

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

**Lecanemab  
frühe Alzheimer-Krankheit**

Berlin, den 22. Dezember 2025

[www.akdae.de](http://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: Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2139,  
frühe Alzheimer-Krankheit

Auftrag: A25-111, Version 1.0, Stand: 27.11.2025

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9111/2025-12\\_01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lecanemab\\_D-1054.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9111/2025-12_01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lecanemab_D-1054.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2025-09-01-D-1054

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1257/>

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....</b>	<b>4</b>
Einleitung .....	4
Arzneimittel.....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte.....</b>	<b>5</b>
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .....	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Studiendesign.....	6
Durch das IQWiG berücksichtigte Teilstudien.....	6
Patientencharakteristika.....	7
Begleittherapie .....	7
Eignung der Studie CLARITY AD zur Nutzenbewertung .....	7
Endpunkte Studie CLARITY AD.....	8
Wirksamkeit.....	8
Unerwünschte Ereignisse (UE).....	10
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	10
Fazit .....	13
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>14</b>

## 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  $\beta$ -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. Der leichten Alzheimer-Demenz (AD) geht das Stadium der leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) voraus, bei dem erste objektiv messbare kognitive Leistungseinbußen vorliegen, Alltagsaktivitäten jedoch noch unabhängig durchgeführt werden können.

### Arzneimittel

Lecanamb ist seit dem 15.04.2024 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  $\varepsilon 4$ (ApoE  $\varepsilon 4$ )-Nichtträger oder heterozygote ApoE  $\varepsilon 4$ -Träger sind.

Lecanemab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Immun-globulin-Gamma-1(IgG1)-Antikörper, der bevorzugt an lösliche Formen von Amyloid-Beta ( $A\beta$ ), aber auch an unlösliche Fibrillen bindet. Hier-durch 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 Lecanemab 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.

**Tabelle 1:** Fragestellung der Nutzenbewertung von Lecanemab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
2	mit klinisch diagnostizierter leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit	Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin <sup>b,c</sup>

a. Dargestellt ist die jeweils 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 Acetylcholinesterasehemmern (AChEI) bei MCI rät die Leitlinie ausdrücklich ab, da eine Metaanalyse unter Einschluss von neun konsistenten Studien keine Verbesserung der Kognition fand. Nach Einschätzung der AkdÄ wird ein Teil der Patienten, die bereits im MCI-Stadium in einer Gedächtnisambulanz vorstellig werden, dennoch einer frühen Off-label-Medikation mit AChEI zugeführt. Bei fehlendem Wirksamkeitsnachweis und häufig schlechter Verträglichkeit von AChEI ist dieses Vorgehen aus Sicht der AkdÄ nicht rational begründbar.

Bei Patienten mit leichter AD empfiehlt die Leitlinie neben den oben genannten und psychosozialen Maßnahmen den Einsatz der AChEI Donepezil, Rivastigmin und Galantamin. Da bei leichter AD keine Wirksamkeit von Memantin nachgewiesen ist, wird bei dieser Patientengruppe vom Einsatz von Memantin abgeraten. Ein in der Versorgung relevanter Anteil der Patienten wünscht aufgrund des Nutzen-Risiko-Verhältnisses keine Therapie mit AChEI oder bricht die AChEI-Therapie im Verlauf aufgrund von Nebenwirkungen ab. Nach Einschätzung der AkdÄ umfasst die ZVT von Fragestellung 2 deshalb „beobachtendes Abwarten“, wenn AChEI nach adäquater Risiko-Nutzen-Aufklärung durch den Patienten nicht gewünscht oder diese nicht vertragen werden.

## **Eingeschlossene Studien**

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) und das IQWiG stimmen überein, dass die Studie 201 für die Nutzenbewertung ungeeignet ist. Aufgrund eines Eingriffs in das Randomisierungsschema liegt eine ausreichend lange Beobachtungsdauer nur für ApoE ε4-Nichtträger vor (Lecanamab n = 113, Placebo n = 72). Zudem wurden Patienten bei Anpassungen der antidementiven Begleittherapie zensiert. Dies führt aus Sicht des IQWiG zu einer relevanten Verzerrung der Studienergebnisse. Die AkdÄ teilt diese Einschätzung. Für die Nutzenbewertung wird deshalb nur die **Studie CLARITY AD** herangezogen.

## **Studiendesign**

Die doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) CLARITY AD verglich die zweiwöchentliche Gabe von Lecanemab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (n = 898) mit Placebo (n = 897). Begleitend sollte eine vorbestehende antidementive Therapie in stabiler Dosis fortgeführt werden. Bei medizinischer Notwendigkeit waren Therapieanpassungen bzw. – bei unbehandelten Patienten – eine Therapieinitiierung mit Antidementiva möglich. Aufgrund dieses Studiendesigns können Wirksamkeit und Sicherheit einer Lecanemab-Monotherapie im Vergleich zu anderen Antidementiva nicht beurteilt werden. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung zu Baseline im CDR-SB (Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes) nach 18 Monaten.

In die Studie CLARITY AD wurden Erwachsene im Alter von 50 bis 90 Jahren mit MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit oder leichter AD (jeweils gemäß den klinischen Kriterien der National Institute on Aging and Alzheimer's Association [NIA-AA]) eingeschlossen (zu den für den Studieneinschluss erforderlichen Scores siehe IQWiG-Dossierbewertung Tabelle 6). Eine Amyloid-Pathologie im Gehirn musste mittels PET mit Amyloid-spezifischen Tracern oder durch eine Liquor-Bestimmung von Gesamt-Tau/Amyloid β nachgewiesen sein. Eine Studienteilnahme war nicht möglich bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, wenn diese die kognitive Beeinträchtigung verstärken oder die Studiendurchführung beeinträchtigen könnten. Auch diverse pathologische Befunde im kranialen MRT führten zum Studienausschluss (siehe IQWiG-Dossierbewertung S. I.36). Zudem wurden Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken, Schlaganfall oder Krampfanfällen im Vorjahr generell ausgeschlossen.

## **Durch das IQWiG berücksichtigte Teilpopulationen**

Das IQWiG schließt für die Nutzenbewertung diejenigen Studienteilnehmer von CLARITY AD aus, die nicht zulassungskonform Lecanemab erhielten (homozygote ApoE ε4-Träger/Therapie mit Antikoagulanzen) oder deren Begleittherapie nicht der ZVT entsprach (Off-label-Use von Antidementiva bei MCI bzw. keine Therapie mit AChEI oder Therapie mit Memantin bei leichter AD). Für Fragestellung 1 der Nutzenbewertung ergibt sich somit die zulassungskonforme MCI-Population ohne Antidementiva-Therapie (n = 252 vs. n = 245) und für Fragestellung 2 die zulassungskonforme Population mit leichter AD mit alleiniger AChEI-Therapie (n = 139 vs. n = 138). Ein Überblick zu den verschiedenen Teilpopulationen gibt der Flowchart im Anhang B.1 der IQWiG-Dossierbewertung.

## Patientencharakteristika

Der pU legt keine Charakterisierung der vom IQWiG für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulationen vor, beschreibt jedoch die Teilpopulationen „MCI ohne Antidementiva“ und „leichte AD mit AChEI-Therapie“, in die er jeweils – entgegen der Zulassungsvorgaben – auch Patienten mit Antikoagulanzien-Therapie und homozygote ApoE ε4-Träger einschließt. In beiden Populationen war das Geschlechterverhältnis ausgewogen. Das mittlere Alter lag bei ca. 70 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten stammte aus Nordamerika, Europa und Australien. Zu Studienbeginn lag der CDR-SB im Mittel bei 2,6 bzw. 2,7 bei Patienten mit MCI und bei 3,6 bzw. 3,7 bei Patienten mit leichter AD. Diese Werte entsprechen dem Stadium einer sehr milden Demenz.

## Begleittherapie

Bei Patienten mit MCI wurde in beiden Armen bei etwa 10 % im Studienverlauf eine Therapie mit Antidementiva begonnen. Überwiegend erfolgte eine Therapie mit Donepezil. Die Gründe für die Therapieinitiierung sind nicht bekannt. Patienten mit leichter AD und AChEI-Vorbehandlung erhielten zu Studienbeginn überwiegend Donepezil. Angaben zu den Dosierungen der AChEI-Therapie liegen nicht vor. Im Studienverlauf wurde die Medikation zumeist stabil gehalten, eine Änderung erfolgte lediglich bei 10 % der Teilnehmer im Lecanamab-Arm und bei 16 % der Teilnehmer im Placebo-Arm (siehe IQWiG-Dossierbewertung Tabelle 25). Ein geringer Anteil der Patienten begann dabei eine Therapie mit Memantin (< 3 %). Es ist unklar, ob dem Wechsel auf Memantin eine Krankheitsprogression vorausging.

## Eignung der Studie CLARITY AD zur Nutzenbewertung

Aus Sicht der AkdÄ ist die *Studiendauer* von 18 Monaten akzeptabel, wenngleich insbesondere für MCI eine längere Beobachtungsdauer wünschenswert wäre, da kognitive und funktionelle Beeinträchtigungen in diesem Stadium zumeist langsam progradient sind. Die Ergebnisse der offenen Verlängerungsstudie wurden bereits publiziert (2), sind aber nicht in dem Dossier des pU dargestellt.

Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass Fragestellungs-übergreifend aufgrund nicht verfügbarer Informationen zur *antidementiven Begleittherapie* die Aussagesicherheit der Studie CLARITY AD reduziert ist. Insbesondere ist unklar, in welchen Dosierungen AChEI eingesetzt wurden und wie mit unzureichender Wirksamkeit oder Progression ins nächste Stadium umgegangen wurde. Außerdem fehlen Angaben zu nicht medikamentösen Therapien.

Die *Studienpopulation* in CLARITY AD war hochselektiert. Aus Sicht der AkdÄ schränkt der weitgefasste Ausschluss von Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgung ein, da diese Erkrankungen häufige Komorbiditäten bei der Alzheimer-Krankheit darstellen. Eine Verzerrung ist insbesondere hinsichtlich der Verträglichkeit von Lecanemab anzunehmen.

Unter Lecanemab traten Infusionsreaktionen deutlich häufiger auf als unter Placebo (Gesamtpopulation 26 % vs. 7 %, ähnliche Werte für die Teilpopulationen, siehe IQWiG-Dosierbewertung Abbildung 20). Aus Sicht der AkdÄ birgt dies die Gefahr der *Entblindung* bei einem relevanten Anteil der Patienten. Aufgrund der vollständig subjektiv erhobenen Endpunkte würde eine Entblindung die Aussagesicherheit der Studie deutlich senken. In der Primärpublikation wird das Risiko einer Entblindung durch die Feststellung von ARIA (amyloidbedingte Anomalien) diskutiert und eine entsprechende Sensitivitätsanalyse durchgeführt ((3), Sensitivitätsanalyse im Supplement Table S2). Ähnliche Überlegungen bezüglich der Entblindung durch Infusionsreaktionen fehlen.

Der pU zieht für die Nutzenbewertung primär die Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD heran, unabhängig von ihrer Konformität mit der Fachinformation (im Folgenden als FI-konform bezeichnet) und unabhängig von der adäquaten Umsetzung der ZVT (im Folgenden als ZVT-konform bezeichnet). Im Kapitel „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ wird diskutiert, inwiefern im aktuell vorgelegten Dossier des pU Informationen zu relevanten *Teilpopulationen* fehlen.

### **Endpunkte Studie CLARITY AD**

#### **Wirksamkeit**

Primärer Endpunkt der Studie CLARITY AD war die Änderung des CDR-SB nach 18 Monaten. Der **CDR-SB** wird gebildet, indem drei kognitive Domänen (Gedächtnis, Orientierungsvermögen, Urteilsvermögen und Problemlösung) und drei funktionelle Domänen (Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbies, Körperpflege) subjektiv auf einer Ordinalskala mit fünf Abstufungen beurteilt werden (0 = keine; 0,5 = fraglich; 1 = leicht; 2 = moderat; 3 = schwer) und anschließend zu einem Summenscore aufaddiert werden. Der CDR-SB weist somit eine Skalenspannweite von 0 bis 18 auf, wobei ein höherer Score einer stärker ausgeprägten Symptomatik und Funktionseinschränkung entspricht.

Der pU stellt in Modul 4 A primär die Ergebnisse der *Gesamtpopulation* der Studie CLARITY AD dar. In der *Gesamtpopulation* verschlechterte sich der mittlere CRD-SB bis Monat 18 unter Lecanemab um 1,2 Punkte und unter Placebo um 1,66 Punkte, entsprechend einem mittleren Behandlungsunterschied von -0,45 Punkten. Damit wurde im Mittel der in der Literatur übliche MCID (minimal clinically important difference) (4) von einem Punkt für Patienten mit MCI bzw. zwei Punkten für Patienten mit leichter AD nicht erreicht. Zudem liegt, wie das IQWiG erläutert, das 95 % Konfidenzintervall (CI) der SMD (standardized mean difference) nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,20.

Für die Nutzenbewertung legt der pU für den CDR-SB Auswertungen zur Verschlechterung um den post hoc festgelegten Schwellenwert von 2,7 Punkten vor. Dies entspricht der vom IQWiG geforderten Skalenspannweite von 15 %. In der *Gesamtpopulation* verschlechterten sich signifikant weniger Patienten unter Lecanemab als unter Placebo (15,3 % vs. 20,5 %). Das IQWiG unterscheidet im Unterschied zum pU die Teilpopulationen „MCI“ und „leichte AD“ und berücksichtigt hierbei nur FI- und ZVT-konforme Studienteilnehmer. Dabei umfasst die durch das IQWiG herangezogene AD-Teilpopulation nicht Patienten, die AChEI

nach adäquater Risiko-Nutzen-Aufklärung ablehnen oder diese nicht vertragen (siehe auch Kapitel „Fragestellung der Nutzenbewertung und ZVT“).

In Anlehnung an die durch den G-BA festgelegten Fragestellungen stellt der pU ergänzend zu seiner Hauptanalyse die Teilpopulationen MCI-Gesamt bzw. AD-Gesamt dar (im Anhang G als Population 1a bzw. 1b bezeichnet), in die er Patienten unabhängig von ihrer Konformität mit der Lecanemab-Zulassung sowie der ZVT einschließt, sowie die MCI-Teilpopulation 2a und die AD-Teilpopulation 2b, für die er – unabhängig von ihrer Konformität mit der Lecanemab-Zulassung – nur Patienten mit einer ZVT entsprechend der Vorgabe des G-BA berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sowie der verschiedenen Teilpopulationen sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Diskussion ihrer klinischen Relevanz und ihrer Aussagesicherheit erfolgt im Kapitel „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“.

**Tabelle 2:** Titel

	Lecanemab	Placebo	RR (95 % CI) p-Wert
MCI/AD-Gesamt	15,3 %	20,5 %	0,80 (0,64–0,99) p = 0,0391
MCI/AD -Teilpopulationen IQWiG, gepoolt	15,7 %	19,3 %	0,83 (0,60–1,16) p = 0,279
MCI-Gesamt (Population 1a)	9,8 %	15,6 %	0,63 (0,45–0,89) p = 0,0077
MCI-Teilpopulation IQWiG, FI-konform, keine Antidementiva	10,2 %	11,5 %	0,88 (0,52–1,52) p = 0,655
MCI-Teilpopulation 2a, ± FI-konform, keine Antidementiva	9,5 %	10,8 %	0,88 (0,54–1,44) p = 0,6109
AD-Gesamt (Population 1b)	25,2 %	29,3 %	0,92 (0,70–1,2) p = 0,5744
AD-Teilpopulation IQWiG, FI-konform, AChEI allein	27,2 %	33,9 %	0,80 (0,53–1,20) p = 0,286
AD-Teilpopulation 2b, ± FI-konform, AChEI allein	29,8 %	30,9 %	1,00 (0,70–1,44) p = 0,9998

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; AD: leichte Alzheimer-Demenz; FI: Fachinformation; CI: Konfidenzintervall; MCI: mild cognitive impairment; RR: relatives Risiko

Auf eine detaillierte Darstellung der sekundären Endpunkte wird hier verzichtet. Insgesamt zeigen sich zu dem primären Endpunkt konsistente Effekte. Auffällig ist allerdings, dass die Beeinflussung der Kognition geringer auszufallen scheint als die der funktionellen Domänen (siehe IQWiG-Dossierbewertung Abbildungen 8 und 9 sowie Modul 4A S. 134ff.). Konsistent hierzu erreichte der Behandlungsunterschied bezüglich des ADAS-Cog14 (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale) weder in der Gesamtpopulation noch in den verschiedenen Teilpopulationen statistische Signifikanz.

Subgruppenanalysen des mittleren Behandlungsunterschieds im CDR-SB und ADAS-Cog14 zeigten eine geringere Wirksamkeit bei Frauen ((2), Figure S1 B und S2 B), die von Andrews et al. als wahrscheinlich nicht zufällig eingestuft wurde (5). In den Responderanalysen im Modul 4A bestanden allerdings keine signifikanten Interaktionen bezüglich des Merkmals „Geschlecht“ (siehe Modul 4A Tabelle 4-99).

### **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren in der Gesamtpopulation unter Lecanemab numerisch gehäuft (14,0 % vs. 11,3 %). Das Auftreten von SUE unterschied sich in den vom IQWiG herangezogenen Teilpopulationen nicht wesentlich von der Gesamtpopulation (Fragestellung 1: 14,7 % vs. 11,4 %; Fragestellung 2: 14,4 % vs. 10,1 %).

Infusionsreaktionen betrafen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den vom IQWiG herangezogenen Teilpopulationen etwa jeden vierten Patienten im Lecanemab-Arm und waren damit signifikant häufiger als im Placebo-Arm (7 % der Patienten). Infusionsbedingte Reaktionen umfassten typischerweise Fieber oder subfebrile Temperatur, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Myalgien, Hautrötung, Blutdruckschwankungen (meist leichter Blutdruckabfall), Tachykardie und milde Atembeschwerden. Typischerweise klingen sie innerhalb von Stunden ab. Nur bei einem geringen Anteil der Patienten verliefen die Infusionsreaktionen schwerwiegend (Gesamtpopulation: 1,2 % vs. 0 %).

Typische UE der Lecanemab-Therapie sind ARIA. Diese können in Form von Ödemen oder Flüssigkeitsansammlungen im Bereich der Sulci (ARIA-E; edema) oder in Form von Hämosiderinablagerungen, 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.

Homozygote ApoE ε4-Träger hatten in der Studie CLARITY AD ein deutlich erhöhtes Risiko für symptomatische ARIA und sind deshalb von der Zulassung von Lecanemab nicht umfasst. Bei heterozygoten ApoE ε4-Trägern und -Nichtträgern lag das Risiko für symptomatische ARIA bei etwa 2 % (vs. 0,1 % unter Placebo). Der Unterschied war statistisch signifikant (2). Schwerwiegende ARIA traten in der Gesamtpopulation bei etwa 1 % der Patienten und in der Zulassungspopulation bei 0,4 % unter Lecanemab auf (vs. 0 unter Placebo) (6). Im Schulungsmaterial des PEI wird außerdem auf eine numerisch erhöhte Anzahl intrazerebraler Blutungen mit Durchmesser > 1 cm bei zulassungskonform mit Lecanemab behandelten Patienten hingewiesen (0,5 % vs. 0,1 %). Es liegen keine Angaben zu symptomatischen und schwerwiegenden ARIA in den durch das IQWiG herangezogenen Teilpopulationen vor.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

In der Gesamtpopulation der Studie CLARITY AD verschlechterten sich signifikant weniger Patienten unter Lecanemab als unter Placebo im CDR-SB um den Schwellenwert von 2,7 Punkten (relatives Risiko [RR] 0,80; 95% CI 0,64–0,99; siehe Tabelle 2). In den durch das IQWiG herangezogenen FI- und ZVT-konformen Teilpopulationen ergab sich ein ähnlicher

Effektschätzer, der Behandlungsunterschied erreichte jedoch keine Signifikanz. Der pU begründet den Bezug auf die Gesamtpopulation damit, dass keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte bezüglich Erkrankungsschwere (MCI vs. leichte AD), Begleitbehandlung (keine Antidementiva vs. AChEI vs. Memantin), Trägerstatus (Nichtträger vs. heterozygote Träger vs. homozygote Träger) und Antikoagulation (ja/nein) vorliegen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Studie CLARITY AD nicht für Interaktionstests gepowert ist. Dies bedeutet, dass aus nicht signifikanten Interaktionstests kein sicherer Schluss auf das Fehlen eines Subgruppeneffektes gezogen werden kann; vielmehr handelt es sich um Hinweise ohne konfirmatorischen Charakter. Die Frage, ob eine Analyse der Gesamtpopulation adäquat ist, sollte deshalb auch aus klinischer Perspektive beurteilt werden.

Eine Berücksichtigung der nicht zulassungskonform behandelten Patienten erscheint zulässig, sofern plausibel angenommen werden kann, dass ihr Einschluss nicht zu einer Verzerrung zugunsten von Lecanemab führt. Aus klinischer Sicht gibt es keine Rationale für die Annahme, dass eine Antikoagulanzen-Therapie die Wirksamkeit zugunsten von Lecanemab verzerren könnte. Ausgehend von der Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Krankheit wäre anzunehmen, dass homozygote ApoE4 ε4-Trägern stärker von Lecanemab profitieren als heterozygote Träger oder Nichtträger, da ein homozygoter ApoE4 ε4-Status mit einer höheren Amyloid-Last korreliert (7). Allerdings verzerrt laut IQWiG der Einschluss von homozygoten ApoE4 ε4-Trägern die Effektivitätsendpunkte potenziell zuungunsten von Lecanemab („Hinweise auf tendenziell geringere Vorteile auf Nutzenseite“, IQWiG-Dossiersbewertung S. I.40). Das IQWiG bezieht sich hier vermutlich auf die Subgruppenanalysen zum ApoE4 ε4-Status (vergleiche Figure S1 B (2)), die bei homozygoten ApoE4 ε4-Trägern eine häufigere Verschlechterung im CDR-SB zeigten als unter Placebo. Pathophysiologische Mechanismen werden durch das IQWiG nicht diskutiert, es erscheint jedoch denkbar, dass bei homozygoten ApoE 4 ε4-Trägern das erhöhte Risiko für ARIA die Vorteile der Lecanemab-Therapie überwiegt.

Zusammenfassend können nach Einschätzung der AkdÄ bei der Bewertung von Lecanemab ergänzend zu den durch das IQWiG untersuchten Teilpopulationen auch Analysen herangezogen werden, die nicht zulassungskonform behandelte Patienten einschließen. Dagegen erscheint es klinisch sinnvoll, zwischen Patienten mit MCI und Patienten mit leichter AD zu differenzieren. Die MCI geht mit einer deutlich langsameren Progression einher als die leichte AD. In der Studie CLARITY AD verschlechterten sich über die Studiendauer von 18 Monaten nur etwa 11 % Patienten mit MCI unter beobachtendem Abwarten im CDR-SB ≥ 2,7 Punkte (vs. 30 % in der leichten AD-Population). Kohortenstudien legen nahe, dass nach fünf Jahren mindestens ein Drittel der Patienten nicht in das Stadium der leichten AD übergegangen ist (8). Es erscheint deshalb klinisch plausibel, dass ein patientenrelevanter Effekt durch eine antidemente Behandlung bei Patienten mit MCI schwerer zu erreichen ist als bei Patienten mit leichter AD. So wurde auch für AChEI nur bei Patienten mit leichter AD, nicht aber für Patienten mit MCI ein Nutzen nachgewiesen.

Die Ergebnisse der durch das IQWiG ausgewerteten MCI-Teilpopulation für **Fragestellung 1** sind konsistent mit der These, dass patientenrelevante Endpunkte bei MCI schwächer beeinflusst werden als bei AD: Der mittlere Behandlungsunterschied zwischen Lecanemab und Placebo war mit -0,13 Punkten minimal und auch der Anteil der Patienten mit einer

Verschlechterung im CDR-SB um 15 % unterschied sich in beiden Armen nicht relevant (10,2 % vs. 11,5 %). Auch bei Einschluss von MCI-Patienten unabhängig von ihrer Zulassungskonformität (entsprechend der vom pU ergänzend vorgelegten MCI-Teilpopulation 2a) bestand ebenfalls ein nicht signifikanter Behandlungsunterschied von 1,3 % zwischen Lecanemab und Placebo (RR 0,88; 95 % CI 0,54–1,44; siehe Tabelle 2).

Aus Sicht der AkdÄ ist unklar, warum in der Gesamt-MCI-Population ( $\pm$  FI-konform/ $\pm$  ZVT-konform) eine deutlich stärkere absolute und relative Risikoreduktion unter Lecanemab bestand als bei Patienten, die leitliniengerecht keine Antidementiva erhielten (in Tabelle 2 „MCI-Teilpopulation IQWiG“ und „MCI-Teilpopulation 2a“). Der größere Behandlungsunterschied in der Gesamt-MCI-Population beruht in erster Linie auf einer häufigeren CDR-SB-Verschlechterung der Teilnehmer im Placebo-Arm (MCI-Gesamt vs. MCI-Teilpopulation IQWiG vs. MCI-Teilpopulation 2a: 15,6 % vs. 11,5 % vs. 10,8 %, siehe Tabelle 2). Anhand der vorliegenden Angaben lässt sich nicht beurteilen, ob diese Risikoerhöhung zufallsbedingt oder durch spezifische Patientencharakteristika erkläbar ist. Aus Sicht der AkdÄ wäre von besonderem Interesse, ob die nicht leitliniengerechte AChEI-Therapie im Studienverlauf in beiden Armen gleich häufig abgesetzt bzw. modifiziert wurde.

Unter **Fragestellung 2** (Patienten mit leichter AD) fallen aus Sicht der AkdÄ drei versorgungsrelevante Subgruppen:

- A) Patienten ohne AChEI-Vorbehandlung, die sowohl für eine AChEI- als auch eine Lecanemab-Therapie in Frage kommen (Vergleich Lecanemab vs. AChEI)
- B) Patienten mit AChEI-Vorbehandlung, die für eine Add-on-Therapie mit Lecanemab in Frage kommen (Lecanemab plus AChEI vs. Placebo plus AChEI)
- C) Patienten, die eine AChEI-Therapie ablehnen oder nicht vertragen haben und für die eine Therapie mit Lecanemab in Frage kommt (Lecanemab vs. Placebo)

Aufgrund des Studiendesigns von CLARITY AD ist eine Aussage zu Subgruppe A nicht möglich. Die klinisch besonders relevante Frage nach dem Antidementivum der ersten Wahl kann deshalb anhand der vorgelegten Studie nicht beantwortet werden. Aus Sicht der AkdÄ schränkt dies die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgung erheblich ein: Es ist unklar, welchen Vorteil bislang unbehandelte Patienten mit AD von einer Therapieinitiierung mit Lecanemab im Vergleich zu einer Therapieinitiierung mit AChEI haben.

Bei einer Add-on Therapie von Lecanemab zusätzlich zu AChEI zeigt sich ein numerischer Behandlungsvorteil von etwa 4–5 % hinsichtlich der Progression im CDR-SB. Dieser Behandlungsunterschied wäre – im Unterschied zu dem Effekt bei Patienten mit MCI – als klinisch gering bis moderat relevant einzuschätzen. Die vorgelegten Analysen zeigen jedoch sowohl bei Patienten der Zulassungspopulation („AD-Teilpopulation IQWiG“) als auch bei Patienten unabhängig von ihrer Zulassungskonformität („AD-Teilpopulation 2b“) keinen signifikanten Effekt. Auch bei zusätzlicher Berücksichtigung von Patienten, die keine AChEI-Therapie wünschen oder vertragen (Subgruppe C), wäre kein signifikanter Effekt zu erwarten, da die durch den pU vorgelegte Analyse der AD-Gesamt-Population ebenfalls keine Signifikanz erreicht (siehe Tabelle 2).

Dem unsicheren Nutzen von Lecanemab stehen numerisch gehäufte SUE gegenüber, insbesondere schwerwiegende Infusionsreaktion (1,2 %) und schwerwiegende ARIA (1 % in der Gesamtpopulation, 0,4 % in der Zulassungspopulation). Zu beachten sind außerdem die zeitlichen und sozialen Belastungen der Patienten durch die Lecanemab-Therapie: In der Studie CLARITY AD erhielt die Kontrollgruppe ebenso wie die Interventionsgruppe eine zweiwöchentliche Infusionstherapie und regelmäßige MRT-Kontrollen. In der Versorgungsrealität betreffen Infusionstherapie und MRT-Kontrollen nur Patienten mit Lecanemab-Therapie, nicht Patienten mit AChEI-Therapie oder bei beobachtendem Abwarten. Die Realisierung dieser Termine in spezialisierten Zentren kann je nach Wohnort zeit- aufwändige Anfahrten implizieren und die Lebensqualität der überwiegend multimorbidien Patienten sowie ihrer Angehörigen relevant beeinflussen.

Zusammenfassend zeigen die vorgelegten Daten bei Betrachtung der Gesamtpopulation einen knapp signifikanten, bei separater Betrachtung von MCI und leichter AD einen numerischen Vorteil hinsichtlich der Progression der Alzheimer-Krankheit. Aufgrund des Studiendesigns ist kein Vergleich von Lecanemab gegenüber AChEI möglich. Die Aussagesicherheit ist eingeschränkt durch eine unklare Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgung hinsichtlich der antidementiven Begleittherapie und der Begleiterkrankungen. Zudem ist unklar, inwieweit die häufig auftretenden Infusionsreaktionen zur Entblin- dung führten. Der numerische Behandlungsunterschied zwischen Lecanemab und Placebo wäre – sofern mit ausreichender Sicherheit belegt – bei Patienten mit MCI minimal und bei Patienten mit AD gering bis moderat relevant. Auf der Schadenseite stehen eine numerische Erhöhung um jeweils etwa 1 % von schwerwiegenden Infusionsreaktionen und schwerwiegenden ARIA/intrazerebralen Blutungen sowie die Belastungen des Patienten durch die Infusionstherapie und MRT-Kontrollen.

Pathophysiologisch kann argumentiert werden, dass die Studiendauer von CLARITY AD nicht ausreichend ist, um die Wirksamkeit einer krankheitsmodifizierenden Intervention endgültig abzuschätzen. Die aktuelle Nutzenbewertung kann sich allerdings nur auf aktuell vorliegende Daten stützen. Nach Einschätzung der AkdÄ belegen die vorgelegten Studiendaten keinen Zusatznutzen von Lecanemab gegenüber beobachtendem Abwarten bzw. AChEI. Wenn Studiendaten mit einer längeren Beobachtungsdauer vorliegen, ist aus Sicht der AkdÄ eine erneute Nutzenbewertung zu befürworten. Zudem plädiert die AkdÄ für eine Nachrechnung untenstehender Daten (siehe Kapitel „Fazit“) und ihre Berücksichtigung in dem laufenden Verfahren.

## Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Lecanemab bei Erwachsenen mit früher Alzheimer-Krankheit bei beiden Fragenstellungen durch die vorgelegten Daten **nicht belegt** ist.

Aus Sicht der AkdÄ sollten insbesondere folgende Daten bzw. Analysen durch den pU nachgereicht und für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden:

- Analysen zu symptomatischen ARIA-E und ARIA-H sowie schwerwiegenden ARIA-E und ARIA-H inklusive gepoolter Analysen in der FI-konformen MCI-Population ohne Antidementiva sowie der FI-konformen AD-Population mit alleiniger AChEI-Therapie oder ohne Antidementiva,
- Patientencharakteristika und Begleittherapie der mit Antidementiva behandelten Patienten mit MCI,
- Überprüfung einer möglichen Entblindung durch Infusionsreaktionen,
- Ergebnisse der offenen Extensionsstudie (Effektivitätsendpunkte und UE).

## 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. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(1):9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
3. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease (Supplement). *N Engl J Med* 2023; 388(1):9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
4. Muir RT, Hill MD, Black SE, Smith EE. Minimal clinically important difference in Alzheimer's disease: Rapid review. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2024; 20(5):3352–63. doi: 10.1002/alz.13770.
5. Andrews D, Ducharme S, Chertkow H, Sormani MP, Collins DL. The higher benefit of lecanemab in males compared to females in CLARITY AD is probably due to a real sex effect. *Alzheimers Dement* 2025; 21(1):e14467. doi: 10.1002/alz.14467.
6. Eisai GmbH. Schulungsmaterial Leqembi - Lecanemab: Leitfaden zur Verringerung von Arzneimitel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe; 2025.
7. Liu C-C, Zhao N, Fu Y, Wang N, Linares C, Tsai C-W et al. ApoE4 accelerates early seeding of amyloid pathology. *Neuron* 2017; 96(5):1024–1032.e3. doi: 10.1016/j.neuron.2017.11.013.
8. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJH et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology* 2014; 82(4):317–25. doi: 10.1212/WNL.0000000000000055.