

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Donanemab
frühe Alzheimer-Krankheit**

Berlin, den 23. Februar 2026

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2176,
frühe Alzheimer-Krankheit

Auftrag: A25-134, Version 1.0, Stand: 28.01.2026

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9291/2026-02-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Donanemab_D-1254.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2025-11-01-D-1254

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1278/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung.....	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Studiendesign.....	6
Einschlusskriterien.....	6
Dosierung.....	7
Begleittherapie	7
Definition der Teilpopulationen für die Nutzenbewertung.....	8
Patientencharakteristika.....	8
Eignung der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 zur Nutzenbewertung	9
Endpunkte Studie TRAILBLAZER-ALZ 2	10
Wirksamkeit	10
Unerwünschte Ereignisse (UE).....	12
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
Fazit	14
Literaturverzeichnis	14

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die Alzheimer-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung, die zu einer Hirnatrophie insbesondere im parietotemporalen und frontalen Kortex führt. Histopathologisch finden sich extrazelluläre Ablagerungen von β -Amyloid-Proteinen sowie intrazelluläre Konglomerate aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein. Charakteristisch für die symptomatischen Stadien der Krankheit ist eine progrediente demenzielle Symptomatik, bei der sich mindestens zwei kognitive Funktionsbereiche zunehmend verschlechtern. Hierdurch verlieren Patientinnen und Patienten zunehmend die Fähigkeit, grundlegende Aufgaben des täglichen Lebens zu bewältigen. Bei der leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) kommt es zu ersten objektiv messbaren kognitiven Leistungseinbußen, jedoch können Alltagsaktivitäten noch unabhängig durchgeführt werden.

Arzneimittel

Donanemab ist seit dem 24.09.2025 zugelassen für Erwachsene mit klinisch diagnostizierter MCI und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ϵ 4(ApoE ϵ 4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ϵ 4-Träger sind.

Donanemab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1(IgG1)-Antikörper mit einer hohen Affinität für die modifizierte, N-terminal verkürzte Form des Beta-Amyloids (N3pE-A β). Donanemab bindet an N3pE-A β und unterstützt die Plaques-Entfernung durch Mikroglia-vermittelte Phagozytose. Hierdurch soll die Neurodegeneration und die Progredienz kognitiver und funktioneller Defizite verlangsamt werden.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Donanemab wird bewertet bei Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.6]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Donanemab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die ApoE-ε4-Nichtträger oder heterozygote ApoE-ε4-Träger sind:		
1	mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit	beobachtendes Abwarten ^b
2	mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit	Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin ^{b, c}
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Nicht-medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs (Ergotherapie, z. B. Hirnleistungstraining) sollten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. c. Die AChEI (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden. Für die Nutzenbewertung ist eine zulassungskonforme Anwendung der eingesetzten Wirkstoffe im Rahmen einer Studie zu beachten. AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; ApoE ε4: Apolipoprotein E ε4; MCI: leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment)		

Für den deutschen Versorgungskontext maßgeblich ist die S3-Leitlinie „Demenzen“ (1). Bei Patienten mit MCI wird keine pharmakologische Therapie empfohlen, sondern kognitives Training sowie Modifikationen des Lebensstils und der Risikofaktoren. Von Acetylcholinesterase-Hemmern (AChEI) bei MCI rät die Leitlinie ab, da eine Metaanalyse unter Einschluss von neun konsistenten Studien keine Verbesserung der Kognition fand (1). Die in Deutschland verfügbaren AChEI Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin sind auch nicht zur Behandlung einer MCI zugelassen. Nach Einschätzung der AkdÄ wird ein Teil der Patienten, die mit einer MCI in einer Gedächtnisambulanz vorstellig werden, dennoch einer frühen Off-label-Medikation mit AChEI zugeführt.

Bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (AD) empfiehlt die Leitlinie neben den oben genannten sowie psychosozialen Maßnahmen den Einsatz der AChEI Donepezil, Rivastigmin und Galantamin. Da bei leichter Demenz keine Wirksamkeit von Memantin nachgewiesen ist, wird bei dieser Patientengruppe vom Einsatz von Memantin abgeraten. Memantin hat auch keine Zulassung zur Behandlung einer leichten Demenz.

Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt für die Bewertung des Zusatznutzens entsprechend der in Tabelle 1 dargestellten Fragestellungen die auch für die Zulassung maßgebliche Phase-III-Studie **TRAILBLAZER-ALZ 2** (im Dossier des pU **AACI** genannt) vor.

Studiendesign

Die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) TRAILBLAZER-ALZ 2 vergleicht bei Probanden mit früher Alzheimer-Krankheit (MCI oder leichte Demenz) die vierwöchige Gabe von Donanemab (in einer Dosierung von 700 mg für die ersten drei Anwendungen gefolgt von 1400 mg) mit Placebo über einen Zeitraum von 76 Wochen.

In der Studie konnte in beiden Studiengruppen (Donanemab oder Placebo) eine vorbestehende antidementive Therapie in stabiler Dosis fortgeführt werden. Die Vormedikation sollte möglichst stabil gehalten werden; bei medizinischer Notwendigkeit waren aber Therapieanpassungen bzw. – bei unbehandelten Patienten – eine Therapieinitiation mit Antidementiva möglich.

In der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 wurden insgesamt 1736 Patienten im Alter von 60 bis einschließlich 85 Jahren, unabhängig von ihrem ApoE- ϵ 4-Status, eingeschlossen und zufällig Donanemab (N = 860) oder Placebo (N = 876) zugewiesen. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und Tau-Pathologie. Eine verblindete Umstellung auf Placebo erfolgte, wenn zu Woche 24 oder Woche 52 eine Entfernung der Amyloid-Plaques im PET-Scan festgestellt wurde.

Primärer Endpunkt der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 war die Veränderung des integrated Alzheimer Disease Rating Scale (iADRS)-Scores von Baseline bis Woche 76 (2).

Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren eine allmähliche und fortschreitende Veränderung der Gedächtnisfunktion seit mindestens sechs Monaten, ein MMST (Mini-Mental-Status-Test)-Score von mindestens 20 bis maximal 28 Punkten beim Screening und die Erfüllung der Kriterien für die PET-Scans zur Amyloid- und zur Tau-Pathologie. Zwar musste im Prüfbogen angegeben werden, dass bei den Patienten eine Alzheimer-Krankheit vorliegt, weitere Einschlusskriterien hinsichtlich der Diagnose MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder der leichten AD bestanden aber nicht. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.7 f.]

Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren u. a. Patienten mit anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, anderen Demenzerkrankungen, psychiatrischen Erkrankungen sowie Patienten mit klinisch bedeutsamen Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomografie(MRT)-Untersuchung im Screening, vorbestehender amyloidbedingten Anomalien (Amyloid-related Imaging Abnormality, ARIA) in der Bildgebung und Kontraindikationen für einen PET-Scan oder eine MRT-Untersuchung. Patienten mit den Kontraindikationen „Einnahme von Antikoagulanzen“ oder „homozygoter ApoE ϵ 4-Trägerstatus“ hat der pU für die Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 nicht ausgeschlossen [Dossier pU, Modul 4A, S.

454 ff., Tab. 4-198]. Der Anteil der Patienten mit jeglichen Kontraindikationen betrug in der im Dossier vorgelegten Gesamtpopulation in beiden Armen ca. 8 % (Dossier pU Modul 4A, S.134).

Dosierung

Der pU gibt an, dass den Dosierungsangaben in der Fachinformation die Studie AACQ/TRAILBLAZER-ALZ 6 (3) zugrunde liegt (Dossier pU Modul 4A, S. 123, Tabelle 4-21), die jedoch nicht im Dossier vom pU dargestellt wird. Die Behandlung mit Donanemab erfolgte in der vom pU vorgelegten Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 nicht nach der in der Fachinformation angegebenen Dosierung (4), also nicht entsprechend der in der zulassungsrelevanten Studie erfolgten Dosierung bzw. Titration.

Zu Beginn der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 war eine Dosis von 1400 mg Donanemab pro Gabe vorgesehen [IQWiG Dossierbewertung, S. I.19, Tab. 7; Dossier pU, Modul 4A, S. 454 ff., Tab. 4-198]. Mit einem Protokollamendment vom 14.12.2020 (10,5 Monate nach dem Einschluss der ersten Patienten) reduzierte sich die Dosierung für die ersten drei Gaben auf 700 mg gefolgt von 1400 mg Donanemab für die weitere Therapie (5). Hintergrund dieser Änderung war eine höhere Rate an schwerwiegenden ARIA-E(Ödeme)-Ereignissen im Vergleich zu der Phase-II-Studie (Dossier pU Modul 4A, S. 122, Tabelle 4-21). Insgesamt 43 Patienten haben 1400 mg Donanemab als initiale Dosis erhalten (IQWiG Dossierbewertung S. I.21). Zwar ist die Gesamtdosis nach dem Protokollamendment mit den Empfehlungen der Fachinformation identisch, aber die Initialdosis lag mit 700 mg Donanemab weiterhin deutlich höher als die Initialdosis von 350 mg gemäß Fachinformation und die dritte Dosis war mit 700 mg Donanemab niedriger als die in der Fachinformation angegebenen Dosierung mit 1050 mg (4). Darüber hinaus konnten die Prüfarzte die Therapie nach Studienprotokoll bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen nicht nur unterbrechen und abbrechen, sondern auch in reduzierten Dosierungen fortführen, die nicht den Vorgaben der Fachinformation entsprechen [IQWiG Dossierbewertung, S. I.26].

Begleittherapie

In beiden Armen war unabhängig von der Diagnose MCI oder leichte Demenz eine Begleitmedikation mit Antidementiva erlaubt, sofern die Dosierung seit mindestens 30 Tagen vor Randomisierung stabil geblieben ist [IQWiG Dossierbewertung, S. I.23 f.]

Wenn medizinisch angezeigt, konnten Dosisänderungen sowie eine Initiierung oder die Beendigung dieser medikamentösen Therapie erfolgen. Zwar werden Angaben zu Patienten mit einer Behandlung mit AChEI vorgelegt, es fehlen aber Angaben zu Dosierungen und zu den Zeitpunkten der Anpassungen der AChEI-Therapie. Die AkdÄ schließt sich dem IQWiG an, dass weitere Informationen notwendig wären, zur Prüfung einer indikationsgerechten Verwendung der AChEI-Therapie. Angaben zu einer nicht medikamentösen Therapie (wie Anteil und Art der Maßnahmen) legt der pU ebenfalls nicht ausreichend vor (IQWiG Dossierbewertung S. I.26 f.). Die in der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 bestehende Begleitmedikation mit AChEI bildet die Grundlage für die Bildung der Teilpopulationen, welche vom pU für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden.

Definition der Teilpopulationen für die Nutzenbewertung

In dem Dossier legt der pU Auswertungen zu drei Populationen vor; zwei Teilpopulationen für die in Tabelle 1 dargestellten Fragestellungen des G-BA, sowie ergänzend die Gesamtpopulation aus denen diese beiden Teilpopulationen gebildet wurden [Dossier pU, Modul 4A, S. 55 ff., S. 129 ff.]

Für die Bildung der Teilpopulationen zieht der pU zunächst die ursprüngliche Analysepopulation der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 heran und schließt hiervon die homozygoten ApoE-ε4-Träger (entsprechend der Zulassung) sowie Patienten mit einer Memantin-Therapie aus und bildet daraus die vorgelegte Gesamtpopulation mit N = 1122 Patienten (mITT-Population, im Folgenden als Gesamtpopulation 4A bezeichnet).

Aus dieser Gesamtpopulation 4A bildet der pU für die G-BA-Fragestellungen 1 und 2 ([s. Tabelle 1](#)) zwei Teilpopulation (im Folgenden entsprechend der G-BA-Fragestellungen als Teilpopulation a1 und a2 bezeichnet).

Der pU gibt an, dass für eine Abgrenzung der MCI von der leichten AD keine allgemein gültigen Kriterien existieren, was v. a. darin begründet läge, dass sich der Krankheitsprogress entlang eines Kontinuums bewege [Dossier pU, Modul 4A, S. 126 ff.]. Aus diesem Grund wählt der pU die Therapiesituation als Indikator für das Krankheitsstadium.

Für die Fragestellung 1 des G-BA (Patienten mit klinisch diagnostizierter MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit) bildet der pU aus der vorgelegten Gesamtpopulation 4A eine Teilpopulation durch Einschluss der Patienten ohne AChEI-Therapie (Teilpopulation a1) [IQWiG Dossierbewertung, S. I.10 f.]. Für die Fragestellung 2 (Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit) filtert er aus der Gesamtpopulation 4A die Patienten mit einer AChEI-Therapie und bildet daraus die Teilpopulation a2.

Daraus ergibt sich für die Teilpopulation a1: Donanemab (N = 284) vs. Placebo (N = 270) und für die Teilpopulation a2: Donanemab + AChEI (N = 277) vs. Placebo + AChEI (N = 291) [IQWiG Dossierbewertung, S. I.33 ff., Tab. 8 +9].

Patientencharakteristika

Die Charakteristika der Patienten in den vom pU vorgelegten Teilpopulationen a1 und a2 sind zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen [Dossier pU, Modul 4A, S. 137 ff.]. Die Patienten waren im Mittel 74 bzw. 73 Jahre alt, mehrheitlich weiblich und weißer Abstammung. Für eine Übersicht der Patientencharakteristika der für die vom pU vorgelegten Teilpopulation verweisen wir auf die Tabellen 8 und 9 der IQWiG Nutzenbewertung [IQWiG Dossierbewertung, S. I.29 ff.].

Die AkdÄ schließt sich der IQWiG-Bewertung an, dass bei den erkrankungsbezogenen Patientencharakteristika in den vorgelegten Teilpopulationen eine fehlende Unterscheidbarkeit hinsichtlich der Krankheitsschwere anhand der Ausgangswerte in erkrankungsbezogenen Messinstrumenten festzustellen ist. Wie vom IQWiG erläutert, liegen z. B. beim CDR-SB (Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes) die Mittelwerte für beide Teilpopulationen in

beiden Behandlungsarmen im Bereich der für eine MCI beschriebenen Werte (Teilpopulation 1: 3,4/3,4 vs. Teilpopulation 2: 4,2/4,0) [IQWiG Dossierbewertung, S. I.36 ff., Tab. 10].

Eignung der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 zur Nutzenbewertung

Aus Sicht der AkdÄ ist die Studiendauer von 76 Wochen (ca. 18 Monaten) akzeptabel, wenngleich eine längere Beobachtungsdauer wünschenswert gewesen wäre, da kognitive und funktionelle Beeinträchtigungen der frühen AD und der MCI langsam progredient sind.

Für die vom G-BA in Tabelle 1 formulierten Fragestellung legt der pU eine Analyse von zwei Teilpopulationen vor. Der Indikator für die Bildung dieser Teilpopulationen a1 und a2 (Patienten mit MCI und Patienten mit leichter AD) war die bestehende Therapie zu Baseline mit der Begründung, dass es sich bei der Alzheimer-Erkrankung um ein Kontinuum handle und eine Differenzierung zwischen MCI und leichter AD problematisch sei.

Die AkdÄ hält eine solche Differenzierung allerdings für möglich und aus therapeutischen Gründen für bedeutsam sowie der deutschen Versorgungsrealität entsprechend. Bei der MCI und der leichten AD handelt es sich um getrennte ICD-10-Diagnosen (F06.7 vs. F00.0/1) und nicht bloß um eine Schweregradunterscheidung derselben Diagnose. Das entscheidende Differenzierungskriterium ist, ob die kognitiven Einbußen zu Einschränkungen der Alltagskompetenz führen. Dies lässt sich in der Regel durch eine gute Eigen- und Fremdanamnese beantworten. Zwar stimmt die AkdÄ dem pU zu, dass dies zu individuell unterschiedlichen Schwellenwerten führt, dies stellt aber weder das Differenzierungskriterium noch die Unterscheidbarkeit infrage, sondern entspricht einer individualisierten und an den Bedürfnissen der Betroffenen orientierten Diagnostik.

Zudem geht die AkdÄ anders als der pU im deutschen Versorgungskontext von einem relevanten Anteil von MCI-Patienten aus, die entgegen der Leitlinienempfehlung off-label eine AChEI-Therapie erhalten. Auf der anderen Seite ist auch von einem relevanten Anteil von Patienten mit leichter AD auszugehen, die aufgrund des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, aufgrund von Nebenwirkungen oder weil sie es ablehnen keine Therapie mit AChEI erhalten (in der zulassungsrelevanten Studie CLARITY AD zu Lecanemab hatten ca. ein Drittel der Patienten mit leichter AD keine AChEI-Therapie, siehe IQWiG Dossierbewertung S. I.29). Die AkdÄ schließt sich zudem der IQWiG-Einschätzung an, dass potenziell auch Patienten mit moderater AD ohne Memantin-Einnahme in den Populationen enthalten sein könnten (IQWiG Dossierbewertung S. I.11).

Die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika der beiden vorgelegten Teilpopulationen untermauern eine nicht sachgerechte Zuordnung von Patienten in die entsprechenden Teilpopulationen. Beispielsweise hatten in der Teilpopulation a2 (Patienten mit AChEI/leichter AD) im Verum-Arm 10 % und im Placebo-Arm 15 % der Patienten einen MMST von 27–30 Punkten, der als normwertig gilt [IQWiG Dossierbewertung, S. I.33, Tab. 9].

Die Ableitung der Zuteilung zu den beiden Diagnosegruppen nach bestehender Medikation bzw. Therapie ersetzt keine ärztliche Diagnosestellung und wird von der AkdÄ als nicht valide bewertet. Die Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 wurde in acht Staaten auf vier Kontinenten

durchgeführt, sodass in besonderer Weise von einer heterogenen Versorgung der Studienteilnehmer mit AChEI vor Studienbeginn auszugehen ist.

Des Weiteren ist das Studiendesign der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 zur Prüfung der Überlegenheit von Donanemab gegenüber Placebo unter Standard-Begleitbehandlung (SoC) in Verum- und Placebogruppe konzipiert, nicht aber gegenüber den bisher bestehenden Therapiemöglichkeiten.

Durch Bildung der für die G-BA-Fragestellungen vorgelegten Teilpopulationen ergibt sich, dass der pU die ZVT für Fragestellung 1 als „Placebo ohne AChEI zu Baseline“ umsetzt und für die Fragestellung 2 als „Placebo in Kombination mit einer Therapie mit AChEI zu Baseline“. Gleichzeitig war die Therapie mit AChEI aber auch Kriterium für den Einschluss in die Teilpopulation a2 (Patienten mit leichter AD). Daraus ergibt sich auch eine AChEI-Therapie in der Verum-Gruppe, also letztendlich der Vergleich Donanemab + AChEI vs. Placebo + AChEI und nicht Donanemab vs. AChEI/ZVT.

In der Gesamtpopulation 4A hatten etwa die Hälfte der Patienten sowohl im Donanemab-Arm (49,4 %) als auch im Placebo-Arm (51,9 %) eine AChEI-Therapie [Dossier pU, Modul 4A, S. 134, Tab. 4-27]. Da eine Zuordnung zur zugrundeliegenden Erkrankungsschwere (MCI, leichte AD) nicht möglich ist, besteht hier die Möglichkeit des Einschlusses nicht adäquat behandelter Patienten. Befände sich ein relevanter Anteil nicht behandelter Patienten mit leichter AD im Placebo-Arm, wäre bei diesen Probanden die Überlegenheit des Prüfmedikaments potenziell artifiziell vergrößert, da die Placebo-Probanden unterbehandelt wären.

Zur Überprüfung einer Überlegenheit gegenüber der ZVT wäre zunächst eine Differenzierung in die beiden Diagnosegruppen mit anschließender Initiierung der für die beiden Diagnosen unterschiedlichen ZVT in der Kontrollgruppe und ein Absetzen der vorherigen Therapie in den Verumgruppen notwendig gewesen. In der vom pU vorgelegten Studie werden die Vorgaben des G-BA zur ZVT, die Empfehlungen der S3-Leitlinie Demenzen und die Zulassungsindikation der AChEI nicht konsequent umgesetzt.

Weiterhin limitieren die fehlende Informationen über die medikamentösen und nicht medikamentösen Therapien die Überprüfung der indikationsgerechten Anwendung der angewandten Therapien und ein von der Fachinformation abweichendes Dosierungs- bzw. Titrationsschema erschwert die Übertragbarkeit auf den zugelassenen Versorgungsbereich.

Endpunkte Studie TRAILBLAZER-ALZ 2

Wirksamkeit

Primärer Endpunkt der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 war die Änderung des iADRS-Scores nach 76 Wochen.

Der iADRS- Score setzt sich aus den beiden Instrumenten ADAS-Cog13 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) und ADCS-iADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study-instrumental Activities of Daily Living) zusammen [Dossier pU, Modul 4A, S. 84 ff.]. Daraus ergibt sich für den iADRS-Score eine Spannweite von 0–144 Punkten, wobei ein niedrigerer Wert eine größere Beeinträchtigung anzeigt.

Der iADRS-Score wurde vom pU als primärer Endpunkt für klinische Studien mit Donanemab selbst entwickelt (Dossier pU Modul 4A S. 423) und in diesem Rahmen erstmals verwendet. In einem Protokollamendment vom Februar 2021 wurde der initiale primäre Endpunkt der Studie vom CDR-SB zum iADRS geändert (5) [Dossier pU, Modul 4A, S. 454]. Die Literatur zur Reliabilität und Konvergenzvalidität ist überwiegend vom pU publiziert worden (siehe Quellenangaben zum iADRS-Score im Dossier Modul 4A S. 85). Als minimal clinically important difference (MCID) wurden Änderungen des iADRS-Scores von fünf Punkten bei MCI und von neun Punkten bei milder Demenz beschrieben (6).

Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU neben dem iADRS-Score weitere Demenz-Skalen heran (sekundäre Endpunkte der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2) und operationalisiert wie folgt:

- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten ($\geq 15\%$) und
- vollständiger Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten zu Woche 76

Die dauerhafte Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten war definiert als mindestens 15-prozentige Reduktion ohne nachfolgende Verbesserung [Dossier pU, Modul 4A, S. 85]. Bezogen auf die Skalenspannweite des iADRS entspräche dies einem Punktwert von $\geq 21,60$ Punkten.

Der primäre Endpunkt der TRAILBLAZER-ALZ 2 (Änderung des iADRS-Scores nach 76 Wochen) ist in dem Dossier des pU nicht schlüssig dargestellt (unter anderem fehlen Angaben zu Streuwerten und Signifikanzberechnung). Vielmehr werden sekundäre Endpunkte präsentiert.

In Bezug auf den operationalisierten Endpunkt des iADRS-Scores im vorgelegten Dossier zeigte sich in der Ereigniszeitanalyse (Risiko für eine dauerhafte Verschlechterung der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS [$\geq 15\%$]) kein signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation 4A, noch in den beiden Teilpopulationen zwischen Donanemab und Placebo [Dossier pU, Modul 4A, S. 34 ff., Tab. 4-3].

Einen vollständigen Erhalt der Kognition und Alltagsaktivitäten nach iADRS zu Woche 76 wiesen sowohl in der vorgelegten Gesamtpopulation 4A als auch in beiden Teilpopulationen ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten im Donanemab-Arm als im Placebo-Arm auf:

Gesamtpopulation 4A:

- 22,5 % vs. 13,0 %; relatives Risiko (RR) 1,82 (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,37–2,42); $p = < 0,001$

Teilpopulation a1:

- 24,1 % vs. 15,3 %; RR 1,67 (1,14–2,46); $p = 0,009$

Teilpopulation a2:

- 20,8 % vs. 10,8 %; RR 2,00 (1,30–3,07); $p = 0,002$

Auch in weiteren Messinstrumenten zeigten sich zum Teil signifikante Ergebnisse zugunsten von Donanemab gegenüber Placebo. (Auf weitere Ergebnisdarstellungen wird verzichtet im Hinblick auf die oben erläuterten Einschränkungen.) Allerdings bleibt unklar, wie diese Effekte ausgefallen wären bei adäquater Auswahl der Patienten mit gesicherter Diagnose einer MCI und leichter AD sowie beim Vergleich von Donanemab gegenüber der Standardtherapie/ZVT. Betrachtet man zudem die Studiendauer von 18 Monaten, bleiben die Langzeiteffekte für eine Aussage über andauernde klinische Effekte abzuwarten. Diese müssten dann auch gegenüber der aktuellen Standardtherapie gezeigt werden.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Daten zu UE sind ebenfalls unter dem Vorbehalt der erläuterten Einschränkungen zu betrachten. Die Auswertungen erfolgten mit dem Analyseset mSAF (statt mITT).

Schwerwiegende UE (SUE) waren in der vorgelegten Gesamtpopulation unter Donanemab numerisch häufiger (17,5 % vs. 13,6 %) und unterschieden sich in den Teilpopulationen nicht wesentlich von der Gesamtpopulation. In der Gesamtpopulation brachen signifikant mehr Patienten die Behandlung aufgrund eines UE in der Donanemab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ab (12,3 vs. 3,0 %) [Dossier pU, Modul 4A, S. 311 ff., Tab. 4-128].

Typische UE der Donanemab-Therapie sind ARIA. Diese können in Form von Ödemen oder Flüssigkeitsansammlungen im Bereich der Sulci (ARIA-E; edema) oder in Form von Häm siderinablagerungen, Mikroblutungen und superfizieller Siderose (ARIA-H; haemorrhage) auftreten. ARIA verlaufen zumeist asymptomatisch, können jedoch mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sehstörungen, Übelkeit und Gangstörungen assoziiert sein und in seltenen Fällen auch schwerwiegend und lebensbedrohlich verlaufen.

Etwa ein Drittel der Patienten der vorgelegten Gesamtpopulation unter Donanemab hatten mindestens ein ARIA-Ereignis (ARIA-H + ARIA-E). Sie traten signifikant häufiger auf als in der Placebogruppe (33,2 % vs. 13,2 %, Dossier pU Modul 4A S. 329). 1,4 % der ARIA-E und 0,2 % der ARIA-H-Ereignisse waren schwerwiegend, im Placebo-Arm traten keine schwerwiegenden ARIA auf (0 %). Acht der neun Patienten mit schwerwiegenden ARIA hatten ARIA-E-Ereignisse [Dossier pU, Modul 4A, S. 329 ff., Tab. 4-137].

Auf ein erhöhtes Auftreten von ARIA-E-Ereignissen wurde während der laufenden Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 mit einer Dosisreduktion entsprechend des Protokollamendment vom 14.02.2020 reagiert (s. o.) [Dossier pU, Modul 4A, S. 122].

Insgesamt kam es in der vorgelegten Gesamtpopulation im Donanemab-Arm bei 19,8 % zu ARIA-E vs. 1,4 % im Placebo-Arm. ARIA-H traten im Donanemab-Arm bei 28,3 % vs. 12,3 % im Placebo-Arm auf [Dossier pU, Modul 4A, S. 329 ff., Tab. 4-137].

Für weitere UE werden u. a. Auswertungen nach verschiedenen PT (Preferred Term, MedDRA) und SOC (System Organ Class, MedDRA) vorgelegt. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (PT) betrafen im Donanemab-Arm der vorgelegten Gesamtpopulation 7,7 % vs. 0,4 % im Placebo-Arm. Für den übergeordneten SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (jegliche Schwere)“ gab es

ebenfalls signifikant mehr Fälle unter Donanemab als unter Placebo (32,8 % vs. 22,5 %) [Dossier pU, Modul 4A, S. 319 ff., Tab. 4-133].

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die vorgelegten Daten des pU auf Grundlage der TRAILBLAZER-ALZ-2-Studie sind nicht geeignet für eine Bewertung eines möglichen Zusatznutzen von Donanemab gegenüber der ZVT.

Die Einschlusskriterien und Patientenzuordnung anhand der bestehenden Arzneimitteltherapie stellen die klinische Diagnose der Alzheimer-Krankheit und die Einordnung des Schweregrads nicht ausreichend sicher, so dass potenziell auch Patienten außerhalb des Anwendungsgebiets eingeschlossen wurden und Patienten nicht entsprechend des tatsächlichen Krankheitsstadiums kategorisiert wurden.

Die Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 war nicht für die G-BA-Fragestellung und den Vergleich von Donanemab gegenüber einer Vergleichstherapie konzipiert, die nachträgliche Bildung der vorgelegten Teilpopulationen – unabhängig von ihrer Validität – ändern den Umstand eines fehlenden Vergleichs von Donanemab zur ZVT nicht.

Für die Darstellung einer Überlegenheit von Donanemab gegenüber einer Vergleichstherapie wäre ein entsprechendes Studiendesign notwendig gewesen.

Pathophysiologisch kann zudem argumentiert werden, dass die Studiendauer von TRAILBLAZER-ALZ 2 nicht ausreichend ist, um die Wirksamkeit einer krankheitsmodifizierenden Intervention endgültig abzuschätzen. In Anbetracht der langsamen Progredienz der leichten AD und der MCI ist eine länger Beobachtungsdauer zur Bewertung der klinischen Relevanz zu fordern.

Dem unsicheren Nutzen von Donanemab stehen schwerwiegende Nebenwirkungen gegenüber, insbesondere das gehäufte Auftreten von schwerwiegenden ARIA. Diese sind klinisch relevant und unterstreichen die Notwendigkeit der Sicherheits- und Kontrollvorgaben gemäß Zulassung.

Die AkdÄ weist zudem auf den beachtlichen medizinischen und finanziellen Aufwand zur Identifikation geeigneter Patienten sowie zur Therapieüberwachung nach Initiierung hin. Hinzukommen zeitliche und soziale Belastungen der Patienten durch eine Donanemab-Therapie: Die Realisierung der Termine in spezialisierten Zentren zur Durchführung und Überwachung der Infusionstherapie sowie der MRT-Kontrollen (7) kann je nach Wohnort zeitaufwändige Anfahrten implizieren und die Lebensqualität der überwiegend multimorbiden Patienten sowie ihrer Angehörigen relevant beeinflussen.

Zusammenfassend sind nach Einschätzung der AkdÄ die vorgelegten Daten nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens von Donanemab gegenüber beobachtendem Abwarten bei der MCI bzw. gegenüber AChEI bei der leichten AD. Die Therapie mit gegen Amyloid gerichteten Antikörpern kann aus Sicht der AkdÄ prinzipiell einen potenziell kausalen Therapieansatz darstellen. Wenn Studien mit einem passenden Design sowie mit einer längeren Beobachtungsdauer vorliegen, ist aus Sicht der AkdÄ eine erneute Nutzenbewertung zu befürworten.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Donanemab bei Erwachsenen mit früher Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie bei ApoE-ε4-Nichtträgern oder heterozygoten ApoE-ε4-Träger für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten vorgelegt hat, und ein **Zusatznutzen** damit **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S3-Leitlinie: Demenzen. Version 5.2, Stand: 17. Juli; 2025.
2. 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.
3. Wang H, Nery ESM, Ardayfio P, Khanna R, Svaldi DO, Shcherbinin S et al. The effect of modified donanemab titration on amyloid-related imaging abnormalities with edema/effusions and amyloid reduction: 18-month results from TRAILBLAZER-ALZ 6. J Prev Alzheimers Dis 2025; 12(8):100266. doi: 10.1016/j.tpad.2025.100266.
4. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation „Kisunla® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“. Stand: Januar; 2026.
5. 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 (Supplement). JAMA 2023; 330(6):512–27. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
6. Wessels AM, Rentz DM, Case M, Lauzon S, Sims JR. Integrated alzheimer’s disease rating scale: clinically meaningful change estimates. Alzheimers Dement (N Y) 2022; 8(1):e12312. doi: 10.1002/trc2.12312.
7. Lilly Deutschland GmbH. Schulungsmaterial Kisunla - Donanemab: Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe; 2026.