten, die ein MCI hatten und eine Alzheimer-Krankheit entwickelten, bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten mit MCI (19,60%/49,10%)
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis	
Quelle: Eigene Berechnung nach Framingham Heart Studie (Yuan et al. 2021 [71], S. 813).	

Aus der Framingham Heart Studie (Yuan et al. 2021) ergibt sich ein Anteil von Patienten mit MCI-AD in Höhe von **39,92%** (siehe Tabelle 3-9) [71] (S. 813). Dieser Anteil i. H. v. 39,92% wurde auf die Prävalenzrate von MCI aus Schritt 3 (0,97%) angesetzt. Es ergibt sich eine Prävalenzrate der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD von 0,39% und eine Anzahl der Patienten i. H. v. **100.631 Patienten** (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der prävalenten Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD (Spanne)

Geschlecht	Anzahl der prävalenten Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD (Spanne)	
	Untergrenze	Obergrenze
Spanne weiblich	36.893	54.775
Spanne männlich	30.887	45.856
Spanne gesamt	67.780	100.631
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		

Zusammenfassend wird die Prävalenzrate der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD auf 0,26%–0,39% geschätzt. Die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD beläuft sich somit auf insgesamt 67.780–100.631 Patienten.

3.2.3.2.2 Erwachsene mit leichter AD-Demenz

Die Berechnungsschritte 1 und 2 der Herleitung der Prävalenz und Anzahl der Patienten (siehe Abbildung 3-7), d. h. die Ermittlung der gesamten Bevölkerungsstands (Schritt 1) sowie des diesbezüglichen Anteils mit einem Alter ≥ 60 Jahren (Schritt 2) sind für Patienten mit MCI-AD und leichter AD-Demenz identisch (siehe Abschnitt 3.2.3.2.1). Die Daten wurden den aktuellen Bevölkerungszahlen des DESTATIS (Vorausberechnung für das Jahr 2025) entnommen [72] (S. 1–3).

Schritt 3: Ermittlung der Prävalenzrate und Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit AD-Demenz

Die Anzahl Patienten mit AD-Demenz wurde als Spanne geschätzt und basiert auf den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.1.1) und des „2024 Alzheimer’s disease facts and figures“-Reports (siehe Abschnitt 3.2.3.1.3, [3] (S. 3711)).

Die geschätzten geschlechts- und altersspezifischen Prävalenzraten von AD-Demenz sowie der gewichtete Mittelwert der AD-Demenz-Prävalenzen aus den Jahren 2018–2021 aus der GKV-Routinedatenanalyse sind in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Prävalenz der AD-Demenz nach Geschlecht und Alter

Geschlecht; Altersgruppe	Anteil GKV-Patienten mit AD-Demenz an allen GKV-Patienten (MW aus 2018–2021)	Gesamtbevölkerung ^a	Anzahl der Patienten mit AD-Demenz ^b	Gewichteter MW der Prävalenzen von AD-Demenz (2018–2021)
Frauen mit AD-Demenz; 60-64 Jahre	0,14%	3.342.900	4.586	2,25%
Frauen mit AD-Demenz; 65+ Jahre	3,35%	10.858.700	363.321	
Männer mit AD-Demenz; 60-64 Jahre	0,16%	3.259.500	5.326	
Männer mit AD-Demenz; 65+ Jahre	2,48%	8.629.800	213.615	
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis				
a: Quelle: Statistisches Bundesamt (DESTATIS) [72] (S. 1–3), bezogen auf 2025				
b: Gesamtbevölkerung · Mittelwert der MW 2018–2021				

Der gewichtete Mittelwert der Prävalenzen von AD-Demenz aus den Jahren 2018–2021 beträgt **2,25%**. Die Prävalenz in der Altersgruppe 60–64 Jahre ist deutlich niedriger als in der Altersgruppe ab 65 Jahren (siehe Tabelle 3-11). Die Prävalenzraten waren innerhalb einer Altersgruppe über die vier analysierten Jahre stabil [73] (S. „GKV-Routinedatenanalyse“).

Die ermittelte Prävalenzrate zur AD-Demenz von 2,25% wurde auf die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre aus Schritt 2 angesetzt und somit die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit AD-Demenz bestimmt (siehe Tabelle 3-13). Es ergibt sich eine Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit AD-Demenz i. H. v. **586.849 Patienten** (siehe Tabelle 3-13).

Im „2024 Alzheimer’s disease facts and figures“-Report (siehe Abschnitt 3.2.3.1.3, [3]) wird ein Anteil der Patienten mit AD-Demenz an der Gesamtanzahl Patienten mit Demenz (jeglicher Ätiologie) in Höhe von 60–80% berichtet [3] (S. 3711). Für die vorliegenden Berechnungen wurde daher mit dem Mittelwert i. H. v. **70%** gerechnet. Dieser Wert wurde auf die Prävalenzrate von Demenz **jeglicher** Ätiologie (bestehend aus AD-Demenz (siehe oben) und sonstigen Demenzen (siehe unten) angesetzt.

Die geschätzten geschlechts- und altersspezifischen Prävalenzraten von **sonstiger Demenz** sowie der gewichtete Mittelwert der Prävalenzen für sonstige Demenzen aus den Jahren 2018–2021 aus der GKV-Routinedatenanalyse sind in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Prävalenz sonstiger Demenz nach Geschlecht und Alter

Geschlecht; Altersgruppe	Anteil GKV-Patienten mit sonstiger Demenz an allen GKV-Patienten (MW aus 2018–2021)	Gesamtbevölkerung ^a	Anzahl der Patienten mit sonstiger Demenz ^b	Gewichteter MW der Prävalenzen von sonstiger Demenz (2018–2021)
Frauen mit sonstiger Demenz; 60-64 Jahre	0,20%	3.342.900	6.689	3,07%
Frauen mit sonstiger Demenz; 65+ Jahre	4,42%	10.858.700	479.682	
Männer mit sonstiger Demenz; 60-64 Jahre	0,32%	3.259.500	10.457	
Männer mit sonstiger Demenz; 65+ Jahre	3,54%	8.629.800	305.467	
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis				
a: Quelle: Statistisches Bundesamt (DESTATIS) [72] (S. 1–3), bezogen auf 2025				
b: Gesamtbevölkerung · Mittelwert der MW 2018–2021				

Der gewichtete Mittelwert der Prävalenzen von sonstiger Demenz aus den Jahren 2018–2021 beträgt **3,07%**.

Insgesamt beträgt die Prävalenz der Demenz jeglicher Ätiologie somit **5,32%** (AD-Demenz 2,25% + sonstige Demenz 3,07%). Wie weiter oben beschrieben wird gemäß „2024 Alzheimer’s disease facts and figures“-Report (siehe Abschnitt 3.2.3.1.3, [3] (S. 3711)) angenommen, dass der Anteil der AD-Demenz an allen Demenzen 70% beträgt. Dies entspricht einer Prävalenzrate der AD-Demenz i. H. v. **3,73%** ($70\% \cdot 5,32\%$), die wiederum auf die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre aus Schritt 2 angesetzt wurde. Es ergibt sich eine Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit AD-Demenz i. H. v. **972.400 Patienten** (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Anzahl der prävalenten Patienten ≥ 60 Jahre mit AD-Demenz (Spanne)

Geschlecht	Anzahl der prävalenten Patienten ≥ 60 Jahre mit AD-Demenz (Spanne)	
	Untergrenze	Obergrenze
Spanne weiblich	319.429	529.289
Spanne männlich	267.420	443.111
Spanne gesamt	586.849	972.400
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		

Zusammenfassend wird die Prävalenzrate der Patienten ≥ 60 Jahre mit AD-Demenz auf 2,25%–3,73% geschätzt. Die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit AD-Demenz beläuft sich somit auf insgesamt 586.849–972.400 Patienten.

Schritt 4: Ermittlung der Prävalenzrate und Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz

Die Anzahl Patienten mit **leichter** AD-Demenz wurde als Spanne geschätzt und basiert auf den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.1.1) und der Framingham Heart Studie (siehe Abschnitt 3.2.3.1.2, [71] (S. 807)).

Die geschätzten geschlechts- und altersspezifischen Prävalenzraten von leichter AD-Demenz sowie der Anteil Patienten mit leichter AD-Demenz an allen Patienten mit AD-Demenz aus der GKV-Routinedatenanalyse sind in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Anteil Patienten mit leichter AD-Demenz an allen Patienten mit AD-Demenz

Geschlecht; Altersgruppe	Anteil GKV-Patienten mit leichter AD-Demenz an allen GKV-Patienten (MW aus 2018–2021)	Gesamtbevölkerung ^a	Anzahl der Patienten mit leichter AD-Demenz ^b	Anteil Patienten mit leichter AD-Demenz an allen Patienten mit AD-Demenz
Frauen mit leichter AD-Demenz; 60-64 Jahre	0,05%	3.342.900	1.657	18,46%
Frauen mit leichter AD-Demenz; 65+ Jahre	0,51%	10.858.700	55.625	
Männer mit leichter AD-Demenz; 60-64 Jahre	0,05%	3.259.500	1.753	
Männer mit leichter AD-Demenz; 65+ Jahre	0,57%	8.629.800	49.312	
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis				
a: Quelle: Statistisches Bundesamt (DESTATIS) [72] (S. 1–3), bezogen auf 2025				
b: Gesamtbevölkerung · MW der Prävalenzraten 2018–2021				

Der Anteil Patienten mit leichter AD-Demenz an allen Patienten mit AD-Demenz beträgt **18,46%**. Diese Ermittlung erfolgte anhand von Daten zur Verabreichung bestimmter Medikamente und anderer Interventionen (siehe Abschnitt 3.2.3.1.1). Die Prävalenz in der Altersgruppe 60–64 Jahre ist deutlich niedriger als in der Altersgruppe ab 65 Jahren (siehe Tabelle 3-14). Die Prävalenzraten waren innerhalb einer Altersgruppe über die vier analysierten Jahre stabil [73] (S. „GKV-Routinedatenanalyse“). Dieser Anteil Patienten mit leichter AD-Demenz an allen Patienten mit AD-Demenz (18,46%) wurde auf die Prävalenzrate der Patienten mit AD-Demenz i. H. v. 2,25% aus Schritt 3 (dortige Untergrenze) angerechnet. Dadurch ergab sich eine Prävalenzrate von 0,42% für Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz.

Diese ermittelte Prävalenzrate zur leichten AD-Demenz von 0,42% wurde auf die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre aus Schritt 2 angesetzt und somit die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz bestimmt (siehe Tabelle 3-15). Es ergibt sich eine Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz i. H. v. **108.346 Patienten**.

In der der Framingham Heart Studie (siehe Abschnitt 3.2.3.1.2, [71]) wird ein Anteil der Patienten mit leichter AD-Demenz an der Gesamtanzahl Patienten mit AD-Demenz i. H. v. 50,4% berichtet [71] (S. 807). Dieser Anteil Patienten mit leichter AD-Demenz an allen Patienten mit AD-Demenz (50,4%) wurde auf die Prävalenzrate der Patienten mit AD-Demenz i. H. v. von 3,73% aus Schritt 3 (dortige Obergrenze) angerechnet. Dadurch ergab sich eine Prävalenzrate von 1,88% ($50,4\% \cdot 3,73\%$) für Patienten mit leichter AD-Demenz.

Diese ermittelte Prävalenzrate zur leichten AD-Demenz von 1,88% wurde auf die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre aus Schritt 2 angesetzt und somit die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz bestimmt (siehe Tabelle 3-15). Es ergibt sich eine Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit AD-Demenz i. H. v. **490.090 Patienten**.

Tabelle 3-15: Anzahl der prävalenten Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz (Spanne)

Geschlecht	Anzahl der prävalenten Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz (Spanne)	
	Untergrenze	Obergrenze
Spanne weiblich	58.974	266.762
Spanne männlich	49.372	223.328
Spanne gesamt	108.346	490.090
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		

Zusammenfassend wird die Prävalenzrate der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz auf 0,42%–1,88% geschätzt. Die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz beläuft sich somit auf insgesamt 108.346–490.090 Patienten.

3.2.3.3 Ergebnisse - Inzidenz von MCI-AD und leichter AD-Demenz

Konsistent zur entsprechenden Darstellung der Prävalenz werden in diesem Abschnitt epidemiologische Daten zur administrativen Inzidenz von MCI-AD und leichter AD-Demenz dargestellt.

Inzidenzrate von MCI-AD

Die Darstellung der administrativen Inzidenz von MCI-AD für das Jahr 2018 basiert auf den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.1.1), da diese den deutschen Versorgungskontext aktuell abbildet. Es wurden die Inzidenzrate aus dem Jahr 2018 herangezogen, da damit der erforderliche Nachbeobachtungszeitraum von bis zu vier Jahren gewährleistet wird (zur diesbezüglichen Rationale siehe Abschnitt 3.2.4.2.2).

Tabelle 3-16: Inzidenz der MCI-AD nach Geschlecht und Alter

Geschlecht; Altersgruppe	Inzidenz MCI-AD an allen GKV-Patienten (2018)	Gesamtbevölkerung ^a	Anzahl inzidenter Patienten mit MCI-AD ^b	Gewichteter MW der MCI-AD-Inzidenzen (2018)
Frauen mit MCI-AD; 60-64 Jahre	0,01%	3.342.900	312	0,08%
Frauen mit MCI-AD; 65+ Jahre	0,11%	10.858.700	11.927	
Männer mit MCI-AD; 60-64 Jahre	0,01%	3.259.500	335	
Männer mit MCI-AD; 65+ Jahre	0,09%	8.629.800	7.828	
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis				
a: Quelle: Statistisches Bundesamt (DESTATIS) [72] (S. 1–3), bezogen auf 2025				
b: Gesamtbevölkerung · Inzidenzrate 2018				

Die Inzidenzrate, die als gewichteter Mittelwert über beide Geschlechter und über die relevanten Altersgruppen (60-64/65+ Jahre) errechnet wurde, beträgt für MCI-AD 0,08% (siehe Tabelle 3-16).

Inzidenzrate der leichten AD-Demenz

Tabelle 3-17: Inzidenzraten der leichten AD-Demenz nach Geschlecht und Alter

Geschlecht; Altersgruppe	Inzidenz leichte AD-Demenz an allen GKV-Patienten (MW aus 2018–2021)	Gesamtbevölkerung ^a	Anzahl inzidenter Patienten mit leichter AD-Demenz ^b	Gewichteter MW leichter AD-Demenz-Inzidenz (2018–2021)
Frauen mit leichter AD-Demenz; 60-64 Jahre	0,01%	3.342.900	385	0,07%
Frauen mit leichter AD-Demenz; 65+ Jahre	0,08%	10.858.700	9.119	
Männer mit leichter AD-Demenz; 60-64 Jahre	0,01%	3.259.500	289	
Männer mit leichter AD-Demenz; 65+ Jahre	0,09%	8.629.800	7.693	
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis				
a: Quelle: Statistisches Bundesamt (DESTATIS) [72] (S. 1–3), bezogen auf 2025				
b: Gesamtbevölkerung · MW der Inzidenzraten 2018–2021				

Die Inzidenzrate, die als gewichteter Mittelwert über beide Geschlechter und über die relevanten Altersgruppen (60-64/65+ Jahre) errechnet wurde, beträgt für leichte AD-Demenz 0,07% (siehe Tabelle 3-17).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV-Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Gesamte Zielpopulation	7.482–39.366	6.686–35.173
<u>Teilpopulation a1:</u> Erwachsene mit leichter kognitiver Störung infolge der Alzheimer-Krankheit (MCI- AD)	2.879–6.706	2.573–5.992
<u>Teilpopulation a2:</u> Erwachsene mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (AD-Demenz)	4.603–32.660	4.113–29.181
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus

früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die in diesem Abschnitt dargestellten Berechnungen wurden mithilfe von Excel erstellt und beruhen auf nicht gerundeten Zahlen. Angegeben im Dossier sind die gerundeten Werte. Eine Excel-Datei mit den Berechnungen ist in Modul 5 hinterlegt [73].

Die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Bestimmung der epidemiologischen Kennzahlen für Patienten mit MCI-AD und leichter AD-Demenz (**Schritte 1–4**, siehe Abbildung 3-7) ergab 67.780–100.631 Patienten mit MCI-AD und 108.346–490.090 Patienten mit leichter AD-Demenz. Die weiteren Berechnungsschritte (siehe Abbildung 3-8) umfassen die Herleitung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation.

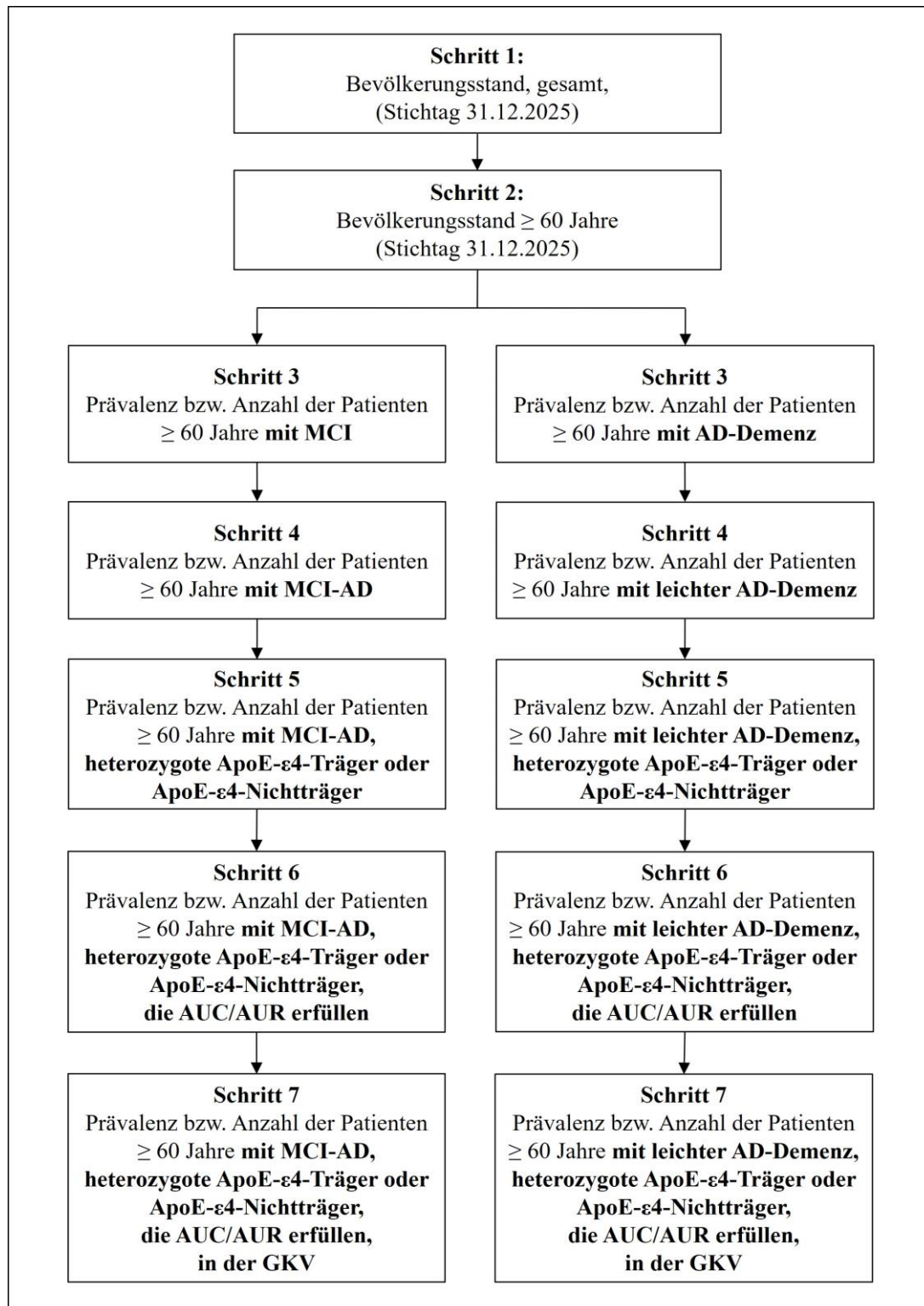


Abbildung 3-8: Flowchart zur Herleitung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation (Stichtag 31.12.2025)

Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis

Quelle: Eigene Darstellung

Das zugelassene AWG von Donanemab umfasst Patienten, die heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger sind [8] (S. 2). Somit sind die in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Patientenzahlen für MCI-AD und leichte AD-Demenz zunächst zu reduzieren um Patienten, die homozygote ApoE- ϵ 4-Träger sind. Dies erfolgt im Abschnitt 3.2.4 in der Herleitung der Zielpopulation als **Schritt 5** (siehe Abbildung 3-8). Hierfür wurde der Anteil der ApoE- ϵ 4 homozygoten Patienten aus der AACI Studie (TRAILBLAZER-ALZ2, siehe Modul 4), deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, herangezogen. Der diesbezügliche Anteil beträgt 16,7% [74] (S. 518 bzw. E7).

Des Weiteren kommt nur ein kleiner Teil dieser Patienten für eine Donanemab-Behandlung in Betracht. Für den Einsatz neuartiger monoklonaler Antikörper wie Donanemab bei der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit bestehen sogenannte Appropriate Use Criteria/Recommendations (AUC/AUR), die das Kollektiv der tatsächlich infrage kommenden Patienten genauer definieren. Solche Empfehlungen bzw. Richtlinien haben zum Ziel, neue Therapien effektiv und sicher in die klinische Praxis zu integrieren und zur angemessenen Anwendung außerhalb der strengen Bedingungen einer klinischen Studie beizutragen. Dies wird u. a. durch das Antizipieren potenzieller Herausforderungen bei der Anwendung einer neuen Therapie in realen Versorgungskontexten erreicht. Dabei orientieren sich AUC/AUR in der Regel an den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, wodurch einerseits viele Komorbiditäten berücksichtigt werden. Zum anderen sind detaillierte Überwachungsrichtlinien für unerwünschte Ereignisse (UE) wie z. B. ARIA, enthalten. Diesbezüglich finden z. B. Auffälligkeiten aus Laborwerten, Bildgebung oder Vorerkrankungen, die mit Kontraindikationen oder erhöhten UE-Risiken verbunden sind, Berücksichtigung. Für die vorliegende Herleitung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation wurde angenommen, dass die Versorgung mit Donanemab in Deutschland unter Berücksichtigung ähnlicher Kriterien hinsichtlich der für Behandlung infrage kommenden Patienten stattfindet. Allerdings liegen keine Versorgungsdaten für Deutschland vor. Daher wurde diesbezüglich auf die Studie von Pittock et al. [75] (S. e1837), zurückgegriffen: Bei Anwendung der Einschlusskriterien klinischer Studien zu amyloidgerichteten monoklonalen Antikörpern kamen 5,1% bis 8% der Patienten für eine entsprechende Therapie in Betracht. Diese Berücksichtigung von AUC/AUR erfolgt in **Schritt 6** (siehe Abbildung 3-8) der Herleitung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation.

Abschließend erfolgt in **Schritt 7** (siehe Abbildung 3-8) die Ermittlung derjenigen Patienten aus Schritt 6, die in der GKV versichert sind. Hierfür wurden die Kennzahlen des GKV-Spitzenverbands herangezogen [76] (S. 24).

Im Folgenden werden die oben beschriebenen Berechnungsschritte im Detail erläutert.

3.2.4.1 Beschreibung der Herleitung von Patientenanzahl in der Zielpopulation

3.2.4.1.1 MCI-AD

Schritt 5: Ermittlung der Anzahl von Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger

Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben wird angenommen, dass 16,7% der Patienten ApoE- ϵ 4-homozygot sind [74] (S. 518 bzw. E7). Bezogen auf die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit **MCI-AD** aus Schritt 4 (siehe Tabelle 3-10) verbleibt damit ein Anteil der Patienten, die heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger sind, in Höhe von 83,3% (100% - 16,7%). Daraus ergeben sich 56.461–83.826 Patienten (siehe Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger (Spanne)

Geschlecht	Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger (Spanne)	
	Untergrenze	Obergrenze
Spanne weiblich	30.732	45.627
Spanne männlich	25.728	38.198
Spanne gesamt	56.461	83.826
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		

Schritt 6: Ermittlung der Anzahl von Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen

Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben wird angenommen, dass 5,1%–8% der Patienten für eine Therapie mit amyloidgerichteten monoklonalen Antikörpern in Betracht kommen, da sie entsprechende AUC/AUR erfüllen [75] (S. e1837). Bezogen auf die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD, die heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger sind aus Schritt 5 (siehe Tabelle 3-19) ergeben sich 2.879–6.706 Patienten (siehe Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen (Spanne)

Geschlecht	Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen (Spanne)	
	Untergrenze	Obergrenze
Spanne weiblich	1.567	3.650
Spanne männlich	1.312	3.056
Spanne gesamt	2.879	6.706
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		

Schritt 7: Ermittlung der Anzahl von Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen, in der GKV

Im Schritt 7 wird bestimmt, wie viele der Patienten der Zielpopulation aus Schritt 6 in der GKV versichert sind. Laut GKV-Spitzenverband beträgt der Anteil Patienten in der GKV 89,35% [76] (S. 24). Ausgehend von den Patientenzahlen im Schritt 6 ergibt sich die Anzahl der GKV-Patienten mit MCI-AD, die heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger sind und die AUC/AUR erfüllen, als Spanne von insgesamt 2.573–5.992 Patienten (siehe Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen, in der GKV (Spanne)

Geschlecht	Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit MCI-AD, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen, in der GKV (Spanne)	
	Untergrenze	Obergrenze
Spanne weiblich	1.400	3.261
Spanne männlich	1.172	2.730
Spanne gesamt	2.573	5.992
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		

3.2.4.1.2 Leichte AD-Demenz

Schritt 5: Ermittlung der Anzahl von Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger

Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben wird angenommen, dass 16,7% der Patienten ApoE- ϵ 4-homozygot sind [74] (S. 518 bzw. E7). Bezogen auf die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit **leichter AD-Demenz** aus Schritt 4 (siehe Tabelle 3-15) verbleibt damit ein Anteil der Patienten, die heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger sind, in Höhe von 83,3% (100%–16,7%). Daraus ergeben sich 90.253–408.245 Patienten (siehe Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger (Spanne)

Geschlecht	Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger (Spanne)	
	Untergrenze	Obergrenze
Spanne weiblich	49.126	222.213
Spanne männlich	41.127	186.032
Spanne gesamt	90.253	408.245
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		

Schritt 6: Ermittlung der Anzahl von Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen

Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben wird angenommen, dass 5,1%–8% der Patienten für eine Therapie mit amyloidgerichteten monoklonalen Antikörpern in Betracht kommen, da sie entsprechende AUC/AUR erfüllen [75] (S. e1837). Bezogen auf die Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz, die heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger sind aus Schritt 5 (siehe Tabelle 3-24) ergeben sich 4.603–32.660 Patienten (siehe Tabelle 3-23).

Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen (Spanne)

Geschlecht	Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen (Spanne)	
	Untergrenze	Obergrenze
Spanne weiblich	2.505	17.777
Spanne männlich	2.097	14.883
Spanne gesamt	4.603	32.660
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		

Schritt 7: Ermittlung der Anzahl von Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen, in der GKV

Analog zur Berechnung weiter oben für MCI-AD wird ein Anteil GKV-Patienten in Höhe von 89,35% [76] (S. 24) berücksichtigt. Ausgehend von den Patientenzahlen im Schritt 6 ergibt sich die Anzahl der GKV-Patienten mit leichter AD-Demenz, die heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger sind, als Spanne von insgesamt 4.113–29.181 Patienten (siehe Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen, in der GKV (Spanne)

Geschlecht	Anzahl der Patienten ≥ 60 Jahre mit leichter AD-Demenz, heterozygote ApoE- ϵ 4-Träger oder ApoE- ϵ 4-Nichtträger, die AUC/AUR erfüllen, in der GKV (Spanne)	
	Untergrenze	Obergrenze
Spanne weiblich	2.239	15.884
Spanne männlich	1.874	13.298
Spanne gesamt	4.113	29.181
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		

In der Gesamtsicht und basierend auf der für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten Routinedatenanalyse und zusätzlich berücksichtigter Literatur beläuft sich die Anzahl Patienten in der Zielpopulation (gesetzliche + private Krankenversicherung) im gesamten AWG von Donanemab auf 7.482–39.366 Patienten. Für die GKV-Patienten allein beläuft sich die Patientenzahl auf 6.686–35.173 Patienten.

Allerdings ist für den deutschen Versorgungskontext davon auszugehen, dass die Anzahl Patienten, die tatsächlich Donanemab erhalten, deutlich geringer ist (siehe Abschnitt 3.3.6).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die vorliegend betrachteten Teilpopulationen a1 und a2 ergaben sich zum Stichtag 31.12.2025 Patientenzahlen in Höhe von 2.573–5.992 bzw. 4.113–29.181 (siehe oben). Bezogen auf die Bevölkerung in Deutschland zum Stichtag 31.12.2025 (84.000.900 Einwohner [72] (S. 1–3)) entspricht dies einer Prävalenz in Höhe von 0,003%–0,007% (Teilpopulation a1) bzw. 0,005%–0,035% (Teilpopulation a2).

Aufgrund der herausfordernden Datenlage (siehe Abschnitt 3.2.4.2) ist eine belastbare Prognose zur Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre nicht durchführbar. Mangels entsprechender Daten wird für die Fortschreibung der Patientenzahlen eine gleichbleibende administrative Prävalenz für beide Teilpopulationen angenommen. Unter Berücksichtigung der oben genannten Prävalenzen und dem vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsstand (Variante G2L2W1) [72] (S. 1–3) ergeben sich die in Tabelle 3-25 genannten Werte für die Jahre 2026 bis 2030.

Tabelle 3-25: Projektion der Entwicklung der administrativen Prävalenz (≥ 18 Jahre) in den Jahren 2026 bis 2030

Jahr	Bevölkerungsstand zum Stichtag 31.12.	Projizierte Patientenzahl in der Zielpopulation	
		Teilpopulation a1 (MCI-AD)	Teilpopulation a2 (leichte AD-Demenz)
2026	83.969.100	2.572–5.990	4.111–29.170
2027	83.917.100	2.570–5.986	4.109–29.152
2028	83.845.100	2.568–5.981	4.105–29.127
2029	83.753.800	2.565–5.974	4.101–29.095
2030	83.643.500	2.562–5.966	4.095–29.057
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis			
Quelle: Eigene Berechnung nach DESTATIS [72] (S. 1–3)			

3.2.4.2 Diskussion

3.2.4.2.1 Limitationen publizierter epidemiologischer Studien im Anwendungsgebiet

Die Herleitung epidemiologischer Kennzahlen für frühe Stadien der Alzheimer-Krankheit in Deutschland erweist sich aus mehreren Gründen als herausfordernd.

Zunächst fehlen für Deutschland repräsentative, bevölkerungsbasierte, epidemiologische Studien [20]. Die bekanntesten Studien, die in den letzten 30 Jahren epidemiologische Daten zu MCI und Demenz in Deutschland erfassten, sind AgeCoDe (Erhebungszeitraum 2003–2013) [77, 78], Heinz-Nixdorf-Recall (2000–2008) [79], LIFE-Adult (2011–2014) [80] und LEILA 75+ (1997–2005) [81]. Diese Studien unterscheiden sich teilweise erheblich in Bezug auf die verwendeten Definitionen für MCI und Demenz. Zudem bestehen zwischen den Studien Unterschiede hinsichtlich der jeweils verwendeten Einschlusskriterien in die Studien, der Altersstrukturen der ausgewerteten Populationen, der in Betracht gezogenen Beobachtungs- und Follow-Up-Zeiträume und der Aktualität der Daten. Dies hat zur Folge, dass die Ergebnisse einer großen Heterogenität unterliegen und nur als eingeschränkt repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext gelten.

Neben den oben beschriebenen einzelnen epidemiologischen Studien wurden ebenfalls internationale Metaanalysen (Petersen et al. 2018 [65], Potashman et al. 2018 [82] und Pessoa et al. 2019 [83]) identifiziert, die im Grunde den gleichen oben genannten Limitationen unterliegen. In der Metaanalyse von Petersen et al., die auf den Ergebnissen von 34 internationalen Studien basiert, wurden verschiedene Definitionen von MCI verwendet. Unterschiedliche Tests und Schwellenwerte führten zu erheblichen Unterschieden bei der Diagnosestellung. Ähnlich zeigte auch die Metaanalyse von Potashman et al., die neuere populationsbasierte Beobachtungsstudien aus Nord- und Südamerika, Europa und Australien einbezog, eine große Streuung der Prävalenzschätzungen zu MCI. Trotz strenger Einschlusskriterien ergaben sich durch unterschiedliche diagnostische Kriterien, methodische Unterschiede der eingeschlossenen Studien und unterschiedliche MCI-Ätiologien, heterogene Ergebnisse. Ebenso zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse von Pessoa et al., die auf den Daten von 35 Studien aus der ganzen Welt beruht, eine deutliche Variabilität in den MCI-Prävalenzraten, die auf mehrere Ursachen wie Unterschiede in der Altersstruktur bzw. uneinheitliche diagnostische Kriterien zurückzuführen sind. In der Gesamtsicht haben somit auch die epidemiologischen Meta-Analysen nur eine eingeschränkte Aussagekraft für den deutschen Versorgungskontext.

Des Weiteren wurden westeuropäische epidemiologische Daten im Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) Global Status Report [84], identifiziert, die allerdings die Patientenzahlen nicht differenziert nach Ätiologie erfassen. Dies erschwert die Bestimmung der Anzahl der Patienten, die an MCI oder an leichter AD-Demenz leiden. Darüber hinaus existieren hierzulande zwei Projekte, bei denen demenzbezogene Daten erhoben werden: Zum einen das Projekt Digitales Demenzregister Bayern (digiDEM Bayern), das auf den Ergebnissen des Vorgängerprojekts Bayerischer Demenz Survey (BayDem) aufbaut und eine Langzeituntersuchung über die Versorgung der Menschen mit MCI und Demenz in Bayern darstellt [85]. Zum anderen wurde das Deutsche Demenzregister, eine

Registerstudie zu kognitiven Störungen und Demenzen an der Uniklinik RWTH Aachen ins Leben gerufen, um in der Zukunft robuste Biomarker-basierte Daten zu Patienten mit leichten kognitiven Störungen und Demenzen zu liefern [86, 87]. Zu beiden Registern liegen jedoch noch keine publizierten Ergebnisse vor. Somit können weder westeuropäische noch deutsche Registerdaten zur Herleitung der Patientenanzahl mit MCI-AD und leichter AD-Demenz herangezogen werden.

Zudem führt die Einteilung der über die ICD-10 Kodierung erfassten Erkrankungen zu Schwierigkeiten bei der Übertragbarkeit auf das vorliegend betrachtete AWG: Die ICD-10-Kodierung F06.7 (Leichte kognitive Störung) steht zum jetzigen Zeitpunkt in keinem direkten Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit, da sie unabhängig von der Ätiologie vergeben wird. Im Gegensatz dazu liegt bei den die Demenz bei Alzheimer-Krankheit betreffenden ICD-10 Codes (F00.0/G30, F00.1/G30.1, F00.2/G30.8, F00.9/G30.9) zwar per definitionem eine Demenz vor, allerdings erfolgt hierbei keine Differenzierung des Krankheitsstadiums. Eine trennscharfe Erfassung der für das vorliegende AWG relevanten leichten AD-Demenz innerhalb der kodierten Demenzen ist damit nicht möglich [88].

Insgesamt verdeutlichen die oben genannten Beispiele, dass eine Hochrechnung publizierter epidemiologischer Daten zur frühen Alzheimer-Krankheit für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation diversen relevanten Einschränkungen unterliegt und damit nicht vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wäre. Aus diesem Grund und infolge des Fehlens eines für die Diagnose der frühen symptomatischen Alzheimer-Krankheit allgemein gültiger Abgrenzungskriterien zwischen der MCI-AD und leichter AD-Demenz (siehe auch Abschnitt 3.1.2), wurde im vorliegenden Dossier für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auf eine Kombination unterschiedlicher Methoden gesetzt, u. a. eine Routinedatenanalyse durch Lilly.

3.2.4.2.2 Diskussion der GKV-Routinedatenanalyse

Aus den oben angeführten Gründen wurde von Lilly eine GKV-Routinedatenanalyse beauftragt, um mithilfe der ermittelten administrativen Prävalenzen und Inzidenzen die aktuelle Versorgungsrealität in Deutschland abzubilden und eine passgenaue Herleitung der Zielpopulation zu ermöglichen. Die Daten dieser retrospektiven Beobachtungsstudie umfassen die Versicherten von mehreren gesetzlichen bundesweit tätigen Krankenkassen in Deutschland, deckten zum Zeitpunkt der Analyse die letzten vier in der Datenbank verfügbaren Berichtsjahre ab (2018–2021) und stellen somit eine repräsentative Stichprobe der deutschen GKV-Population dar. Die vorliegende Auswertung ist zudem die erste Studie, welche spezifisch anhand von Daten aus der deutschen Versorgungsrealität die Anzahl von Patienten sowohl mit MCI-AD als auch mit leichter AD-Demenz näherungsweise ermittelt.

Für die Berechnung der Prävalenzraten der MCI wurde nur das Jahr 2018 herangezogen, da nur für dieses Jahr ein Nachbeobachtungszeitraum von bis zu vier Jahren vorliegt. Eine ausreichende Dauer des Nachbeobachtungszeitraums ist essenziell, da Studiendaten zeigen, dass Patienten mit MCI und pathologischen Amyloid- und Tau-Markern ein hohes Risiko für die Entwicklung einer AD-Demenz aufweisen. Dieser Progress tritt in der Regel

innerhalb eines Zeitraums von drei Jahren (60%-iges Progressrisiko) bis fünf Jahren (90%-iges Progressrisiko) auf [89]. Der in der vorliegenden Routinedatenanalyse herangezogene Nachbeobachtungszeitraum von vier Jahren bildet somit diese Spanne ab. Die Berücksichtigung der Prävalenzraten aus den Jahren 2019–2021 würde dagegen aufgrund der Methodik der GKV-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.1) zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen für die MCI-AD führen.

Die mittels der GKV-Routinedatenanalyse hergeleiteten epidemiologischen Zahlen wurden den Ergebnissen anderer deutscher Quellen gegenübergestellt: Die Analyse von Bohlken et al. 2021 [90] basiert auf Daten von fast 1.000 Allgemein- und Facharztpraxen und liefert u. a. Prävalenzen zur MCI und Demenz. Weiterhin liegen Ergebnisse des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (Zi) vor, basierend auf Abrechnungsdaten von Vertragsärzten aus den Jahren 2009 bis 2018 [91]. Ergebnisse aus diesen beiden Analysen werden mit den entsprechenden Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse in Tabelle 3-26 gegenübergestellt. Der Gegenüberstellung ist zu entnehmen, dass die in der Routinedatenanalyse ermittelten Prävalenzen gegenüber anderen publizierten Ergebnissen tendenziell eine Überschätzung darstellen.

Tabelle 3-26: Gegenüberstellung der epidemiologischen Daten der GKV-Routinedatenanalyse vs. Bohlken et al. 2021 vs. Zi 2020 (Prävalenz, in %)

Datenquelle	Prävalenz (in %)	
	MCI	Demenz
Lilly GKV-Routinedatenanalyse (Patienten ab 60 Jahren)	0,97 ^a	5,32 ^b
Bohlken et al. 2021 (Patienten ab 18 Jahren) [90]	0,19–0,22	2,07–2,18
Zi (Behandlungsprävalenz, Patienten ab 40 Jahren) [91] (2018)	0,50	3,33
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		
a: Siehe Abschnitt 3.2.3.2.1		
b: Siehe Abschnitt 3.2.3.2.2.		

3.2.4.2.3 Limitationen der GKV-Routinedatenanalyse

Die GKV-Routinedatenanalyse unterliegt den folgenden Limitationen:

- Die Daten werden primär zum Zweck der Abrechnung von medizinischen Leistungen erhoben und nicht für epidemiologische Fragestellungen, was zu Verzerrungen bei der Klassifizierung der Schweregrade der Alzheimer-Krankheit führen kann. Zusätzlich sind die ermittelten Daten zur Prävalenz und Inzidenz abhängig von der Kodierungsqualität und unterliegen den bereits oben angesprochenen Herausforderungen bei der Übertragbarkeit auf das vorliegend betrachtete AWG.

- Die Daten sind nur mit einem relevanten Zeitverzug verfügbar.
- Da in den deutschen Abrechnungsdaten keine Laborparameter verfügbar sind, liegen keine Angaben über z. B. Biomarker vor. Dies hat zur Folge, dass zur näheren Bestimmung der Zielpopulation Surrogate und Proxys verwendet werden müssen. Von einem wesentlichen Einfluss auf die berichteten Ergebnisse ist jedoch aus nachfolgendem Grund nicht auszugehen: Die Lumbalpunktion wird bei früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit zum Nachweis der für die Krankheit typischen Biomarker, der Konzentration von A β ₄₂ und des Gesamt-Tau-Proteins, zwar deutlich häufiger im stationären als im ambulanten Bereich als Diagnosetool eingesetzt (4,07% vs. 0,27%), dennoch verdeutlichen diese Zahlen, dass sie insgesamt relativ selten zum Einsatz kommt [92]. Bundesweite vertragsärztliche Abrechnungsdaten bestätigen ebenfalls, dass Liquoruntersuchungen sowohl bei Patienten mit Demenz als auch bei Patienten mit MCI nur sehr vereinzelt durchgeführt werden (in 0,20% bzw. in 0,25% der Fälle) [90, 93]. Die in der GKV-Routinedatenanalyse eingesetzte Logik zur Identifikation der MCI-AD-Patienten (zuerst MCI-Diagnose mit einer in den darauffolgenden vier Jahren bestätigenden Alzheimer-Krankheit-Diagnose) ermöglicht eine relativ sichere Aussage bezüglich der Alzheimer-Krankheit-Diagnose auch ohne Biomarker-Testung. Die Berücksichtigung der Publikationen, die auf Biomarker-positive Patienten-Kollektive basieren, ergibt somit keine relevante Verzerrung.
- Aufgrund der in den Beobachtungsjahren vorherrschenden Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)-Pandemie, können sich die Behandlungs- und Kodierungsmuster im Allgemeinen geändert haben
- Die auf den Ergebnissen der GKV-Routinedatenanalyse basierende Herleitung der epidemiologischen Zahlen bildet die Anzahl der im deutschen Gesundheitssystem erfassten Patienten ab und ist somit mit Unsicherheiten behaftet. Aus diesem Grund wurden die anhand der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse hergeleiteten Zahlen als Untergrenzen dargestellt. Um diesen Unsicherheiten entgegenzuwirken, wurden die hergeleiteten Zahlen als Spannen dargestellt, um eine realistische Annäherung an die tatsächlichen Versorgungszahlen zu ermöglichen. Zur Bildung der Obergrenzen wurde die bereits oben beschriebene Literatur herangezogen.

3.2.4.2.4 Fazit

Insbesondere vor dem Hintergrund der aufgeführten Vorteile hinsichtlich Aktualität und Repräsentativität stellt die mit der GKV-Routinedatenanalyse dargestellte administrative Prävalenz und Inzidenz der Patienten mit MCI-AD und AD-Demenz in Deutschland nach Auffassung von Lilly die zuverlässigste Grundlage zur Ermittlung der Anzahl der Patienten, die im deutschen Gesundheitssystem derzeit versorgt werden, dar. Zudem stellt auch laut Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA das Heranziehen administrativer Prävalenzen ein sachgerechtes Vorgehen dar [94–99].

Die im DADB registrierte Population ist repräsentativ für die Gesamtheit der in der GKV versicherten Bevölkerung. Dies wird durch einen jährlichen Abgleich mit den vom Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) veröffentlichten Daten sichergestellt. Repräsentative Daten der kontinuierlich gepflegten und stetig weiterentwickelten DADB fanden bereits in über 30 Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Verfahren Anwendung [100].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Donanemab	<u>Gesamte Zielpopulation</u>	Beträchtlich	6.686–35.173
	<u>Teilpopulation a1:</u> Erwachsene mit leichter kognitiver Störung infolge der Alzheimer-Krankheit		2.573–5.992
	<u>Teilpopulation a2:</u> Erwachsene mit leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit		4.113–29.181
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens der Teilpopulationen a1 und a2 entsprechen denjenigen in Modul 4A dieses Dossiers, Abschnitt 4.4.2 bzw. 4.4.3.

Die Anzahl der Patienten in der GKV basiert auf den Ergebnissen der für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.1.1), den Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes in Deutschland, sowie auf den Angaben recherchierter Publikationen. Die Herleitung der Zahlen ist in den Abschnitten 3.2.3.1 und 3.2.3.2 beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegebenen Primärquellen wurden gezielt recherchiert.

Die Herleitung epidemiologischer Kennzahlen und die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basiert auf der von Lilly durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse, die in Abschnitt 3.2.3.1 beschrieben wurde, den Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes in Deutschland und auf recherchierten Publikationen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Musiek ES, Schindler SE. Alzheimer disease: current concepts & future directions. *Mo Med* 2013; 110(5):395–400.
2. Untersteiner H, Stögmann E. Komorbiditäten bei Alzheimer-Demenz. *psychopraxis. neuropraxis* 2023; 26(3):155–9. doi: 10.1007/s00739-023-00910-3.
3. Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2024; 20(5):3708–821. doi: 10.1002/alz.13809.
4. Sabbagh MN, Boada M, Borson S, Chilukuri M, Doraiswamy PM, Dubois B et al. Rationale for Early Diagnosis of Mild Cognitive Impairment (MCI) Supported by Emerging Digital Technologies. *J Prev Alzheimers Dis* 2020; 7(3):158–64. doi: 10.14283/jpad.2020.19.
5. Espay AJ. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2021; 385(7):666–7. doi: 10.1056/NEJMc2109455.
6. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2021; 384(18):1691–704. doi: 10.1056/NEJMoa2100708.
7. Rashad A, Rasool A, Shaheryar M, Sarfraz A, Sarfraz Z, Robles-Velasco K et al. Donanemab for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. *Healthcare (Basel)* 2022; 11(1). doi: 10.3390/healthcare11010032.
8. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: September 2025); 2025.
9. Eisai GmbH. Fachinformation LEQEMBI® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2025); 2025.
10. Raskin J, Cummings J, Hardy J, Schuh K, Dean RA. Neurobiology of Alzheimer's Disease: Integrated Molecular, Physiological, Anatomical, Biomarker, and Cognitive Dimensions. *Curr Alzheimer Res* 2015; 12(8):712–22. doi: 10.2174/1567205012666150701103107.
11. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256(5054):184–5. doi: 10.1126/science.1566067.
12. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci* 2011; 34:185–204. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113613.
13. Small DH, Hu Y, Bolós M, Dawkins E, Foa L, Young KM. β -Amyloid precursor protein: function in stem cell development and Alzheimer's disease brain. *Neurodegener Dis* 2014; 13(2-3):96–8. doi: 10.1159/000353686.
14. Cai W, Li L, Sang S, Pan X, Zhong C. Physiological Roles of β -amyloid in Regulating Synaptic Function: Implications for AD Pathophysiology. *Neurosci Bull* 2023; 39(8):1289–308. doi: 10.1007/s12264-022-00985-9.
15. Weaver DF. Amyloid- β is a cytokine. *Alzheimer's & Dementia* 2023; 19(9):4237–47. doi: 10.1002/alz.13165.

16. Price JL, McKeel DW, Buckles VD, Roe CM, Xiong C, Grundman M et al. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30(7):1026–36. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.002.
17. Furcila D, Domínguez-Álvaro M, DeFelipe J, Alonso-Nanclares L. Subregional Density of Neurons, Neurofibrillary Tangles and Amyloid Plaques in the Hippocampus of Patients With Alzheimer's Disease. *Front Neuroanat* 2019; 13:99. doi: 10.3389/fnana.2019.00099.
18. Hanseeuw BJ, Betensky RA, Jacobs HIL, Schultz AP, Sepulcre J, Becker JA et al. Association of Amyloid and Tau With Cognition in Preclinical Alzheimer Disease: A Longitudinal Study. *JAMA Neurol* 2019; 76(8):915–24. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1424.
19. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17(1):5–21. doi: 10.1038/nrn.2015.1.
20. Bleß HH, Stein DB. Weißbuch Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit. München; 2021.
21. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367(9):795–804. doi: 10.1056/NEJMoa1202753.
22. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013; 12(2):207–16. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0.
23. Sutphen CL, Jasielec MS, Shah AR, Macy EM, Xiong C, Vlassenko AG et al. Longitudinal Cerebrospinal Fluid Biomarker Changes in Preclinical Alzheimer Disease During Middle Age. *JAMA Neurol* 2015; 72(9):1029–42. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1285.
24. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry* 2021; 26(10):5481–503. doi: 10.1038/s41380-021-01249-0.
25. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia* 2015; 11(6):718–26. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016.
26. Misra A, Chakrabarti SS, Gambhir IS. New genetic players in late-onset Alzheimer's disease: Findings of genome-wide association studies. *Indian J Med Res* 2018; 148(2):135–44. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_473_17.
27. Predecki M, Kowalska M, Łagan-Jędrzejczyk U, Piekut T, Krokos A, Kozubski W et al. Genetic factors related to the immune system in subjects at risk of developing

- Alzheimer's disease. *J Integr Neurosci* 2020; 19(2):359–71. doi: 10.31083/j.jin.2020.02.110.
28. Ji X-Y, Peng X-Y, Tang H-L, Pan H, Wang W-T, Wu J et al. Alzheimer's disease phenotype based upon the carrier status of the apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele. *Brain Pathol* 2024; 34(1):e13208. doi: 10.1111/bpa.13208.
 29. Lozupone M, Panza F. Impact of apolipoprotein E isoforms on sporadic Alzheimer's disease: beyond the role of amyloid beta. *Neural Regen Res* 2024; 19(1):80–3. doi: 10.4103/1673-5374.375316.
 30. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 2012; 43(8):600–8. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.11.003.
 31. GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18(1):88–106. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30403-4.
 32. Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2021; 17(3):327–406. doi: 10.1002/alz.12328.
 33. Matsuda H, Shigemoto Y, Sato N. Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET. *Jpn J Radiol* 2019; 37(11):735–49. doi: 10.1007/s11604-019-00867-7.
 34. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis* 2021; 8(3):371–86. doi: 10.14283/jpad.2021.23.
 35. Hampel H, Cummings J, Blennow K, Gao P, Jack CR, Vergallo A. Developing the ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. *Nat Rev Neurol* 2021; 17(9):580–9. doi: 10.1038/s41582-021-00520-w.
 36. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018; 14(4):535–62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
 37. DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.). S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.2, 17.07.2025; 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-0131_S3_Demenzen_2025-07.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.
 38. Kumar A, Sidhu J, Lui F, Tsao JW. Alzheimer Disease: StatPearls Publishing; 2024. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922>, aufgerufen am 12.09.2025.
 39. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH et al. 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* 2011; 7(3):263–9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
40. Wattmo C, Minthon L, Wallin ÅK. Mild versus moderate stages of Alzheimer's disease: three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8:7. doi: 10.1186/s13195-016-0174-1.
 41. Alzheimer Forschung Initiative e.V. In vier Stadien erklärt: Der Verlauf bei Demenz und Alzheimer; 2025. Verfügbar unter: <https://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer/symptome/stadien/>, aufgerufen am 16.09.2025.
 42. Apostolova LG. Alzheimer Disease. *Continuum (Minneap Minn)* 2016; 22(2 Dementia):419–34. doi: 10.1212/CON.0000000000000307.
 43. DiBenedetti DB, Slota C, Wronski SL, Vradenburg G, Comer M, Callahan LF et al. Assessing what matters most to patients with or at risk for Alzheimer's and care partners: a qualitative study evaluating symptoms, impacts, and outcomes. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12(1):90. doi: 10.1186/s13195-020-00659-6.
 44. Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. The Humanistic and Economic Burden of Alzheimer's Disease. *Neurol Ther* 2022; 11(2):525–51. doi: 10.1007/s40120-022-00335-x.
 45. Villarejo-Galende A, García-Arcelay E, Piñol-Ripoll G, Del Olmo-Rodríguez A, Viñuela F, Boada M et al. Quality of Life and the Experience of Living with Early-Stage Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2022; 90(2):719–26. doi: 10.3233/JAD-220696.
 46. Amano T, Reynolds A, Scher C, Jia Y. The Effect of Receiving a Diagnosis of Alzheimer's Disease and Related Dementias on Social Relationships of Older Adults. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2021; 50(4):401–6. doi: 10.1159/000519581.
 47. Kessels RPC, Waanders-Oude Elferink M, van Tilborg I. Social cognition and social functioning in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer's dementia. *J Neuropsychol* 2021; 15(2):186–203. doi: 10.1111/jnp.12223.
 48. Ruiz-Fernández MD, Hernández-Padilla JM, Ortiz-Amo R, Fernández-Sola C, Fernández-Medina IM, Granero-Molina J. Predictor Factors of Perceived Health in Family Caregivers of People Diagnosed with Mild or Moderate Alzheimer's Disease. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(19). doi: 10.3390/ijerph16193762.
 49. Lara-Ruiz J, Kauzor K, Nakhala M, Banuelos D, Woo E, Apostolova LG et al. The Functional Ability of MCI and Alzheimer's Patients Predicts Caregiver Burden. *GeroPsych (Bern)* 2019; 32(1):31–9. doi: 10.1024/1662-9647/a000200.
 50. Jones RW, Lebec J, Kahle-Wroblewski K, Dell'Agnello G, Bruno G, Vellas B et al. Disease Progression in Mild Dementia due to Alzheimer Disease in an 18-Month Observational Study (GERAS): The Impact on Costs and Caregiver Outcomes. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2017; 7(1):87–100. doi: 10.1159/000461577.

51. Reed C, Happich M, Argimon JM, Haro JM, Wimo A, Bruno G et al. What Drives Country Differences in Cost of Alzheimer's Disease? An Explanation from Resource Use in the GERAS Study. *J Alzheimers Dis* 2017; 57(3):797–812. doi: 10.3233/JAD-160449.
52. Oedekoven C, Dodel R. Diagnostische Kriterien und Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Neuro u2d* 2019; 2(01):91–105. doi: 10.1055/a-0803-4606.
53. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med* 2018; 284(6):643–63. doi: 10.1111/joim.12816.
54. Gunes S, Aizawa Y, Sugashi T, Sugimoto M, Rodrigues PP. Biomarkers for Alzheimer's Disease in the Current State: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2022; 23(9). doi: 10.3390/ijms23094962.
55. Barthel H, Meyer PT, Drzezga A, Bartenstein P, Boecker H, Brust P et al. Beta-Amyloid-PET-Bildgebung des Gehirns. DGN-Handlungsempfehlung. *Nuklearmedizin* 2016; 55(4):129–37. doi: 10.3413/Nukmed-0816-16-04.
56. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Donepezil-HCl AbZ 5 mg, 10 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2022, Version 5); 2022.
57. ratiopharm GmbH. Fachinformation Galantamin-ratiopharm® 8 mg/16 mg/24 mg Hartkapseln, retardiert (Stand: März 2024, Version 4); 2024.
58. Novartis Pharma. Fachinformation Exelon® transdermales Pflaster (Stand: Dezember 2024); 2024.
59. Novartis Pharma. Fachinformation Exelon® Hartkapseln (Stand: Dezember 2024); 2024.
60. Tan ECK, Hilmer SN, Garcia-Ptacek S, Bell JS. Current approaches to the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Aust J Gen Pract* 2018; 47(9):586–92. doi: 10.31128/AJGP-05-18-4586.
61. Abdi Farma GmbH. Memantin Abdi Startpackung 5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2021); 2021.
62. Hlavka J, Mattke S, Liu J. Assessing the Preparedness of the Health Care System Infrastructure in Six European Countries for an Alzheimer's Treatment. *Research Report*; 2018.
63. Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther* 2014; 6(4):37. doi: 10.1186/alzrt269.
64. Cummings J. New approaches to symptomatic treatments for Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2021; 16(1):2. doi: 10.1186/s13024-021-00424-9.
65. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American

- Academy of Neurology. Neurology 2018; 90(3):126–35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826.
66. Morató X, Pytel V, Jofresa S, Ruiz A, Boada M. Symptomatic and Disease-Modifying Therapy Pipeline for Alzheimer's Disease: Towards a Personalized Polypharmacology Patient-Centered Approach. Int J Mol Sci 2022; 23(16). doi: 10.3390/ijms23169305.
67. Jessen F, Kramberger MG, Angioni D, Aarsland D, Balasa M, Bennys K et al. Progress in the Treatment of Alzheimer's Disease Is Needed – Position Statement of European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) Investigators. J Prev Alzheimers Dis 2024; 11(5):1212–8. doi: 10.14283/jpad.2024.153.
68. Bridel C, Hoffmann T, Meyer A, Durieux S, Koel-Simmelink MA, Orth M et al. Glutaminy cyclase activity correlates with levels of A β peptides and mediators of angiogenesis in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. Alzheimers Res Ther 2017; 9(1):38. doi: 10.1186/s13195-017-0266-6.
69. Demattos RB, Lu J, Tang Y, Racke MM, Delong CA, Tzaferis JA et al. A plaque-specific antibody clears existing β -amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. Neuron 2012; 76(5):908–20. doi: 10.1016/j.neuron.2012.10.029.
70. Eli Lilly and Company. Grounds for Kisunla (donanemab) Re-examination: LY3002813 (donanemab). Document ID: VV-REG-391237; 2025.
71. Yuan J, Maserejian N, Liu Y, Devine S, Gillis C, Massaro J et al. Severity Distribution of Alzheimer's Disease Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Framingham Heart Study. J Alzheimers Dis 2021; 79(2):807–17. doi: 10.3233/JAD-200786.
72. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). GENESIS-Online Datenbank. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre: Code: 12421-0002; 2025. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12421-0002/table-toolbar>, aufgerufen am 31.08.2025.
73. Lilly Deutschland GmbH. Epidemiologische Berechnungen für das Dossier zur Nutzenbewertung von Donanemab; 2025.
74. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2023; 330(6):512–27. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
75. Pittock RR, Aakre JA, Castillo AM, Ramanan VK, Kremers WK, Jack CR et al. Eligibility for Anti-Amyloid Treatment in a Population-Based Study of Cognitive Aging. Neurology 2023; 101(19):e1837–e1849. doi: 10.1212/WNL.0000000000207770.
76. GKV-Spitzenverband (GKV-SV). Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. September 2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2025_q2/20250904_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2025_300dpi_barrierefrei.pdf, aufgerufen am 18.09.2025.

77. Luck T, Riedel-Heller SG, Kaduszkiewicz H, Bickel H, Jessen F, Pentzek M et al. Mild cognitive impairment in general practice: age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(4):307–16. doi: 10.1159/000108099.
78. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE). Gedächtnis im Alter: Früherkennung, natürlicher Verlauf und Versorgungsaufwand von Demenz in der hausärztlichen Versorgung (AgeCoDe); 2019. Verfügbar unter: [https://www.uke.de/kliniken-institute/institute/allgemeinmedizin/forschung/ged%C3%A4chtnis-im-alter-fr%C3%BChererkennung-nat%C3%BCrlicher-verlauf-und-versorgungsaufwand-von-demenz-in-der-haus%C3%A4rztlichen-versorgung-\(agec.html](https://www.uke.de/kliniken-institute/institute/allgemeinmedizin/forschung/ged%C3%A4chtnis-im-alter-fr%C3%BChererkennung-nat%C3%BCrlicher-verlauf-und-versorgungsaufwand-von-demenz-in-der-haus%C3%A4rztlichen-versorgung-(agec.html), aufgerufen am 12.08.2024.
79. Dlugaj M, Weimar C, Wege N, Verde PE, Gerwig M, Dragano N et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the Heinz Nixdorf Recall study cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30(4):362–73. doi: 10.1159/000320988.
80. Luck T, Then FS, Schroeter ML, Witte V, Engel C, Loeffler M et al. Prevalence of DSM-5 Mild Neurocognitive Disorder in Dementia-Free Older Adults: Results of the Population-Based LIFE-Adult-Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017; 25(4):328–39. doi: 10.1016/j.jagp.2016.07.001.
81. Luck T, Busse A, Hensel A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Leichte kognitive Beeinträchtigungen und Demenzentwicklung. Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Längsschnittstudie (LEILA 75+). *Psychiatr Prax* 2008; 35(7):331–6. doi: 10.1055/s-2008-1067395.
82. Potashman M, Gillis J.C., Mirzaei F. MN. PND21 - THE PREVALENCE OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: A SYSTEMATIC REVIEW AND DATA SYNTHESIS; 2018 Volume 21, Supplement 3, S332-S333.
83. PESSOA RMP, BOMFIM AJL, FERREIRA BLC, CHAGAS MHN. Diagnostic criteria and prevalence of mild cognitive impairment in older adults living in the community: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Clin. Psychiatry (São Paulo)* 2019; 46(3):72–9. doi: 10.1590/0101-60830000000197.
84. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia; 2021.
85. Digitales Demenzregister Bayern (digiDEM Bayern). Was ist digiDEM?; 2025. Verfügbar unter: <https://digidem-bayern.de/was-ist-digidem-2/>, aufgerufen am 12.09.2025.
86. Uniklinik RWTH Aachen. Deutsches Demenzregister hat die ersten 50 Probandinnen und Probanden eingeschlossen; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ukaachen.de/kliniken-institute/klinik-fuer-neurologie/alle-beitraege-aus->

- news/news/deutsches-demenzregister-hat-die-ersten-50-probandinnen-und-probanden-
eingeschlossen/, aufgerufen am 12.09.2025.
87. Uniklinik RWTH Aachen. Deutsches Demenzregister – eine Registerstudie zu
kognitiven Störungen und Demenzen; 2025. Verfügbar unter:
[https://www.ukaachen.de/kliniken-institute/klinik-fuer-neurologie/forschung-
1/klinische-studien/demenzregister/](https://www.ukaachen.de/kliniken-institute/klinik-fuer-neurologie/forschung-1/klinische-studien/demenzregister/), aufgerufen am 12.09.2025.
88. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale
statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: 10.
Revision - German Modification - Version 2024; 2023. Verfügbar unter:
<https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/index.htm>,
aufgerufen am 12.09.2025.
89. Rostamzadeh A, Jessen F. Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und
Demenzprädition bei Patienten mit leichter kognitiver Störung : Zusammenfassung
aktueller Empfehlungen. Nervenarzt 2020; 91(9):832–42. doi: 10.1007/s00115-020-
00907-y.
90. Bohlken J, Riedel-Heller S, Steininger G, Kostev K, Michalowsky B. Trends in
Dementia and Mild Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in German General
and Specialist Practices Between 2015 and 2019. J Alzheimers Dis 2021; 79(4):1683–
90. doi: 10.3233/JAD-201385.
91. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (Zi). September 2020; 2020.
Verfügbar unter: <https://www.zi.de/detailansicht/september-2020>, aufgerufen am
12.09.2025.
92. Bölz S, Görgen C, Zschocke J, Dichter S, Seiffert A, Lutz N. Patienten mit früher
symptomatischer Alzheimer-Krankheit – Epidemiologie, diagnostische Verfahren und
Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen in Deutschland: 16. dggö Jahrestagung
2024; Halle (Saale), Deutschland; März 3-5, 2024; 2024.
93. Schulz M, Stillfried D von, Bohlken J. Diagnoseverfahren bei Patienten mit leichten
kognitiven Störungen und bei Patienten mit Demenz. Nervenarzt 2020; 91(2):141–7.
doi: 10.1007/s00115-019-00829-4.
94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Erenumab
(Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche
Erkenntnisse): IQWiG-Berichte – Nr. 1161; 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-
ba.de/downloads/92-975-4669/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab_D-
669.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4669/2021-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Erenumab_D-669.pdf), aufgerufen am 12.09.2025.
95. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des
Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a
SGB V Erenumab (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse):
Vom 21. Oktober 2021; 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40->

268-7950/2021-10-21_AM-RL-XII_Erenumab_D-669_TrG.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.

96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Galcanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 787; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3017/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Galcanezumab_D-445.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab: Vom 19. September 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.
98. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lasmiditan (Migräne) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 1581; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6594/2023-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lasmiditan_D-932.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Lasmiditan (Migräne Akutbehandlung): Vom 5. Oktober 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9833/2023-10-05_AM-RL-XII_Lasmiditan_D-932_TrG.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.
100. Market Access & health policy (MAHP). Evidenter Nutzen der DADB für die Versorgungsforschung; 2024. Verfügbar unter: https://www.healthpolicy-online.de/dienstleister/evidenter-nutzen-der-dadb-fuer-die-versorgungsforschung?utm_, aufgerufen am 12.09.2025.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

Direkte und indirekte Kosten der Alzheimer-Krankheit

Die Alzheimer-Krankheit ist eine schwere neurodegenerative Erkrankung, die nicht nur das Leben der Patienten erheblich beeinträchtigt, sondern auch deutliche ökonomische Auswirkungen für die Patienten und ihr Umfeld hat. Die direkten für die Behandlung bzw. Versorgung der Alzheimer-Krankheit entstehenden Kosten machen jedoch nur einen relativ kleinen Teil der mit der Krankheit in Zusammenhang stehenden Kosten aus [1]. Neben den direkten Kosten, die für Medikation und Gesundheitsversorgung anfallen, sind insbesondere die durch die AD-Demenz entstehenden indirekten Kosten für die Gesellschaft von entscheidender Bedeutung. Diese indirekten Kosten umfassen ökonomische Einbußen, bspw. durch Produktivitätsverluste durch die informelle Pflege durch Familienangehörige (Kosten der Pflegezeit und des Arbeitsausfalls der Pflegeperson) [2]. Aktuell werden in Deutschland ca. zwei Drittel aller an Demenz Erkrankten von Angehörigen versorgt [3]. Pflegende Angehörige müssen häufig ihre Arbeitszeit hierfür reduzieren. Die hierdurch entstehenden emotionalen und psychologischen Belastungen können ihrerseits wiederum zu gesundheitlichen Problemen und zu einer reduzierten Lebensqualität für ebenjene Pflegende führen. Erhebungen bei Pflegepersonen zeigen, dass diese täglich 7–10 Stunden für die Pflege von Patienten mit Alzheimer-Krankheit aufwenden. Im Zeitverlauf zeigt sich, dass die Belastung mit der Dauer der Pflege zunimmt und sich bei ca. einem Viertel der Pflegenden neue Erkrankungen entwickeln [4].

Vor dem Hintergrund einer alternden Bevölkerung und einem deutlichen Trend einer steigenden Anzahl von Pflegeheimen [5] ist durch die Alzheimer-Krankheit von einem enormen Kostendruck für die Gesellschaft auszugehen. Aktuell noch indirekt anfallende Kosten durch die informelle Pflege der Alzheimer-Krankheit können damit in Zukunft zu direkten Kosten werden. Erste Anzeichen hierfür ergeben sich aus den stetig steigenden Kosten für Pflegeeinrichtungen [6, 7].

Die Beobachtungsstudie GERAS [8] gewährt umfassende Einblicke in die mit der AD-Demenz einhergehenden Kosten in Deutschland. Im Rahmen der Studie wurden zwischen Oktober 2010 und September 2011 552 Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung untersucht. Die gesellschaftlichen Gesamtkosten wurden zu Studienbeginn basierend auf den

erhobenen Daten zum Ressourcenverbrauch errechnet und umfassen die direkten Gesundheits- und Sozialfürsorgekosten der Patienten, die Gesundheitsfürsorgekosten der pflegenden Angehörigen sowie die privaten Pflegekosten. Zur Aktualisierung der Pflegekosten für Patienten mit AD-Demenz in Deutschland wurden die Kosteneinheiten auf das Jahr 2023 angepasst. Grundlage hierfür waren Literaturrecherchen, offizielle deutsche Quellen (z. B. DESTATIS, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), GKV-Spitzenverband) und Datenbanken für Gesundheitsleistungen, die auf die ursprünglichen GERAS-Ressourcendaten angewendet wurden. Dabei wurde ein Opportunitätskostenansatz auf Grundlage der Zeit der pflegenden Angehörigen, des Erwerbsausfalls, der reduzierten Arbeitsstunden und der versäumten Arbeitstage herangezogen [8]. Eine Analyse der Kosten zeigt, dass die jährlichen gesellschaftlichen Gesamtkosten für Patienten mit fortschreitender Krankheit deutlich ansteigen. Bei leichter AD-Demenz lagen diese im Jahr 2023 bei 22.881 €, bei mittelschwerer AD-Demenz bei 42.123 € und bei schwerer AD-Demenz bei 65.192 € und sind im Durchschnitt um 45,7% gegenüber 2010 gestiegen. Die privaten Pflegekosten durch pflegende Angehörige machten über alle Schweregrade den größten Anteil der Gesamtkosten aus und beliefen sich im Durchschnitt auf 55% im Jahr 2023. Auch hier zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Kosten mit zunehmender Krankheitsschwere. Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen, dass der Großteil der gesellschaftlichen Gesamtkosten der AD-Demenz indirekter Natur ist und mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung deutlich ansteigt [8].

Diese Schlussfolgerung wird von Martins et al. (2022) bestätigt. Im Rahmen dieser Studie wurden die langfristigen fiskalischen Auswirkungen der Alzheimer-Krankheit durch die Modellierung eines Kohortenvergleichs zwischen 1.000 Patienten mit Alzheimer-Krankheit und ihren informellen Pflegepersonen sowie einer demografisch identischen Gruppe aus der Allgemeinbevölkerung analysiert. Die Ergebnisse weisen auf einen signifikanten Nettoverlust für den deutschen Staat und das Sozialversicherungssystem von über 74.000 € und sogar über 118.000 € bei früher Alzheimer-Krankheit pro Erkrankungsfall (Erkrankter + informelle Pflegeperson) im Verlauf der Erkrankung hin. Die dargestellten Ergebnisse verdeutlichen die erheblichen indirekten Kosten der Erkrankung [9].

Die oben beschriebenen Studien zeigen, dass die indirekten Kosten bei der AD-Demenz nicht nur die direkten Kosten der Behandlung übersteigen, sondern auch einen erheblichen Anteil der Gesamtkosten der Erkrankung ausmachen. Um ein vollständiges Bild der Gesamtkosten der AD-Demenz zu erhalten, ist es erforderlich, sowohl die direkten als auch die indirekten Kosten zu berücksichtigen. Dennoch werden gemäß AM-NutzenV §4 Abs. 8 aktuell lediglich die direkten Kosten für die GKV ausgewiesen [10]. Dies resultiert in einer unvollständigen Darstellung der tatsächlichen ökonomischen Belastung der Gesellschaft durch die AD-Demenz.

Fazit

In den letzten Jahrzehnten gab es im Bereich der Alzheimer-Krankheit, abgesehen vom kürzlich zugelassenen ersten krankheitsmodifizierenden Wirkstoff [11], keine bedeutenden therapeutischen Innovationen, obgleich der Bedarf an wirksamen Behandlungen aufgrund der demografischen Entwicklung stetig steigt. Die alternde Bevölkerung führt zu einer Zunahme

der Erkrankungsfälle, was wiederum die indirekten Kosten, wie Pflege- und Betreuungskosten, erheblich erhöht.

Diese Situation unterstreicht den Bedarf an innovativen Arzneimitteln, die die Progression der Alzheimer-Krankheit verlangsamen. Diese Behandlungen können nicht nur die Progression des Krankheitsverlaufs verzögern und damit die Lebensqualität erhalten, sondern auch die indirekten Folgekosten der Erkrankung verringern. Dies umfasst sowohl ökonomische als auch medizinische Konsequenzen, die durch die demografischen Veränderungen verstärkt werden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-28: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Maximale Behandlungsdauer (18 Monate)					
Donanemab ^a	Erwachsene mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit	1. Behandlungsjahr: alle 4 Wochen i.v. <ul style="list-style-type: none">Woche 0: 1x 350 mgWoche 4: 1x 700 mgWoche 8: 1x 1.050 mgab Woche 12: 1x 1.400 mg alle 4 Wochen	13	1	13
		2. Behandlungsjahr: alle 4 Wochen i.v. für max. 24 Wochen: 1x 1.400 mg	6	1	6
Mittlere Behandlungsdauer (12 Monate)					
Donanemab	Erwachsene mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit	alle 4 Wochen i.v. <ul style="list-style-type: none">Woche 0: 1x 350 mgWoche 4: 1x 700 mgWoche 8: 1x 1.050 mgab Woche 12 bis Woche 52: 1x 1.400 mg alle 4 Wochen	13	1	13
Minimale Behandlungsdauer (6 Monate)					
Donanemab	Erwachsene mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit	alle 4 Wochen i.v. <ul style="list-style-type: none">Woche 0: 1x 350 mgWoche 4: 1x 700 mgWoche 8: 1x 1.050 mg	6	1	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<ul style="list-style-type: none">ab Woche 12 bis Woche 24: 1x 1.400 mg alle 4 Wochen			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation a1					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit MCI-AD	Nicht bezifferbar			
Teilpopulation a2					
Donepezil	Erwachsene mit leichter AD-Demenz	kontinuierlich, 1x täglich (5 bis 10 mg /Tag p.o.)	365	1	365
Galantamin ^b		kontinuierlich, 1x täglich (16 bis 24 mg/Tag p.o.)	365	1	365
Rivastigmin ^b (p.o.)		kontinuierlich, 2x täglich (2x3 bis 2x 6 mg /Tag p.o.)	365	1	365
Rivastigmin ^b (transdermal)		kontinuierlich, über 24 Stunden (9,5 bis 13,3 mg/24 Stunden transdermal)	365	1	365
Ergotherapie als nicht-medikamentöse Behandlung gemäß Heilmittel-Richtlinie [12]					
Ergotherapie	Erwachsene mit leichter AD-Demenz	1-3x wöchentlich; bis zu 40 Einheiten	bis zu 40	1	bis zu 40

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis

a: Nachdem es sich bei der Behandlung mit Donanemab um eine nicht dauerhafte Behandlung über einen Zeitraum von maximal 18 Monaten handelt, wird bei der Betrachtung der maximalen Behandlungsdauer jeweils das 1. und das 2. Behandlungsjahr dargestellt. Die Behandlung mit Donanemab unterscheidet sich damit grundlegend von den aktuell im AWG zugelassenen Präparaten, deren Anwendung prinzipiell unbeschränkt erfolgt. Dies ist bei der Gegenüberstellung der Jahrestherapiekosten von Donanemab und der zVT zu berücksichtigen.

b: Zur Berechnung der Kosten pro Jahr werden Dosierungen in der Anfangsphase, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, nicht berücksichtigt. Entsprechend wird die Anfangsdosis von Galantamin und Rivastigmin (p.o. und transdermal) [13–15] für die Kostenberechnung nicht herangezogen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [13–17].

Im Gegensatz zu den bislang zugelassenen Arzneimitteln ist die Anwendung von Donanemab auf maximal 18 Monate begrenzt [17]. Die Behandlung mit Donanemab sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6 oder 12 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 bei der Behandlung mit Donanemab werden diesbezüglich Angaben zur minimalen (6 Monate), mittleren (12 Monate) und maximalen Behandlungsdauer (18 Monate) bei der Kostenberechnung berücksichtigt.

Gemäß G-BA Beratung kommt im vorliegenden AWG die Ergotherapie zur Behandlung dementieller Syndrome im Sinne der Heilmittel-Richtlinie als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht [12]. Daher werden entsprechende Kosten für die Durchführung einer Ergotherapie in der Teilpopulation a2 ergänzt. Laut Heilmittelkatalog gelten „bis zu 40 Einheiten“ als orientierende Behandlungsmenge mit einer Frequenzempfehlung von „1-3x wöchentlich“ [18]. Im Sinne der vorliegend betrachteten chronischen Erkrankung werden 40 Einheiten Ergotherapie für die Berechnung der diesbezüglichen Kosten angenommen.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-29: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie); Teilpopulation a1 und a2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Maximale Behandlungsdauer (18 Monate)				
Donanemab ^a	Erwachsene mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit	1. Behandlungsjahr: 13	Woche 0: 350 mg Woche 4: 700 mg Woche 8: 1.050 mg Ab Woche 12: 1.400 mg alle 4 Wochen	16.100 mg
		2. Behandlungsjahr: 6	Alle 4 Wochen i.v. für max. 24 Wochen: 1x 1.400 mg alle 4 Wochen	8.400 mg
Mittlere Behandlungsdauer (12 Monate)				
Donanemab	Erwachsene mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit	13	Woche 0: 350 mg Woche 4: 700 mg Woche 8: 1.050 mg Ab Woche 12: 1.400 mg alle 4 Wochen	16.100 mg
Minimale Behandlungsdauer (6 Monate)				
Donanemab	Erwachsene mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit	6	Woche 0: 1x 350 mg Woche 4: 1x 700 mg Woche 8: 1x 1.050 mg ab Woche 12 bis Woche 24:	6.300 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1x 1.400 mg alle 4 Wochen	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation a1				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit MCI-AD	Nicht bezifferbar		
Teilpopulation a2				
Donepezil	Erwachsene mit leichter AD-Demenz	365	5 bis 10 mg	1.825–3.650 mg
Galantamin		365	16 bis 24 mg	5.840–8.760 mg
Rivastigmin (p.o.)		365	3 bis 6 mg (jeweils 2x täglich)	2.190–4.380 mg
Rivastigmin (transdermal)		365	9,5 bis 13 mg ^b	3.468–4.855 mg
Ergotherapie als nicht-medikamentöse Behandlung gemäß Heilmittel-Richtlinie [12]				
Ergotherapie	Erwachsene mit leichter AD-Demenz	bis zu 40	-	bis zu 40 Einheiten
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis				
a: Nachdem es sich bei der Behandlung mit Donanemab um eine nicht dauerhafte Behandlung über einen Zeitraum von maximal 18 Monaten handelt, wird bei der Betrachtung der maximalen Behandlungsdauer jeweils das 1. und das 2. Behandlungsjahr dargestellt. Die Behandlung mit Donanemab unterscheidet sich damit grundlegend von den aktuell im AWG zugelassenen Präparaten, deren Anwendung prinzipiell unbeschränkt erfolgt. Dies ist bei der Gegenüberstellung der Jahrestherapiekosten von Donanemab und der zVT zu berücksichtigen.				
b: Ein transdermales Rivastigmin-Pflaster, welches 9,5 mg bzw. 13,3 mg pro 24 Stunden freisetzt, enthält 18 mg bzw. 27 mg Rivastigmin. Gemäß Fachinformation ist das Pflaster nach 24 Stunden durch ein neues zu ersetzen [15].				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für die Angaben zum Jahresverbrauch pro Patient (siehe Tabelle 3-29) wurden die jeweiligen Fachinformationen der angegebenen Wirkstoffe herangezogen [13–17]. Nachdem es sich bei der Behandlung mit Donanemab um eine nicht dauerhafte Behandlung über einen Zeitraum von maximal 18 Monaten handelt, wird bei der Betrachtung der maximalen Behandlungsdauer jeweils das 1. und das 2. Behandlungsjahr dargestellt. Zur Berechnung der Kosten pro Jahr werden Dosierungen in der Anfangsphase, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, nicht berücksichtigt. Entsprechend wird die Anfangsdosis von Galantamin und Rivastigmin (peroral und transdermal) [13–15] für die Kostenberechnung nicht herangezogen.

Laut Heilmittelkatalog gelten für die Durchführung der Ergotherapie zur Behandlung dementieller Syndrome „bis zu 40 Einheiten“ als orientierende Behandlungsmenge mit einer Frequenzempfehlung von „1-3x wöchentlich“ [18].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-30 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Teilpopulation a1 und a2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Donanemab	Apothekenabgabepreis: 991,15 € 350 mg, 1 Durchstechflasche PZN: 19690119	935,13 € [1,77€ ^a ; 54,25€ ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Teilpopulation a1		
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar	
Teilpopulation a2		
Donepezil	63,17 € (Festbetrag; 5 mg; 98 Stück)	61,40 € [1,77€ ^a] ^c
	66,26 € (Festbetrag; 10 mg; 98 Stück)	64,49 € [1,77€ ^a] ^c
Galantamin	57,72 € (Festbetrag; 16 mg; 84 Stück)	55,95 € [1,77€ ^a] ^c
	59,02 € (Festbetrag; 24 mg; 84 Stück)	57,25 € [1,77€ ^a] ^c
Rivastigmin (p.o)	69,90 € (Festbetrag; 3 mg; 112 Stück)	68,13 € [1,77€ ^a] ^c
	73,02 € (Festbetrag; 6 mg; 112 Stück)	71,25 € [1,77€ ^a] ^c
Rivastigmin (transdermal)	180,74 € (Festbetrag; 9,5 mg/24 Stunden; 90 Stück)	178,97 € [1,77€ ^a] ^c
	202,12 € (Festbetrag; 13,3 mg/24 Stunden; 90 Stück)	200,35 € [1,77€ ^a] ^c
Ergotherapie als nicht-medikamentöse Behandlung gemäß Heilmittel-Richtlinie [12]		
Ergotherapie [18]	siehe Ausführungen unter Tabelle 3-30	
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis		
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V		
b: Rabatt nach § 130a SGB V		
c: Die Darstellung eines fiktiven Generikarabatts würde zu unterschätzen Kosten zu Lasten der GKV führen. Weitere Rabatte sind in der Lauer-Taxe nicht ausgewiesen.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-30 wurden der Festbetragsliste des GKV-Spitzenverbands (Stand 15.08.2025) [19] entnommen.

Die Anwendung der AChE-I erfolgt prinzipiell unbeschränkt. Gemäß G-BA-Sprachpraxis bleiben initiale Induktionen bei kontinuierlichem Therapiebedarf bei der Betrachtung der Kostendarstellung unberücksichtigt [20]. Folglich wird für die AChE-I ausschließlich die jeweilige Erhaltungsdosis betrachtet.

Die Kosten für die Ergotherapie wurden wie folgt berechnet:

Gemäß Heilmittel-Richtlinie des G-BA [21] sind für die Diagnosegruppe „PS4 Dementielle Syndrome“ als vorrangige Hilfsmittel

- „Hirnleistungstraining/neuro-psychologisch orientierte Behandlung“,
- „Hirnleistungstraining Gruppe“,
- „Psychisch-funktionelle Behandlung“ und
- „Psychisch-funktionelle Behandlung Gruppe“

zu verordnen. Als orientierende Behandlungsmenge werden bis zu 40 Einheiten angegeben. Im Sinne der vorliegend betrachteten chronischen Erkrankung werden daher 40 Einheiten Ergotherapie für die Berechnung der diesbezüglichen Kosten angenommen.

Die Vergütung der oben genannten Leistungen sind der entsprechenden Vereinbarung des GKV-Spitzenverbands zu entnehmen [22]. Für die vorliegenden Kostenberechnungen wurde zunächst die initiale „Analyse des ergotherapeutischen Bedarfs“ berücksichtigt, die je Verordnungsfall bei Therapiebeginn im Rahmen der ersten Verordnung einmal zusätzlich ohne gesonderte Verordnung abrechenbar ist. Zudem wurde angenommen, dass einmalig die „Beratung zur Integration in das häusliche und soziale Umfeld“ in Anspruch genommen wird. Somit verbleiben 39 Einheiten erbringbare Leistungen aus dem oben genannten Komplex zu „Hirnleistungstraining“ und „Psychisch-funktionelle Behandlung“. Da die diesbezüglichen Leistungen unterschiedlich vergütet werden, je nachdem ob die Leistung als Einzelbehandlung oder zusammen mit weiteren Patienten erfolgt, wurden Spannen gebildet. Für 40 Einheiten Ergotherapie ergeben sich Kosten in Höhe von 1.230,01 €–3.894,49 €. Details zur Berechnung können der Excel-Datei in Modul 5 entnommen werden [23].

Tabelle 3-31: Berechnung der Kosten für Ergotherapie

Ergotherapeutische Leistung	Kosten in €
Analyse des ergotherapeutischen Bedarfs	41,46 €
39 Anwendungen ergotherapeutisches Hirnleistungstraining / Psychisch-funktionelle Behandlung	1.036,23 €–3.700,71 €
1x Beratung zur Integration in das häusliche und soziale Umfeld	152,32 €
Summe	1.230,01 €–3.894,49 €
Quelle: Eigene Berechnung nach [21, 22] (Details siehe [23])	

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie); Teilpopulation a1 und a2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Donanemab	Erwachsene mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit	Nachweis von Aβ	≥ 1	≥ 1
		Testung des ApoE-ε4-Status	1	1
		MRT-Monitoring ARIA	≥ 5	≥ 5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation a1				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit MCI-AD	-	-	-
Teilpopulation a2				
Donepezil	Erwachsene mit leichter AD-Demenz	-	-	-
Galantamin		-	-	-
Rivastigmin (p.o.)		-	-	-
Rivastigmin (transdermal)		-	-	-
Ergotherapie als nicht-medikamentöse Behandlung gemäß Heilmittel-Richtlinie [12]				
Ergotherapie		-	-	-
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nachweis von A β

Gemäß Fachinformation von Donanemab [17] soll der Nachweis von A β mit einem validierten Test erfolgen oder mit einem anderen angemessenen Test erbracht werden. Die Behandlung mit Donanemab sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind. 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.

Testung des ApoE-ε4-Status

Zudem muss die Testung des ApoE-ε4-Status vor Beginn der Behandlung mit Donanemab durch ein CE-gekennzeichnetes *In-vitro*-Diagnostikum mit dem entsprechenden Verwendungszweck erfolgen. Falls ein CE-gekennzeichnetes IVD nicht verfügbar ist, muss ein alternatives, validiertes Testverfahren verwendet werden [17].

MRT-Monitoring ARIA

Vor Beginn der Behandlung mit Donanemab muss ein aktuelles (maximal 6 Monate altes) MRT des Gehirns verfügbar sein, um einzuschätzen, ob bereits ARIA vorbestehen. Ein MRT ist vor der zweiten Infusion (im 1. Monat), vor der dritten Infusion (im 2. Monat), vor der vierten Infusion (im 3. Monat) und vor der siebten Infusion (im 6. Monat) durchzuführen. Bei Patienten mit ARIA-Risikofaktoren, wie ApoE-ε4-Heterozygotie und/oder Patienten mit früheren ARIA-Ereignissen während der Behandlung, sollte ein zusätzliches MRT nach einjähriger Behandlung (vor der zwölften Infusion) durchgeführt werden. Wenn ein Patient zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Symptome zeigt, die auf ARIA hindeuten, ist eine klinische Beurteilung einschließlich eines MRT durchzuführen [17].

Im Falle von asymptomatischen moderaten ARIA und symptomatischen leichten/moderaten ARIA ist die Therapie zu unterbrechen bis das MRT radiographisch eine Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zeigt und Symptome, falls vorhanden, verschwunden sind. 2 bis 4 Monate nach initialer Identifizierung sollte ein weiteres MRT durchgeführt werden, um die Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zu beurteilen [17].

Sämtliche oben genannten für die qualitätsgesicherte Anwendung von Donanemab erforderlichen Leistungen sind derzeit im EBM [24] nicht oder nicht ausreichend abgebildet (siehe Abschnitt 3.5).

Aus den Fachinformationen der zVT [13–16] ergeben sich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-32 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit; Teilpopulation a1 und a2

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Donanemab	Noch nicht abschließend bezifferbar (siehe Abschnitt 3.5)
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Teilpopulation a1	
-	-
Teilpopulation a2	
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-33 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sämtliche für die Anwendung von Donanemab erforderlichen Leistungen sind derzeit im EBM [24] nicht oder nicht ausreichend abgebildet (siehe Abschnitt 3.5). Daher konnten zum aktuellen Zeitpunkt keine entsprechenden Kosten angegeben werden.

Geben Sie in Tabelle 3-34 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-32 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-33 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient); Teilpopulation a1 und a2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Donanemab	Erwachsene mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit	Noch nicht abschließend bezifferbar ^a (siehe Abschnitt 3.5)	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation a1			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit MCI-AD	-	-
Teilpopulation a2			
Donepezil	Erwachsene mit leichter AD-Demenz	-	-
Galantamin		-	-
Rivastigmin (p.o.)		-	-
Rivastigmin (transdermal)		-	-
Ergotherapie als nicht-medikamentöse Behandlung gemäß Heilmittel-Richtlinie [12]			
Ergotherapie	Erwachsene mit leichter AD-Demenz	-	-
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis			
a: Sämtliche für die Anwendung von Donanemab erforderlichen Leistungen sind derzeit nicht oder nicht ausreichend im EBM [24] abgebildet (siehe Abschnitt 3.5).			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-35 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-35: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient); Teilpopulation a1 und a2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Maximale Behandlungsdauer (18 Monate)					
Donanemab ^a	Erwachsene mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit	1. Behandlungsjahr: 43.015,98 € 2. Behandlungsjahr: 22.443,12 € Gesamt: 65.459,10 €	Noch nicht abschließend bezifferbar ^b (siehe Abschnitt 3.5)	-	1. Behandlungsjahr: 43.015,98 € 2. Behandlungsjahr: 22.443,12 € Gesamt: 65.459,10 €
Mittlere Behandlungsdauer (12 Monate)					
Donanemab ^a	Erwachsene mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit	43.015,98 €	Noch nicht abschließend bezifferbar ^b (siehe Abschnitt 3.5)	-	43.015,98 €
Minimale Behandlungsdauer (6 Monate)					
Donanemab ^a	Erwachsene mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit	16.832,34 €	Noch nicht abschließend bezifferbar ^b (siehe Abschnitt 3.5)	-	16.832,34 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation a1					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit MCI-AD	Nicht bezifferbar			
Teilpopulation a2					
Donepezil	Erwachsene mit leichter AD-Demenz	228,68 €–240,19 €	-	-	228,68 €–240,19 €
Galantamin		243,12 €–248,76 €	-	-	243,12 €–248,76 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Rivastigmin (p.o.)		444,06 €– 464,40 €	-	-	444,06 €– 464,40 €
Rivastigmin (transdermal)		725,82 €– 812,53 €	-	-	725,82 €– 812,53 €
Ergotherapie als nicht-medikamentöse Behandlung gemäß Heilmittel-Richtlinie [12]					
Ergotherapie		-	-	-	1.230,01 €– 3.894,49 €
<p>Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis</p> <p>a: Nachdem es sich bei der Behandlung mit Donanemab um eine nicht dauerhafte Behandlung über einen Zeitraum von maximal 18 Monaten handelt, wird bei der Betrachtung der maximalen Behandlungsdauer jeweils das 1. und das 2. Behandlungsjahr dargestellt. Die Behandlung mit Donanemab unterscheidet sich damit grundlegend von den aktuell im AWG zugelassenen Präparaten, deren Anwendung prinzipiell unbeschränkt erfolgt. Dies ist bei der Gegenüberstellung der Jahrestherapiekosten von Donanemab und der zVT zu berücksichtigen.</p> <p>b: Sämtliche für die Anwendung von Donanemab erforderlichen Leistungen sind derzeit im EBM [24] nicht oder nicht ausreichend abgebildet (siehe Abschnitt 3.5).</p>					

Die Jahrestherapiekosten für Donanemab belaufen sich, je nach angenommener Behandlungsdauer auf 16.832,34 € (6 Monate) bzw. 43.015,98 € (12 Monate) bis maximal 65.459,10 € (18 Monate).

Für die Teilpopulation a1 sind die Jahrestherapiekosten für die zVT „Beobachtendes Abwarten“ nicht bezifferbar. Für die zVT der Teilpopulation a2 ergeben sich in der Gesamtsicht Jahrestherapiekosten in Höhe von 228,68 €–812,53 €. Für die laut G-BA-Beratung [23] zur Behandlung dementieller Syndrome im Sinne der Heilmittel-Richtlinie in Betracht kommende Ergotherapie ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 1.230,01 €–3.894,49 €.

Im vorliegend betrachteten AWG steht in Deutschland neben Donanemab, den Wirkstoffen der zVT und der Ergotherapie seit 01.09.2025 Lecanemab [11] als weitere Behandlungsoption zur Verfügung. Das AWG von Lecanemab [11] entspricht dabei demjenigen von Donanemab [17]. Lilly sieht es daher als sachgerecht an, Lecanemab bei der Betrachtung der Jahrestherapiekosten im AWG ergänzend zu berücksichtigen.

Eine Behandlung mit Lecanemab ist gemäß Fachinformation [11] kontinuierlich erforderlich und unterscheidet diesbezüglich somit maßgeblich von Donanemab. Die Gabe von Lecanemab erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts (10 mg/kg). Unter Berücksichtigung eines Mikrozensuspatienten (77,7 kg [25]) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 38.796,37 €.

Details zur Berechnung der Jahrestherapiekosten können der Excel-Datei in Modul 5 entnommen werden [23].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde maßgeblich basierend auf einer GKV-Routinedatenanalyse hergeleitet (siehe 3.2.3), da publizierte epidemiologische Studien im AWG den deutschen Versorgungskontext nicht ausreichend abbilden (siehe Abschnitt 3.2.4.2.1). Nach Auffassung von Lilly stellen die vorliegenden Berechnungen unter Berücksichtigung des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse die zuverlässigste Grundlage zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation dar.

Die ermittelte Patientenzahl stellt die maximal theoretische Anzahl an Patienten dar, die für eine Therapie mit Donanemab in Betracht kommen. Für den tatsächlichen Versorgungskontext ist davon auszugehen, dass mit einer neuen Therapie eher restriktiv umgegangen wird und die Anzahl der tatsächlich mit Donanemab behandelten Patienten deutlich geringer ist als die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gemäß Abschnitt 3.2.4. Fachgesellschaften gehen derzeit von deutlich unter 1.000 Patienten aus [26], bei denen eine derartige Therapie eingesetzt wird. Das IQWiG geht analog davon aus, dass nur ein kleiner Teil der Patienten im AWG unmittelbar für eine derartige Therapie in Betracht kommt [27].

Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers liegen keine Daten zu Versorgungsanteilen von Donanemab im AWG vor. Zudem sind aufgrund der momentanen medizinischen Weiterentwicklung im vorliegend betrachteten AWG und den in Zukunft zu erwartenden Markteintritten, die zukünftigen Versorgungsanteile für Donanemab nicht valide schätzbar.

Die Behandlung mit Donanemab erfolgt im Wesentlichen im ambulanten Versorgungsbereich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ausgehend von den obigen Ausführungen sind relevante Änderungen der Jahrestherapiekosten aus derzeitiger Sicht nicht valide schätzbar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in Abschnitt 3.3 herangezogenen Quellen wurden gezielt recherchiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Leicht H, König H-H. Krankheitskosten bei Demenz aus gesellschaftlicher Perspektive. Eine Übersicht. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2012; 55(5):677–84. doi: 10.1007/s00103-012-1472-9.
2. Boess F, Lieb M, Schneider E, Zimmermann T, Dodel R, Belger M. Kosten der Alzheimer-Erkrankung in Deutschland – aktuelle Ergebnisse der GERAS-Beobachtungsstudie. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 2016; 21(05):232–41. doi: 10.1055/s-0042-100956.
3. Pflegemarkt.com. Anzahl und Statistik der Demenzpflege in Deutschland; 2022. Verfügbar unter: <https://www.pflegemarkt.com/fachartikel/anzahl-und-statistik-demenzpflege/>, aufgerufen am 12.09.2025.

4. Hager K, Henneges C, Schneider E, Lieb M, Kraemer S. Alzheimer-Demenz: Verlauf und Belastung der Pflegepersonen : 18-Monats-Daten der deutschen Teilnehmer der GERAS-Studie. *Nervenarzt* 2017; 89(4):431–42. doi: 10.1007/s00115-017-0371-6.
5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Pflegeheime und ambulante Pflegedienste; 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Pflege/Tabellen/pflegeeinrichtungen-deutschland.html>, aufgerufen am 12.09.2025.
6. Verband der Ersatzkassen (vdek). Stationäre Pflege. Finanzielle Belastung der Pflegebedürftigen in Pflegeheimen steigt kontinuierlich: Pressemitteilung Berlin, 18.07.2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.vdek.com/presse/pressemitteilungen/2023/pflegeheim-finanzielle-belastung-steigt-kontinuierlich.html>, aufgerufen am 12.09.2025.
7. Verband der Ersatzkassen (vdek). Stationäre Pflege. Anstieg der Eigenanteile für Pflegebedürftige in Pflegeheimen durch gestiegene Zuschüsse abgebremst: Pressemitteilung Berlin, 11.01.2024; 2024. Verfügbar unter: <https://www.vdek.com/presse/pressemitteilungen/2024/eigenanteile-pflegeheim-anstieg-zuschuesse.html>, aufgerufen am 12.09.2025.
8. deVerga E, Michalowsky B, Dodel R, Guo J, Dichter SA, Baudisch C et al. Kosten im Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit bei im Haushalt lebenden Patienten in Deutschland: eine aktualisierte Analyse der prospektiven Beobachtungsstudie GERAS: Poster, 17. dggö Jahrestagung 2025; Paderborn, Deutschland; 24.-25. März 2025; 2025.
9. Martins R, Kotsopoulos N, Michalowsky B, Pemberton-Ross P, Urbich M, Connolly MP. Evaluation of the Fiscal Costs and Consequences of Alzheimer's Disease in Germany: Microsimulation of Patients' and Caregivers' Pathways. *J Prev Alzheimers Dis* 2022; 9(4):758–68. doi: 10.14283/jpad.2022.53.
10. Bundesministerium der Justiz, Bundesamt für Justiz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist; 2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, aufgerufen am 12.09.2025.
11. Eisai GmbH. Fachinformation LEQEMBI® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2025); 2025.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2024-B-007 Donanemab zur Behandlung erwachsener Patienten, um das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit zu verlangsamen; 2024.
13. ratiopharm GmbH. Fachinformation Galantamin-ratiopharm® 8 mg/16 mg/24 mg Hartkapseln, retardiert (Stand: März 2024, Version 4); 2024.
14. Novartis Pharma. Fachinformation Exelon® Hartkapseln (Stand: Dezember 2024); 2024.

15. Novartis Pharma. Fachinformation Exelon® transdermales Pflaster (Stand: Dezember 2024); 2024.
16. Eisai GmbH. Fachinformation Aricept® 5 mg/10 mg (Stand: Dezember 2022); 2022.
17. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: September 2025); 2025.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Heilmittelkatalog zweiter Teil – Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen (in Verbindung mit § 12 der HeilM-RL): Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen nach § 92 Absatz 6 Satz 1 Nummer 2 SGB V; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3064/HeilM-RL_2024-05-16_Heilmittelkatalog.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.
19. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V, sortiert nach Festbetragsgruppe und Wirkstoff. Stand: 15.08.2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Festbetrage/2025/festbetrage-20250815.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 12.09.2025.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Mirikizumab (neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt). Vom 4. September 2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11863/2025-09-04_AM-RL-XII_Mirikizumab_D-1173_TrG.pdf, aufgerufen am 16.09.2025.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL) in der Fassung vom 19. Mai 2011 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 96 (S. 2247) vom 30. Juni 2011 in Kraft getreten am 1. Juli 2011 zuletzt geändert am 15. Mai 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 04.08.2025 B3) in Kraft getreten am 5. August 2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3865/HeilM-RL_2025-05-15_iK-2025-08-05.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.
22. GKV-Spitzenverband. Anlage 2. Vergütungsvereinbarung zum Vertrag nach § 125 Absatz 1 SGB V über die Versorgung mit Leistungen der Ergotherapie und deren Vergütung (Stand 01.08.2025); 2025. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/ambulante_leistungen/heilmittel/vertraege_125abs1/ergotherapie/20250725_Anlage_2_Vertrag_125_Ergotherapie_gueltig_ab_01.08.2025_bf.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.
23. Lilly Deutschland GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für das Dossier zur Nutzenbewertung von Donanemab; 2025.
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2025; 2025. Verfügbar unter:

<https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-3-ebm.pdf>, aufgerufen am 12.09.2025.

25. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht; 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>, aufgerufen am 27.08.2025.
26. Annette Rößler. Nur wenige Alzheimer-Patienten für Lecanemab geeignet; 2024. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/nur-wenige-alzheimer-patienten-fuer-lecanemab-geeignet-151388/>, aufgerufen am 12.09.2025.
27. gesundheitsinformation.de. Lecanemab (Leqembi) bei früher Alzheimer-Demenz; 2025. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/lecanemab-leqembi-bei-frueher-alzheimer-demenz.html>, aufgerufen am 12.09.2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dosierung und Art der Anwendung

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 Amyloid-bedingten Bildgebungsanomalien (ARIA - amyloid-related imaging abnormalities) geschult ist und Erfahrung in der Erkennung und Behandlung infusionsbedingter Reaktionen (IRR - infusion related reactions) hat.

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

ApoE-ε4-Testung

Die ApoE-ε4-Genotypisierung muss durch ein CE-gekennzeichnetes *In-vitro*-Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck erfolgen. Falls ein CE-gekennzeichnetes IVD nicht verfügbar ist, muss ein alternatives, validiertes Testverfahren verwendet werden.

Die Testung des ApoE-ε4-Status muss vor Beginn der Behandlung mit Donanemab durchgeführt werden, um das Risiko der Entwicklung von ARIA zu ermitteln. Vor der Testung sind die Patienten entsprechend den nationalen oder lokalen Richtlinien angemessen zu beraten und müssen dieser zugestimmt haben.

Dosierung

Der Nachweis von Beta-Amyloid, übereinstimmend mit der Alzheimer-Krankheit, muss mit einem validierten Test (z. B. Positronen-Emissions-Tomographie [PET]-Scan, Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit [CSF – *cerebrospinal fluid*] 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 1050 mg für die dritte Dosis, gefolgt von 1400 mg alle 4 Wochen. 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 abubrechen, wenn Patienten zu einer mittelschweren Alzheimer-Demenz fortschreiten.

Versäumte Dosis

Wenn eine Infusion versäumt wurde, ist die Verabreichung der versäumten Dosis so schnell wie möglich nachzuholen und die Behandlung im 4 Wochen-Rhythmus fortzusetzen.

Überwachung, Unterbrechung und Abbruch der Therapie bei Amyloid-bedingten Bildgebungsanomalien

Vor Beginn der Behandlung mit Donanemab muss ein aktuelles (maximal 6 Monate altes) MRT des Gehirns verfügbar sein, um einzuschätzen, ob bereits ARIA vorbestehen. Ein MRT ist vor der zweiten Infusion (im 1. Monat), vor der dritten Infusion (im 2. Monat), vor der vierten Infusion (im 3. Monat) und vor der siebten Infusion (im 6. Monat) durchzuführen. Bei Patienten mit ARIA-Risikofaktoren, wie ApoE-ε4-Heterozygotie und/oder Patienten mit früheren ARIA-Ereignissen während der Behandlung, sollte ein zusätzliches MRT nach einjähriger Behandlung (vor der zwölften Infusion) durchgeführt werden. Wenn ein Patient zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Symptome zeigt, die auf ARIA hindeuten, ist eine klinische Beurteilung einschließlich eines MRT durchzuführen.

Im Falle von asymptomatischen leichten ARIA ist das Unterbrechen der Therapie auf Grundlage der radiographischen Merkmale der ARIA, der Anzahl an ARIA-Episoden und des klinischen Zustandes zu erwägen.

Im Falle von asymptomatischen moderaten ARIA und symptomatischen leichten/moderaten ARIA ist die Therapie zu unterbrechen bis das MRT radiographisch eine Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zeigt und Symptome, falls vorhanden, verschwunden sind. 2 bis 4 Monate nach initialer Identifizierung sollte ein weiteres MRT durchgeführt werden, um die Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zu beurteilen. Die Wiederaufnahme der Therapie oder das dauerhafte Absetzen nach Auflösung von ARIA-E und Stabilisierung von ARIA-H sollte sich an der klinischen Beurteilung einschließlich einer erneuten Bewertung von Risikofaktoren orientieren. Eine unterstützende Behandlung, einschließlich Corticosteroide, könnte im Falle von ARIA-E in Betracht gezogen werden.

Im Falle von radiographisch oder symptomatisch schweren ARIA-E oder ARIA-H ist die Therapie mit Donanemab dauerhaft abubrechen.

Donanemab muss auch nach klinisch schweren ARIA-E, schweren ARIA-H oder intrazerebraler Hämorrhagie größer als 1 cm dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Patienten mit wiederkehrenden ARIA ist nach klinischem Ermessen zu entscheiden, ob die Therapie fortgesetzt werden soll. Die Behandlung mit Donanemab sollte nach wiederkehrenden symptomatischen oder radiographisch moderaten oder schweren ARIA-Ereignissen dauerhaft abgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung/Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Donanemab ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche ist ausschließlich zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Die verdünnte Lösung ist über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten zu verabreichen. Die Patienten sind nach der Infusion mindestens 30 Minuten zu beobachten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Kontrolliertes Zugangsprogramm (Controlled Access Programme, CAP)

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.

Schulungsmaterialien

Verschreibende Ärzte müssen mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, das für die Erkennung und Behandlung von ARIA erstellt wurde und Nutzen und Risiken der Donanemab-Therapie sind mit dem Patienten bzw. einer Begleitperson zu besprechen. MRT-Scans, Anzeichen oder Symptome von unerwünschten Reaktionen und der Zeitpunkt, wann Hilfe von medizinischem Fachpersonal in Anspruch genommen werden soll, sind mit dem Patienten zu besprechen. Dem Patienten wird der Patientenpass ausgehändigt und er wird angewiesen, den Pass jederzeit bei sich zu tragen.

Amyloid-Beta-Pathologie

Das Vorhandensein einer Amyloid-Beta-Pathologie muss vor Beginn der Behandlung durch einen geeigneten Test bestätigt werden.

Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien (ARIA)

Vor Beginn einer Donanemab-Therapie für die Alzheimer-Krankheit ist der Nutzen und das potenzielle Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen im Zusammenhang mit ARIA abzuwägen.

MRT-Kontrolle für ARIA

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

Wenn bei einem Patienten Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten, sollte eine klinische Beurteilung erfolgen, einschließlich einer zusätzlichen MRT-Untersuchung.

Empfehlungen für Therapieunterbrechungen und Therapieabbrüche bei Patienten mit ARIA

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.

ApoE-ε4-Trägerstatus und Risiko von ARIA

Die Testung auf den ApoE-ε4-Trägerstatus muss vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden, um das Risiko der Entwicklung von ARIA einzuschätzen. Vor der Testung haben verschreibende Ärzte mit den Patienten die Risiken von ARIA bezüglich der Genotypen zu besprechen.

Erhöhtes Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien

Vorsicht ist geboten, wenn eine Donanemab-Behandlung bei Patienten erwogen wird, bei denen ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien besteht.

Gleichzeitige antithrombotische Behandlung

Bei Erwägung der Verabreichung von Antithrombotika oder einem Thrombolytikum (z. B. Gewebeplasminogenaktivator) bei einem Patienten, der bereits mit Donanemab behandelt wird, ist Vorsicht geboten:

- Wenn während der Therapie mit Donanemab eine Antikoagulation begonnen werden muss (z. B. arterielle Thrombosen, akute Lungenembolien oder andere lebensbedrohliche Indikationen), ist die Behandlung mit Donanemab zu pausieren. Donanemab kann wieder eingesetzt werden, wenn eine Antikoagulation medizinisch nicht mehr indiziert ist. Die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure und anderen Thrombozytenaggregationshemmern ist zulässig.
- Obwohl in den klinischen Studien nur eine begrenzte Exposition mit Thrombolytika bestand, besteht ein plausibles Risiko einer schweren intrakraniellen Hämorrhagie infolge der gleichzeitigen Anwendung von Thrombolytika. Die Anwendung von Thrombolytika ist zu vermeiden, außer bei unmittelbar lebensbedrohlichen Indikationen

ohne alternative Therapie (z. B. Lungenembolie mit hämodynamischer Beeinträchtigung), wenn der Nutzen die Risiken überwiegen könnte. Nutzen und Risiko der Behandlung sind von dem behandelnden Facharzt zusammen mit dem Patienten individuell neu zu bewerten.

Klinikärzte, die einen ischämischen Schlaganfall behandeln, sollten bei einem Patienten, der mit Donanemab behandelt wird, vor der thrombolytischen Therapie prüfen, ob die Symptome auf ARIA zurückzuführen sein könnten. Ein MRT oder die Identifizierung eines Gefäßverschlusses können dabei helfen, festzustellen, ob die Ursache eher ein ischämischer Schlaganfall oder ARIA ist und gegebenenfalls eine Thrombolytika-Behandlung oder eine Thrombektomie angezeigt ist.

Eine Behandlung mit Donanemab darf bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, nicht begonnen werden.

Abschätzung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses anhand der Tau-Pathologie

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis kann von der Höhe der vorbestehenden Tau-Last abhängen. Bei Patienten mit geringer bis mittlerer Tau-Last wurde eine numerisch höhere Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten mit hoher Tau-Last beobachtet. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten ohne oder mit sehr geringer Tau-Last ist nicht untersucht. Die Ergebnisse von Tests zur Untersuchung der Tau-Pathologie sind, falls durchgeführt, in individuellen Nutzen-Risiko-Gesprächen zu berücksichtigen.

Infusionsbedingte Reaktionen

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Donanemab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Donanemab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humanes Immunglobulin G (IgG) in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergeht, welches kurze Zeit später niedrige Konzentrationen erreicht; folglich kann ein Risiko für gestillte Säuglinge während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Anschließend könnte die Anwendung von Donanemab während der Stillzeit nur in Betracht gezogen werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Donanemab hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen falls neurologische Defizite auftreten, zum Beispiel Sehstörungen, Bewusstseinsveränderungen und Krampfanfälle.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung kann bei Bedarf eine MRT-Überwachung und eine unterstützende Therapie eingeleitet werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Donanemab ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (SmPC, Annex IIB [1]).

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [2].

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Donanemab sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der SmPC [2], siehe Tabelle 3-36.

Tabelle 3-36: Zusammenfassung der Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
ARIA-E	Kennzeichnung in Abschnitt 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 der Fachinformation Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Indikationsbeschränkung auf ApoE ε4-Heterozygote und Nicht-Träger.

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung von ARIA-E, einschließlich symptomatischer Fälle, sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der SmPC beschrieben. ▪ Vor Beginn der Behandlung mit Donanemab sollte ein Test auf den ApoE ε4-Status durchgeführt werden, um das Risiko für die Entwicklung einer ARIA zu ermitteln. ▪ Die dauerhafte Unterbrechung der Behandlung mit Donanemab nach schwerer ARIA-E, wiederkehrenden symptomatischen oder radiologisch mittelschweren oder schweren ARIA-Ereignissen ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation enthalten. ▪ Kontraindikationen für die Anwendung bei Baseline-Bildgebungsbefunden, die auf ein erhöhtes Risiko für ARIA oder intrazerebrale Blutungen hindeuten, bei laufender Behandlung mit Antikoagulanzen, bei nicht ausreichend kontrollierten Blutungsstörungen und bei schlecht kontrollierter Hypertonie sind in Abschnitt 4.3 der SmPC beschrieben.
ARIA-H	<p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Indikationsbeschränkung auf ApoE ε4-Heterozygote und Nicht-Träger. ▪ Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung von ARIA-E, einschließlich symptomatischer Fälle, sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der SmPC beschrieben. ▪ Vor Beginn der Behandlung mit Donanemab sollte ein Test auf den ApoE-ε4-Status durchgeführt werden, um das Risiko für die Entwicklung einer ARIA zu ermitteln. ▪ Die dauerhafte Unterbrechung der Behandlung mit Donanemab nach schwerer ARIA-E, wiederkehrenden symptomatischen oder radiologisch mittelschweren oder schweren ARIA-Ereignissen ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation enthalten. ▪ Kontraindikationen für die Anwendung bei Baseline-Bildgebungsbefunden, die auf ein erhöhtes Risiko für ARIA oder intrazerebrale Blutungen hindeuten, bei laufender Behandlung mit Antikoagulanzen, bei nicht ausreichend kontrollierten Blutungsstörungen und bei schlecht kontrollierter Hypertonie sind in Abschnitt 4.3 der SmPC beschrieben. ▪ Warnhinweise zur gleichzeitigen Anwendung von Donanemab mit antithrombotischen Medikamenten, einschließlich Antikoagulanzen und Thrombolytika, sind in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Fachinformation enthalten.
Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich infusionsbedingte Reaktionen)	<p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.3, 4.4, 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontraindikation für die Anwendung bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Überempfindlichkeit gegenüber

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Donanemab ist in Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> Empfehlungen zum Management schwerwiegender infusionsbedingter Reaktionen sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.
Wichtige potenzielle Risiken	
Intrakranielle Hämorrhagien	<p>Kennzeichnung in Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 und 4.8 der Fachinformation.</p> <p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vor Beginn der Behandlung mit Donanemab sollte ein Test auf den ApoE-ε4-Status durchgeführt werden, um das Risiko für die Entwicklung einer ARIA zu ermitteln. Kontraindikationen für die Anwendung bei Baseline-Bildgebungsbefunden, die auf ein erhöhtes Risiko für ARIA oder intrazerebrale Blutungen hindeuten, bei laufender Behandlung mit Antikoagulanzen, bei nicht ausreichend kontrollierten Blutungsstörungen und bei schlecht kontrollierter Hypertonie sind in Abschnitt 4.3 der Fachinformation aufgeführt. Die dauerhafte Absetzung von Donanemab bei Feststellung einer intrazerebralen Blutung von mehr als 1 cm ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der SmPC aufgeführt. Warnhinweise zur gleichzeitigen Anwendung von Donanemab mit antithrombotischen Medikamenten, einschließlich Antikoagulanzen und Thrombolytika, sind in Abschnitt 4.4, 4.5 der Fachinformation enthalten.
Fehlende Information	
Keine	Nicht zutreffend.
SmPC: Summary of Product Characteristics.	

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Sicherheitsregister zur Charakterisierung von ARIA bei mit Donanemab behandelten Patienten

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt eine Beobachtungsregisterstudie durch, um Sicherheitsdaten zu Donanemab in der Routinepraxis zu liefern, wobei der Fokus auf der Charakterisierung der Inzidenz und des Schweregrads der symptomatischen ARIA (primäres Ziel) und der asymptomatischen ARIA (sekundäres Ziel) liegt. Patienten mit ARIA werden beobachtet, um Zeitpläne für Eingriffe und Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) sowie die längerfristigen kognitiven Ergebnisse und Auswirkungen auf das Fortschreiten der Erkrankung zu bewerten. Darüber hinaus wird die Inzidenz von Überempfindlichkeitsereignissen und intrakraniellen Hämorrhagien beschrieben. Intrakranielle

Hämorrhagien werden auch in der Subgruppe der Patienten untersucht, die gleichzeitig eine antithrombotische oder thrombolytische Therapie erhalten.

Sekundärdatenbankstudie zur Charakterisierung von mit Donanemab behandelten Patienten

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss eine Beobachtungskohortenstudie unter Verwendung von Sekundärdatenbanken durchführen, die darauf abzielt, Daten über Donanemab in der Routinepraxis bereitzustellen. Der Fokus dieser Studie liegt auf der Charakterisierung der Inzidenz von Überempfindlichkeitsereignissen und intrakraniellen Hämorrhagien, der Beschreibung der Anwendung von Donanemab und der Bewertung von Maßnahmen wie zum Beispiel der Durchführung von MRT-Untersuchungen, der behandelten Patientenpopulation und der Dosierungsmuster, um die Bewertung der Effektivität der Risikominimierungsmaßnahmen zu unterstützen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Donanemab muss in jedem Mitgliedstaat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmethoden und aller anderen Aspekte, mit der nationalen zuständigen Behörde abstimmen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss auch die Details des CAP abstimmen.

Das kontrollierte Zugangsprogramm zielt darauf ab, die sichere und wirksame Anwendung von Donanemab zu fördern, indem die korrekte Auswahl der Patienten auf der Grundlage der relevanten Indikation oder Diagnose, des genetischen Profils und der verfügbaren MRTs bestätigt wird. Alle Patienten werden vor Beginn der Behandlung mit Donanemab im CAP-Registrierungssystem eingetragen.

Die Schulungsmaterialien zielen darauf ab, Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten/Begleitpersonen über die Möglichkeit und die Risikofaktoren der Entwicklung von ARIA (-E/-H) aufzuklären, einschließlich Anzeichen, Symptome und Behandlung.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Kisunla vermarktet wird, vor und nach der Markteinführung alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Begleitpersonen, die voraussichtlich Kisunla verordnen bzw. erhalten, Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. diese erhalten:

- HCP-Schulungsmaterialien
- Patientenpass

Schulungsmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe (Health Care Professionals, HCP):

Das Schulungsmaterial für verschreibende Ärzte und Radiologen muss einen Leitfaden für HCPs und eine Verschreiber-Checkliste enthalten, inklusive der folgenden Kernelemente:

HCP-Leitfaden:

- Informationen über die Bedingungen des CAP von Donanemab. Die Behandlung mit Donanemab ist unter der Aufsicht eines interdisziplinären Teams durchzuführen, das in der Überwachung und Behandlung von ARIA geschult ist und Erfahrung in der Erkennung und Behandlung infusionsbedingter Reaktionen hat, um eine angemessene Behandlung der Donanemab-Patienten zu gewährleisten.
- Donanemab kann ARIA (-E oder -H) verursachen und die Patienten sind anzuweisen, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten.
- Zu den Symptomen von ARIA können Kopfschmerzen, Erbrechen, Gang-/Standunsicherheit, Schwindelgefühl, Tremor, Verwirrtheit, Sehstörungen, Sprachstörungen, Verschlechterung der kognitiven Funktion, Bewusstseinsveränderungen und Krampfanfälle gehören. Symptome von ARIA können Schlaganfällen oder Symptomen eines Schlaganfalls ähnlich sein.
- ARIA-E und -H können basierend auf MRT-Bildgebung als leicht, moderat oder schwer und basierend auf den klinischen Symptomen als symptomatisch oder asymptomatisch klassifiziert werden. Die meisten schweren ARIA-Reaktionen traten innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Eine unterstützende Behandlung, einschließlich Corticosteroide, kann im Falle von ARIA-E in Betracht gezogen werden.
- Zu den Risikofaktoren für ARIA-E oder ARIA-H gehören vor der Behandlung aufgetretene zerebrale Microhämorrhagien, superfizielle Siderose und der ApoE-ε4-Trägerstatus (Homozygote > Heterozygote) im Vergleich zu Nichtträgern. Donanemab ist bei Patienten indiziert, die ApoE-ε4-Heterozygote oder -Nichtträger sind.
- Das Testen auf den ApoE-ε4-Trägerstatus ist vor Beginn der Behandlung mit Donanemab obligatorisch, um das Risiko der Entwicklung von ARIA einzuschätzen.
- Die Behandlung von Donanemab ist gemäß den in Abschnitten 4.1 und 4.3 der Fachinformation beschriebenen Indikationen bzw. Kontraindikationen zu beginnen oder fortzusetzen.
- Empfehlungen zu Therapieunterbrechung und -abbruch von Donanemab bei Patienten mit ARIA-E und ARIA-H sind wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben zu befolgen.
- Ereignisse von ARIA-H und intrazerebrale Hämorrhagien größer als 1 cm wurden bei Patienten berichtet, die mit Donanemab behandelt wurden. Vorsicht ist geboten, wenn die Verabreichung von Antithrombotika oder einem Thrombolytikum bei einem Patienten unter Donanemab in Betracht gezogen wird, da dies das Risiko von Hämorrhagien im Gehirn erhöhen kann, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben.

- Eine Behandlung mit Donanemab sollte bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, nicht begonnen werden.
- ARIA sind als Differentialdiagnose bei Patienten in Betracht zu ziehen, die schlaganfallähnliche Symptome zeigen.
- ARIA können fokale neurologische Defizite verursachen, ähnlich denen, die bei einem ischämischen Schlaganfall beobachtet werden. Klinikärzte, die einen ischämischen Schlaganfall behandeln, müssen bei einem Patienten, der mit Donanemab behandelt wird, vor der thrombolytischen Therapie prüfen, ob die Symptome auf ARIA zurückzuführen sein könnten. Ein MRT oder die Identifizierung eines Gefäßverschlusses können dabei helfen, festzustellen, ob die Ursache eher ein ischämischer Schlaganfall oder ARIA ist und gegebenenfalls eine Thrombolytika-Behandlung oder eine Thrombektomie angezeigt ist.
- Der Zweck und die Verwendung des Patientenpasses, einschließlich der Wichtigkeit, den Pass zu jeder Zeit mit sich zu tragen und sie den Angehörigen der Gesundheitsberufe in Notfallsituationen zur Verfügung zu stellen.

Verschreiber-Checkliste:

Vor Beginn der Behandlung:

- Der Beginn der Donanemab-Behandlung muss bei allen Patienten über das „EU CAP-Registrierungssystem“ erfasst werden, das Teil eines kontrollierten Zugangsprogramms ist.
- Die Testung auf den ApoE-ε4-Trägerstatus ist obligatorisch, um das Risiko der Entwicklung von ARIA einzuschätzen. Die Anwendung von Donanemab bei Patienten, die homozygote ApoE-ε4-Träger sind, ist nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).
- Patienten, die mit Donanemab behandelt werden, müssen den Patientenpass ausgehändigt bekommen und sind über die Risiken des Arzneimittels zu informieren.
- Das Vorliegen einer Aβ-Pathologie und die klinische Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit oder einer leichten Alzheimer-Demenz müssen vor Beginn der Donanemab-Behandlung bestätigt werden.
- Ein MRT ist zu Beginn (innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung) durchzuführen, um Risikofaktoren für ARIA, einschließlich des Vorhandenseins von zerebralen Microhämorrhagien und superfizieller Siderose, zu identifizieren. Die Anwendung von Donanemab bei Patienten mit > 4 Microhämorrhagien oder superfizieller Siderose ist kontraindiziert.
- Die Behandlung mit Donanemab darf bei Vorliegen der in Abschnitt 4.3 der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen nicht begonnen werden.

Überwachung während der Behandlung:

- Die Behandlung ist so lange fortzusetzen bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6 oder 12 Monaten, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Entfernung der Amyloid-Plaques ist durch einen validierten Test zu bestätigen. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird.
- MRT-Untersuchungen sind vor der zweiten Infusion, vor der dritten Infusion, vor der vierten Infusion und vor der siebten Infusion durchzuführen. Bei Patienten mit ARIA-Risikofaktoren, wie ApoE-ε4-Heterozygotie und Patienten mit früheren ARIA-Ereignissen während der Behandlung, sollte ein zusätzliches MRT nach einjähriger Behandlung (vor der zwölften Infusion) durchgeführt werden.
- Falls ARIA auftreten, befolgen Sie bitte die Empfehlungen für Therapieunterbrechungen, die in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben sind. Ein zusätzliches MRT ist angezeigt, wenn ARIA-Symptome auftreten. 2 bis 4 Monate nach initialer Identifizierung ist ein weiteres MRT durchzuführen, um die Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zu beurteilen.
- Unterstützende Behandlungen, einschließlich Corticosteroide, können im Fall von ARIA-E in Betracht gezogen werden.
- Die Wiederaufnahme der Therapie oder das dauerhafte Absetzen nach Auflösung von ARIA-E und Stabilisierung von ARIA-H muss sich an der klinischen Beurteilung einschließlich einer erneuten Bewertung von Risikofaktoren orientieren.
- 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.

Patientenpass

Wichtige Informationen für Patienten/Begleitpersonen:

- Der Patientenpass muss immer von dem Patienten/der Begleitperson mitgeführt werden und ist weiteren Behandlern vorzuzeigen, insbesondere in Notfallsituationen.
- Die Behandlung mit Donanemab kann zu Amyloid-bedingten Bildgebungsanomalien (ARIA) führen.
- Zu den Symptomen von ARIA können Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Schwindelgefühl, Sehstörungen, Übelkeit, Aphasie, Schwäche oder Krampfanfälle gehören.
- Patienten sollen einen Arzt aufsuchen oder medizinischen Rat einholen, wenn Symptome von ARIA auftreten.

- Notfallkontaktdaten von Familienmitgliedern oder Begleitpersonen.
- Kontaktdaten des verschreibenden Arztes.

Wichtige Informationen für Behandler:

- ARIA (nachgewiesen mittels MRT) können fokale neurologische Defizite verursachen, ähnlich denen, die bei einem ischämischen Schlaganfall beobachtet werden. ARIA treten häufiger in den ersten 6 Monaten der Behandlung mit Donanemab auf. Daher müssen Klinikärzte, die ischämische Schlaganfälle behandeln, diese Symptome als mögliche Folge von ARIA in Betracht ziehen, bevor sie eine thrombolytische Therapie bei einem Donanemab-Patienten beginnen (für weitere Details siehe Kisunla-Fachinformation Abschnitt 4.4 ARIA und gleichzeitige antithrombotische Behandlung).

Kontrolliertes Zugangsprogramm (Controlled Access Programme, CAP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmt mit jeder national zuständigen Behörde die Einzelheiten eines kontrollierten Zugangsprogramms ab und muss dieses Programm auf nationaler Ebene umsetzen, um sicherzustellen, dass ein CAP die sichere und wirksame Anwendung von Donanemab fördert.

Das kontrollierte Zugangsprogramm umfasst die folgenden Kernelemente, die in jedem System in allen Mitgliedstaaten enthalten sein werden:

- (1) der Zugang zu Donanemab ist auf vorab ausgewählte Zentren beschränkt und
- (2) Einführung eines Registrierungssystems zur Unterstützung von HCPs in Bezug auf
 - i. die Beurteilung der Eignung von Patienten,
 - ii. das Bereitstellen eines schnellen Zugangs zu den Schulungsmaterialien und
 - iii. eine Bestätigung der Beachtung der Materialien.

Das CAP ermöglicht die Vorauswahl von Zentren, die folgende erforderliche Kriterien erfüllen:

- Verschreiber müssen in der Lage sein die Eignung für Donanemab zu beurteilen
- Zugang zu validierten Methoden zur Beurteilung der Amyloid-Pathologie des Gehirns
- Zugang zu intravenösen Infusionen
- Zugang zum MRT (planmäßig und außerplanmäßig) um die Entstehung von ARIA zu überwachen
- Zugang zur ApoE-ε4-Testung.

Daran schließt sich die Verteilung des Arzneimittels an die Apotheken von diesen ausgewählten Zentren mit zugehörigen Verschreibern an, die HCP Schulungsmaterialien für die Donanemab-Behandlung erhalten haben. Die in diesen Zentren verschreibenden Ärzte nutzen das Registrierungssystem bevor ein Patient Donanemab erhält, um

- zu bestätigen, dass sie den HCP-Leitfaden erhalten und zur Kenntnis genommen haben,
- zu bestätigen, dass der (anonymisierte) Patient die erforderlichen Kriterien der Zulassung erfüllt,
- um zu bestätigen, dass der Patient über die Risiken von Donanemab aufgeklärt wurde und den Patientenpass erhalten hat.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es existieren keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten (siehe Abschnitt 3.4.4).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen wurden der European Public Assessment Report (EPAR) Produktinformation [1] und dem RMP [2] entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: September 2025); 2025.
2. Eli Lilly Nederland B.V. EU Risk Management Plan for Donanemab (LY3002813): Version 0.9; 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-37 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-37 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Nachweis von Aβ	<p>Der Nachweis von Beta-Amyloid, übereinstimmend mit der Alzheimer-Krankheit, muss mit einem validierten Test (z. B. Positronen-Emissions-Tomographie [PET]-Scan, Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit [CSF - cerebrospinal fluid] oder einem anderen angemessenen Test) erbracht werden.</p> <p>[...]</p> <p>Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6 oder 12 Monate, siehe Abschnitt 5.1). Die Entfernung der Amyloid-Plaques sollte durch einen validierten Test bestätigt werden. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden,</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird. (Fachinformation, Seite 1, Abschnitt 4.2 „Dosierung“)	
2	Testung des ApoE-ε4-Status	Die ApoE-ε4-Genotypisierung muss durch ein CE-gekennzeichnetes <i>In-vitro</i> -Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck erfolgen. Falls ein CE-gekennzeichnetes IVD nicht verfügbar ist, muss ein alternatives, validiertes Testverfahren verwendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Testung des ApoE-ε4-Status muss vor Beginn der Behandlung mit Donanemab durchgeführt werden, um das Risiko der Entwicklung von ARIA zu ermitteln (siehe Abschnitte 4.1 und 4.4). Vor der Testung sind die Patienten entsprechend den nationalen oder lokalen Richtlinien angemessen zu beraten und müssen dieser zugestimmt haben. (Fachinformation, Seite 1, Abschnitt 4.2 „ApoE-ε4-Testung“)	ja
3	MRT-Monitoring ARIA	Vor Beginn der Behandlung mit Donanemab muss ein aktuelles (maximal 6 Monate altes) MRT des Gehirns verfügbar sein, um einzuschätzen, ob bereits ARIA vorbestehen. Ein MRT ist vor der zweiten Infusion (im 1. Monat), vor der dritten Infusion (im 2. Monat), vor der vierten Infusion (im 3. Monat) und vor der siebten Infusion (im 6. Monat) durchzuführen. Bei Patienten mit ARIA-Risikofaktoren, wie ApoE-ε4-Heterozygotie und/oder Patienten mit früheren ARIA-Ereignissen während der Behandlung, sollte ein zusätzliches MRT nach einjähriger Behandlung (vor der zwölften Infusion) durchgeführt werden. Wenn ein Patient zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Symptome zeigt, die auf ARIA hindeuten, ist eine klinische	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Beurteilung einschließlich eines MRT durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>[...]</p> <p>Im Falle von asymptomatischen moderaten ARIA und symptomatischen leichten/moderaten ARIA ist die Therapie zu unterbrechen bis das MRT radiographisch eine Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zeigt und Symptome, falls vorhanden, verschwunden sind. 2 bis 4 Monate nach initialer Identifizierung sollte ein weiteres MRT durchgeführt werden, um die Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zu beurteilen.</p> <p>(Fachinformation, Seite 1, Abschnitt 4.2 „Überwachung, Unterbrechung und Abbruch der Therapie bei Amyloid-bedingten Bildgebungsanomalien“)</p>	
Abkürzungen: Siehe Abkürzungsverzeichnis			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation: September 2025 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-35, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-35 bei.

Alle in Tabelle 3-35 genannten Leistungen sind derzeit nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet. Etwaige Gebührenordnungspositionen, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden, sind weiter unten bei der jeweiligen Leistung benannt.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM-Version Q3/2025 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Laut Fachinformation ist Donanemab angezeigt bei erwachsenen 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-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde [1].

Aus der Fachinformation [1] ergeben sich die in Tabelle 3-35 genannten und untenstehend beschriebenen Leistungen.

1 Testung auf Amyloid-beta

Für den Nachweis von Aβ müssen validierte Tests eingesetzt werden. Zu diesen zählen aktuell der immunanalytische Nachweis im Liquor nach Lumbalpunktion und der Nachweis mittels PET.

Die Behandlung mit Donanemab sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind. 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.

Nachweis mittels Liquoranalyse nach Lumbalpunktion

In Folge der Amyloid-Ablagerung in Plaques sinkt die Konzentration von Amyloid-beta im Liquor. Die Konzentration von Aβ₄₂ korreliert mit der Ablagerung von Amyloid-Plaques [3]. Eine Bestimmung der Konzentration von Aβ₄₂ kann daher mit einer Sensitivität von 76% und Spezifität von 77% diagnostisch zum Nachweis der Alzheimer-Pathologie eingesetzt werden [4]. Die Konzentration von Aβ₄₀ wiederum korreliert mit der Gesamtkonzentration von Amyloid-beta im Liquor. Da letzte auch bei Gesunden schwanken kann, ist die Bestimmung

des $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Verhältnisses zuverlässiger zur Diagnose der Alzheimer-Krankheit im Liquor als die alleinige Bestimmung von $A\beta_{42}$ [3]. Die Sensitivität der diagnostischen Bestimmung liegt entsprechend höher bei 87%, die Spezifität bei 88%. Die S3-Leitlinie empfiehlt daher bevorzugt die Bestimmung des $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Verhältnisses im Liquor zur Feststellung einer Amyloid-Pathologie gegenüber der Messung von $A\beta_{42}$ allein [4].

Die Liquor Entnahme erfolgt über folgende Prozess- und Arbeitsschritte. Vor der Liquor Entnahme erfolgt eine umfassende Aufklärung des Patienten sowie die Einholung der schriftlichen Einwilligung. Ein erhöhter Hirndruck muss ausgeschlossen werden und der Gerinnungsstatus geprüft werden (INR < 1,5; Thrombozyten > 50.000/ μ L) [5]. Die Lumbalpunktion erfolgt in sitzender oder Seitenlage mit maximaler Flexion der Wirbelsäule, typischerweise zwischen L3/L4 oder L4/L5 unter sterilen Bedingungen mit einer atraumatischen Punktionsnadel (z. B. Sprotte®). Zur Vermeidung von Proteinadsorption werden 10–15 mL Liquor in Polypropylen-Röhrchen entnommen. Die Proben werden zentrifugiert und bei –80 °C gelagert [6].

Für die Durchführung der Lumbalpunktion sind atraumatische Punktionsnadeln, sterile Einmalmaterialien (Desinfektionsmittel, Handschuhe, Tupfer) sowie geeignete Probenröhrchen erforderlich. Für die Probenverarbeitung sind eine Zentrifuge und Tiefkühlagerung bei –80 °C notwendig. Der laboranalytische Nachweis erfolgt mittels Immunassays. Es gibt verschiedene kommerziell erhältliche Tests zur Bestimmung von $A\beta_{42}$ und $A\beta_{40}$ sowie zur Bestimmung des $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Verhältnisses [7] (Elecsys®, Lumipulse®, ELISA) oder alternative Verfahren [8].

Die Dauer der Lumbalpunktion zur Liquorentnahme beträgt in der Regel etwa 15 bis 20 Minuten, abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und den anatomischen Gegebenheiten des Patienten [5]. Nach der Punktion wird eine Überwachungsphase von etwa 30 bis 60 Minuten empfohlen, um mögliche postpunktionelle Beschwerden wie Kopfschmerzen zu beobachten [5].

Die zur Liquordiagnostik erforderliche Lumbalpunktion ist im aktuell gültigen EBM über die Gebührenordnungsposition (GOP) 02342 abgebildet [2]. Eine spezifische GOP zur immunanalytischen Bestimmung von $A\beta_{42}$ und $A\beta_{40}$ bzw. des $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Verhältnisses ist im EBM-Katalog derzeit nicht enthalten. Eine Abrechnung über GOP 32416 erfordert eine Einzelfallbegründung und deckt nicht die Bestimmung mehrerer Parameter ab. Die Leistung ist daher im EBM-Katalog noch nicht ausreichend abgebildet [2].

Nachweis mittels $A\beta$ -PET

Amyloid-Plaques im ZNS können mittels PET nachgewiesen werden. Die diagnostische Genauigkeit der $A\beta$ -PET gilt gemäß der in der S3-Leitlinie hierfür angebrachten Evidenz als hoch [4]. Die S3-Leitlinie empfiehlt dementsprechend eine Amyloid-PET-Untersuchung zur Differenzialdiagnostik, wenn die Ursache einer Demenz oder leichten kognitiven Störung nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung sowie nach Testung auf Liquor-Biomarker unklar ist, reversible Ursachen ausgeschlossen sind und ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist [4].

Für die A β -PET stehen verschiedene Tracer zur Verfügung. Zum einen kann [^{11}C]PiB (Pittsburgh Compound B) verwendet werden, das jedoch eine geringe Halbwertszeit hat und nicht in allen Zentren eingesetzt werden kann. Prinzipiell ist [^{11}C]PiB auf Basis der § 13 AMG/AMRadV (Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel) in der klinischen Routine in Deutschland aber einsetzbar [9]. Zum anderen können Fluor-gekoppelte Tracer zum Einsatz kommen, wie [^{18}F]Florbetaben, [^{18}F]Flutemetamol und [^{18}F]Florbetapir. Diese haben eine längere Halbwertszeit als [^{11}C]PiB. Diese Radiopharmaka sind zugelassen zur Anwendung in der A β -PET, sie sind kommerziell erhältlich und werden gebrauchsfertig geliefert [9].

Eingesetzt werden können moderne PET/CT-Systeme, dedizierte Vollring-PET-Systeme und kombinierte PET/MRT-Systeme, sofern diese in puncto Bildqualität und Quantifizierung ähnliche Ergebnisse liefern wie die zuvor genannten Systeme [9]. Für die klinische Diagnostik ist in der Regel die statische Bildakquisition ausreichend. Die Aufnahme kann je nach eingesetztem Tracer 30 bis 90 Minuten nach der Applikation beginnen. Die typische Aufnahmedauer liegt bei 10 bis 20 Minuten [9].

Erstattbare Leistungen im Zusammenhang mit der Durchführung einer Amyloid-PET sind derzeit im EBM (GOP 61070, 61072, 61072, 61074) ausschließlich im Rahmen der diesbezüglichen Erprobungs-Richtlinie verfügbar [10]. Eine Vergütung im regulären Versorgungsalltag ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht vorgesehen.

2 ApoE-Genotypisierung

Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation zu Donanemab ist die Behandlung auf Patientinnen und Patienten beschränkt, die entweder heterozygote Träger des Apolipoprotein E- ϵ 4 (ApoE- ϵ 4)-Gens oder Nichtträger dieses Gens sind. Vor Beginn der Therapie muss der ApoE- ϵ 4-Genotyp bestimmt werden, um das individuelle Risiko für das Auftreten von ARIA zu bewerten [1].

Die ApoE-Genotypisierung ist ein molekulargenetisches Verfahren, welche erst nach einer genetischen Beratung und schriftlichen Einwilligung des Patienten erfolgen kann [11]. Die Probenentnahme erfolgt durch venöse Blutabnahme in EDTA-Röhrchen. Die Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Isolierung wird meist mit Silica-Membran-basierten Kits wie dem QIAamp DNA Blood Kit durchgeführt, was eine hohe Reinheit und Ausbeute gewährleistet [11]. Die Bestimmung der ApoE-Allele erfolgt durch Nachweis der SNPs rs429358 und rs7412, die die Aminosäuren an den Positionen 112 und 158 des Proteins kodieren. Daraus ergeben sich die Genotypen ϵ 2/ ϵ 2, ϵ 2/ ϵ 3, ϵ 2/ ϵ 4, ϵ 3/ ϵ 3, ϵ 3/ ϵ 4 und ϵ 4/ ϵ 4. Zur Durchführung stehen verschiedene molekulare Testverfahren zur Verfügung. Zum Beispiel die klassische PCR mit Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus (RFLP) oder die Real-Time PCR mit Fluoreszenzresonanzenergietransfer (FRET) [11]. Eine weitere Methode ist die melting curve-basierte allele-spezifische PCR, die eine schnelle und robuste Genotypisierung erlaubt und auch mit DNA aus Guthrie-Karten oder Vollblut funktioniert. Für die Durchführung sind verschiedene apparative Anforderungen notwendig: Thermocycler für die PCR-Amplifikation (z. B. LightCycler®, ABI 7500), Fluoreszenzdetektionssysteme für FRET

oder melting curve-Analysen, DNA-Extraktionssysteme (manuell oder automatisiert) sowie Software zur Genotypauswertung (z. B. LightTyper Genotyping Software) [11].

Keine der genannten Methoden für die ApoE-Typisierung ist zurzeit im EBM-Katalog [2] abgebildet.

3 MRT-Monitoring ARIA

Gemäß Fachinformation zu Donanemab ist ein regelmäßiges MRT-Monitoring zur Erkennung amyloidbedingter Bildgebungsanomalien (ARIA) zwingend erforderlich. Vor Therapiebeginn muss ein aktuelles MRT des Gehirns (nicht älter als 6 Monate) vorliegen, um bestehende ARIA auszuschließen [1]. Zusätzlich sind MRT-Kontrollen vor der 2., 3., 4. und 7. Infusion notwendig. Bei Patienten mit ARIA-Risikofaktoren, wie ApoE-ε4-Heterozygotie und/oder Patienten mit früheren ARIA-Ereignissen während der Behandlung, sollte ein zusätzliches MRT nach einjähriger Behandlung (vor der zwölften Infusion) durchgeführt werden. Wenn ein Patient zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung Symptome zeigt, die auf ARIA hindeuten, ist eine klinische Beurteilung einschließlich eines MRT durchzuführen

Im Falle von asymptomatischen moderaten ARIA und symptomatischen leichten/moderaten ARIA ist die Therapie zu unterbrechen bis das MRT radiographisch eine Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zeigt und Symptome, falls vorhanden, verschwunden sind. 2 bis 4 Monate nach initialer Identifizierung sollte ein weiteres MRT durchgeführt werden, um die Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zu beurteilen. [1].

Diese Vorgaben bedeuten, dass während der Therapie mehrere MRTs pro Quartal notwendig sind, um das patientenindividuelle Risiko für ARIA im Rahmen der frühen Behandlungsphase zu minimieren. Hierbei handelt es sich um eine zwingend erforderliche Leistung, die derzeit noch nicht ausreichend durch den EBM-Katalog [2] abgedeckt ist.

Zwar kann ein entsprechendes MRT-Monitoring über die GOP 34410 abgerechnet werden. Allerdings kann in dieser Häufigkeit das MRT-Monitoring auf ARIA vor dem Hintergrund der morbiditätsbedingten Gesamtvergütung über die GOP 34410 nicht kostendeckend umgesetzt werden. Das für die Anwendung von Donanemab nötige MRT-Monitoring auf ARIA geht daher über die im EBM abgebildete Leistung hinaus. Für die qualitätsgesicherte Anwendung von Donanemab ist somit eine GOP erforderlich, die extrabudgetär ansetzbar ist bzw. bei mehrmaligem Ansetzen im Quartal die Kostendeckung dieser zwingend erforderlichen Untersuchung gewährleistet.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: September 2025); 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-3-ebm.pdf>, aufgerufen am 12.09.2025.
3. Bleß HH, Stein DB. Weißbuch Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit. München; 2021.
4. DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.). S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.2, 17.07.2025; 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-0131_S3_Demenzen_2025-07.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.
5. Tumani H., Petereit H.-F. et al. Lumbalpunktion und Liquordiagnostik – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Version: Vollständig überarbeitet: 25. Juli 2019 Gültig bis: 24. Juli 2024; 2019. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-1411_S1_Lumbalpunktion_und_Liquordiagnostik_2020-01-abgelaufen.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.
6. Vogelgsang J, Wiltfang J. Neue Biomarker für die Alzheimer-Krankheit in Liquor und Blut. Nervenarzt 2019; 90(9):907–13. doi: 10.1007/s00115-019-0772-9.
7. IQVIA. Clinical evidence of diagnostic tools for identifying patients with symptomatic Alzheimer's disease: Systematic literature review (SLR): Report; Date submitted: 18th January 2024, Document version: v8.0, IQVIA SFDC: 2903933; 2024.
8. Shaw LM, Arias J, Blennow K, Galasko D, Molinuevo JL, Salloway S et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia 2018; 14(11):1505–21. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.220.
9. Barthel H, Meyer PT, Drzezga A, Bartenstein Pea. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). Beta-Amyloid-PET-Bildgebung des Gehirns: Stand: 10/2015 [Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V., Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN)]; 2015. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/031-0521_S1_Beta_Amyloid-PET-Bildgebung_Gehirn_2019-01-abgelaufen.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.

10. GKV-Spitzenverband (GKV-SV). Beschluss des ergänzten Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 5a SGB V in seiner 58. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung) zur Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM): mit Wirkung zum 1. Oktober 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/amb_stat_vers/asv/beschluesse_erg__ba/58_sitzung_ergba/ergBA_58_Erprobungsverfahren_Amyloid-PET.pdf, aufgerufen am 12.09.2025.
11. Rihn BH, Berrahmoune S, Jouma M, Chamaa S, Marcocci L, Le Faou A. APOE genotyping: comparison of three methods. Clin Exp Med 2009; 9(1):61–5. doi: 10.1007/s10238-008-0012-2.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-38: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	AACC	NCT01837641 [1, 2]	Abgeschlossen	n.z.	ja	k.A.	166	0
2	AACD	NCT02624778 [3, 4]	Abgeschlossen	n.z.	ja	k.A.	61	0
3	AACG	NCT03367403 [5, 6]	Abgeschlossen	n.z.	ja	k.A.	272	0
4	AACI	NCT04437511 [7, 8]	Abgeschlossen	n.z.	ja	k.A.	1.736	0
5	AACN	NCT05108922 [9, 10]	Abgeschlossen	n.z.	ja	k.A.	148	0
6	AACQ	NCT05738486 [11, 12]	Abgeschlossen	n.z.	ja	k.A.	843	0
7	AACO	NCT05508789 [13, 14]	Rekrutierend	k.A.	nein	k.A.	1.500 geplant	0
Gesamt							ca. 4.726	0
In Prozent (%)								0
k.A.: keine Angabe; n.z.: nicht zutreffend. ^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer). Die Tabelle enthält alle Studien, welche als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden AWG übermittelt wurden. „Abgeschlossen“ bezieht sich auf die Rekrutierung der jeweiligen Studie.								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Clinicaltrials.gov. A Study of LY3002813 in Participants With Alzheimer's Disease: NCT01837641. Study Results; 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01837641?tab=results>, aufgerufen am 18.09.2025.
2. Clinicaltrials.gov. A Study of LY3002813 in Participants With Alzheimer's Disease: NCT01837641. Study Details; 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01837641>, aufgerufen am 18.09.2025.
3. Clinicaltrials.gov. A Study of LY3002813 in Participants With Memory Damage Due to Alzheimer's Disease (AD) or AD: NCT02624778. Study Results; 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02624778?tab=results>, aufgerufen am 18.09.2025.
4. Clinicaltrials.gov. A Study of LY3002813 in Participants With Memory Damage Due to Alzheimer's Disease (AD) or AD: NCT02624778. Study Details; 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02624778>, aufgerufen am 18.09.2025.
5. Clinicaltrials.gov. A Study of LY3002813 in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ): Study Details. NCT03367403; 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03367403>, aufgerufen am 18.09.2025.
6. Clinicaltrials.gov. A Study of LY3002813 in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ): Study Results. NCT03367403; 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03367403?tab=results>, aufgerufen am 18.09.2025.
7. Clinicaltrials.gov. A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2): Results Posted. NCT04437511; 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437511?tab=results>, aufgerufen am 01.09.2025.
8. Clinicaltrials.gov. A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2): Study Details. NCT04437511; 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04437511>, aufgerufen am 01.09.2025.
9. Clinicaltrials.gov. A Study of Donanemab (LY3002813) Compared With Aducanumab in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 4): Study Results. NCT05108922; 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05108922?tab=results>, aufgerufen am 18.09.2025.

10. Clinicaltrials.gov. A Study of Donanemab (LY3002813) Compared With Aducanumab in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 4): Study Details. NCT05108922; 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05108922>, aufgerufen am 18.09.2025.
11. Clinicaltrials.gov. A Study of Different Donanemab (LY3002813) Dosing Regimens in Adults With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 6): NCT05738486. Study Details; 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05738486>, aufgerufen am 18.09.2025.
12. Clinicaltrials.gov. A Study of Different Donanemab (LY3002813) Dosing Regimens in Adults With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 6): NCT05738486. Study Results; 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05738486?tab=results>, aufgerufen am 18.09.2025.
13. Clinicaltrials.gov. A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 5): Study Results. NCT05508789; 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05508789?tab=results>, aufgerufen am 18.09.2025.
14. Clinicaltrials.gov. A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 5): Study Details. NCT05508789; 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05508789>, aufgerufen am 18.09.2025.