



Arzneimittel- Fokus

Die Amyloid-Antikörper



Amyloid-Antikörper:

Ein Quantensprung in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit?

**Dr. Daniel Press, Neurologe und Dozent
für Neurologie an der Harvard Medical**

School: „Wenn Sie sich vorstellen, dass die sich verschlimmernde Alzheimer-Krankheit einer Person, wie ein Auto ist, das mit 65 km/h einen Hügel hinunterrollt, verlangsamten diese Medikamente das Auto auf 50 km/h. Sie halten das Auto nicht an. Das Auto fährt nicht wieder den Hügel hinauf. Aber sie verlangsamen es. Und der Grund, warum wir als Fachgebiet so aufgeregt sind, ist, dass wir zum ersten Mal entdecken, dass es im Auto ein Bremspedal gibt. Wir treten nicht so stark auf das Bremspedal, wie wir es gerne hätten, aber wir haben zumindest endlich angefangen, auf das Bremspedal zu treten.“

Ergänzend dazu gilt, dass die Bremse, das heißt die Amyloid-Antikörper, nur an dem Gipfel oder kurz danach funktioniert, das heißt im frühen Stadium der Krankheit. Das sind schätzungsweise circa 10 Prozent der an Alzheimer-Demenz erkrankten Menschen. Hinzu kommt, dass die Wirkung der Antikörper zeitlich begrenzt ist. Die Wirkdauer misst sich eher in Monaten als in Jahren. Dies ist mit dem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie Gehirnblutungen oder -schwellungen abzuwiegen.

Die neuen Arzneimittel stellen das Gesundheitssystem vor die Herausforderung, die richtigen Patientinnen und Patienten für diese neuen Therapien zu erkennen und die anderen weiterhin angemessen zu versorgen. Kurz vor dem möglichen Markteintritt des ersten Amyloid-Antikörpers fasst die TK den Sachstand zusammen und unterhält sich darüber mit Experten aus den Vereinigten Staaten und aus Deutschland.

Inhalt

- 2 **Amyloid-Antikörper: Ein Quantensprung in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit?**
- 4 **Vorwort – Dr. Jens Baas**
- 7 **Vorwort – Prof. Josef Hecken**
- 9 **Hintergrundfragen**
- 23 **Zahlen**
- 28 **Der ICER-Bericht im Überblick**
- 37 Dr. Daniel Ollendorf
- 41 Dr. Daniel Press
- Stimmen aus Deutschland**
- 49 Prof. Peter Berlit
- 54 Dr. Andreas Rhode
- 59 Tim Steimle
- 61 **Referenzen**

1

Vorwort – Dr. Jens Baas

Dr. Jens Baas ist Arzt und Vorsitzender des Vorstands der TK.

In der Behandlung von bakteriellen Infekten war die Entdeckung von Penicillin beziehungsweise von Antibiotika in den 1940er-Jahren ein Quantensprung. Zwar mussten die Erkrankten unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Magen-Darm-Beschwerden in Kauf nehmen, dafür sank die Sterberate bakterieller Infektionen um ein Vielfaches.

Seitdem rufen viele neue Wirkstoffe die Hoffnung auf einen vergleichbaren Erfolg und eine vergleichbar positive Nutzen-Risiko-Bewertung hervor – vor allem in Indikationen mit einem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf. So auch die Amyloid-Antikörper in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit im frühen Stadium, die in Europa kurz vor der Zulassung stehen.

In Deutschland leben circa 1,8 Millionen Menschen mit einer Demenz, Tendenz steigend. Alzheimer macht etwa 60 Prozent aller Demenzerkrankungen aus. Die Erkrankung ist nicht nur für die Betroffenen,

sondern auch für ihre Angehörigen eine Belastung. Bislang sind die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt. Es ist daher verständlich, dass große Hoffnungen in die neuen Antikörper gesetzt werden.

Aber ganz so klar ist die Lage nicht. Viele Fragen sind noch offen: Wer profitiert von den Medikamenten? Wie groß ist ihr Effekt? Welche Risiken bestehen in der breiten Anwendung? Wie kann die aufwändige Diagnostik umgesetzt werden? Stehen ausreichend Therapieplätze zur Verfügung?

Wir tragen in diesem Report verschiedene Sichtweisen und Aspekte rund um die Amyloid-Antikörper zusammen. Zwei Experten aus den Vereinigten Staaten, wo die Präparate bereits seit 2023 auf dem Markt sind, beschreiben, welche Auswirkungen die aufwändige Verabreichung auf das Gesundheitssystem hat und wie man in den USA

mit diesen Herausforderungen umgeht. Der Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Professor Peter Berlit, und Dr. Andreas Rhode vom Medizinischen Dienst beleuchten den Stellenwert der neuen Antikörper, die Auswirkungen auf das deutsche Gesundheitssystem und widmen sich der Frage, wie wir mit den schätzungsweise 90 Prozent der Patientinnen und Patienten umgehen, für welche die Therapie mit Amyloid-Antikörper nicht infrage kommt.

Mit diesem Report wollen wir einen Beitrag dazu leisten, dass Ärztinnen und Ärzte, Patientinnen und Patienten sowie Angehörige gemeinsam eine informierte Entscheidung treffen können. Denn eins ist sicher: Die Aussicht einer neuen Behandlungsmöglichkeit in der Alzheimer-Krankheit lässt Hoffnungen wachsen. Ein kluges Erwartungsmanagement kann dazu beitragen, allzu große Enttäuschungen zu verhindern.



Dr. Jens Baas

A handwritten signature in black ink, appearing to read "J. Baas". The signature is fluid and cursive, with a large, stylized 'J' at the beginning.

Dr. Jens Baas
Im März 2025

2

Vorwort – Prof. Josef Hecken

Prof. Josef Hecken ist unparteiischer Vorsitzender des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

In Deutschland leben rund zwei Millionen Menschen mit einer neurodegenerativen Erkrankung, die als Demenz bekannt ist. Etwa zwei Drittel davon sind an Morbus Alzheimer erkrankt – der häufigsten Form der Demenz.

Viele kennen aus ihrem persönlichen Umfeld erkrankte Menschen und erleben den schweren Verlauf dieser irreversiblen Erkrankung, die das Gedächtnis und oft auch weitere kognitive Funktionen erheblich beeinträchtigt. Die Betroffenheit und

die Herausforderungen für pflegende Angehörige machen die Angst vor dieser Krankheit verständlicherweise groß und die Hoffnung auf therapeutische Durchbrüche ist entsprechend hoch.

Seit Jahrzehnten wird die Entstehung dieser neurodegenerativen Erkrankung erforscht. Viele vielversprechend erscheinende Therapieansätze haben sich am Ende als Irrweg erwiesen. Umso größer sind die Hoffnungen der Betroffenen und die Erwartungen der Wissenschaft, wenn ein neuer Wirkstoff in Studien positive Ergebnisse zeigt und ein Zulassungsverfahren durchläuft.

Trotzdem muss vor überzogenen Hoffnungen gewarnt werden. Trotz intensiver Forschung sind wir noch weit davon entfernt, Demenzerkrankungen – und damit auch die Alzheimer-Krankheit – heilen oder ihre Entstehung verhindern zu können. Auch sind die genauen Ursachen der Alzheimer-Krankheit bis heute noch nicht bekannt und



Prof. Josef Hecken

Lösungsansätze an Arbeitshypothesen orientiert. Die Zahl der Erkrankten wird trotz weitergehender Forschung angesichts der alternden Bevölkerung in den kommenden Jahren weiter steigen.

Eine Heilung verspricht auch der Amyloid-Antikörper Lecanemab nicht. Zwar stellt diese Therapie einen ersten Fortschritt dar, da sie in vermutete pathophysiologische Prozesse bei der Alzheimer-Krankheit eingreift. Studien zeigen jedoch, dass der Wirkstoff den Krankheitsverlauf lediglich geringfügig verlangsamt. Bereits eingetretene Beeinträchtigungen können nicht rückgängig gemacht und das Fortschreiten der Erkrankung nicht aufgehalten werden. Eine Behandlung mit Lecanemab ist nach aktuellem Forschungsstand nur im Frühstadium der Erkrankung sinnvoll, wenn eine Biomarker-gestützte Alzheimer-Pathologie vorliegt und die Entwicklung einer Demenz

vorherzusehen ist. Menschen mit bereits fortgeschrittenen Alzheimer-Krankheit kommen für diese Therapie derzeit nicht infrage. Zudem können von den rund 1,3 Millionen Alzheimer-Erkrankten in Deutschland nur wenige behandelt werden, da bestimmte genetische Faktoren sowie Vorerkrankungen wie Bluthochdruck oder eine Unverträglichkeit gegenüber Antikoagulantien eine Behandlung ausschließen. Hinzu kommt, dass die Therapie mit erheblichen Risiken und Nebenwirkungen verbunden ist. Viele der Behandelten entwickeln Amyloid-related Imaging Abnormalities (ARIAs) wie Hirnödeme oder Mikroblutungen.

Nach der Markteinführung des Wirkstoffs wird das Gesundheitssystem vor der großen Herausforderung stehen, aus der Vielzahl der demenziell Erkrankten diejenigen zu identifizieren, die sich noch im Frühstadium befinden und keine Kontraindikationen aufweisen. Hierzu ist der Nachweis von Amyloid-Beta-Plaques durch eine Liquorpunktion oder ein Amyloid-PET zwingend erforderlich. Schon hier könnten Kapazitätsengpässe entstehen. Ärztinnen und Ärzte

werden zudem vor eine enorme Herausforderung gestellt, wenn zahlreiche Untersuchungen notwendig werden, um die Therapieeignung zu bestimmen. Die wenigen, die eine Behandlung erhalten, benötigen Infusionen im zweiwöchigen Rhythmus, regelmäßige MRT-Kontrollen und eine engmaschige Überwachung, um mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen und die Therapie gegebenenfalls abzubrechen.

Dieser Weg wird für viele eine Enttäuschung sein – sei es, weil sie aufgrund der Zulassungskriterien nicht behandelt werden können oder weil sie feststellen, dass die Therapie keine Heilung bringt, sondern nur eine leichte Verzögerung der Krankheitsprogression, deren Wahrnehmung individuell unterschiedlich sein kann. Auch die deutlich unterschiedlichen geschlechtsabhängigen Ansprechraten sind von großer Bedeutung. Und dennoch müssen wir diesen Weg gehen.

Medizinischer Fortschritt erfolgt in kleinen Schritten und braucht kontinuierliche Forschung, neue Impulse und Zeit. Dies zeigt sich auch in der Onkologie: Es hat viele Jahrzehnte gedauert, bis einige Krebsarten heute als chronische Erkrankungen behandelt werden können. Ein vergleichbarer Fortschritt ist auch in der Alzheimer-Forschung notwendig. Dabei müssen neue Erkenntnisse verantwortungsvoll kommuniziert und genutzt sowie gleichzeitig die Infrastruktur für eine qualitätsgesicherte Versorgung geschaffen werden. Die Gesundheitspolitik – und damit die solidarisch finanzierte Versichertengemeinschaft – erwartet zu Recht, dass der Einsatz von Lecanemab in Deutschland qualitätsgesichert erfolgt und ein fairer Erstattungsbetrag verhandelt wird.

3 Hintergrundfragen

Was macht die Alzheimer-Krankheit beziehungsweise die Amyloid-Antikörper und darunter Lecanemab so besonders?

Alzheimer ist der Name des 1864 geborenen deutschen Psychiaters und Neurologen Alois Alzheimer. 1906 wurde die Krankheit nach ihm benannt, die er entdeckt und beschrieben hatte. Die Alzheimer-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung, die hauptsächlich das Gedächtnis beeinträchtigt, aber auch andere kognitive Funktionen wie Sprache und Gedankengänge. Es ist eine von verschiedenen Formen der Demenz. Demenz ist der Oberbegriff für krankhafte Veränderungen des Gehirns, die zu einem Verlust von Leistungen der höheren Gehirnfunktionen führen. Schätzungen zufolge ist die Alzheimer-Krankheit mit einem Anteil von circa 60 bis 65 Prozent die häufigste irreversible Demenzform. Mit etwa 20 bis 30 Prozent folgen die gefäßbedingten („vaskulären“) Demenzen (BMG 2024). Die Alzheimer-Krankheit besteht bereits 10 bis 15 Jahre vor Auftreten der

ersten Symptome. Von den ersten Symptomen bis zum Tod dauert es je nach Schweregrad bei der Diagnosestellung zwischen drei und zehn Jahre (BMG 2024).

In 2021 gab es in Deutschland schätzungsweise 1,8 Millionen Menschen mit Demenz, davon 1,7 Millionen im Alter von 65 Jahren und älter (Blotenberg et al. 2023). Aufgrund der demografischen Entwicklung könnte diese Zahl bis zum Jahr 2050 auf bis zu 2,8 Millionen ansteigen (Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2022). Der Betroffenenkreis geht weit über den Kreis der Patientinnen und Patienten hinaus, denn die meisten Menschen mit Demenz leben in privaten Haushalten und werden von Angehörigen (vor allem von ihren Ehepartnern sowie Kindern) betreut und gepflegt (Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2019).

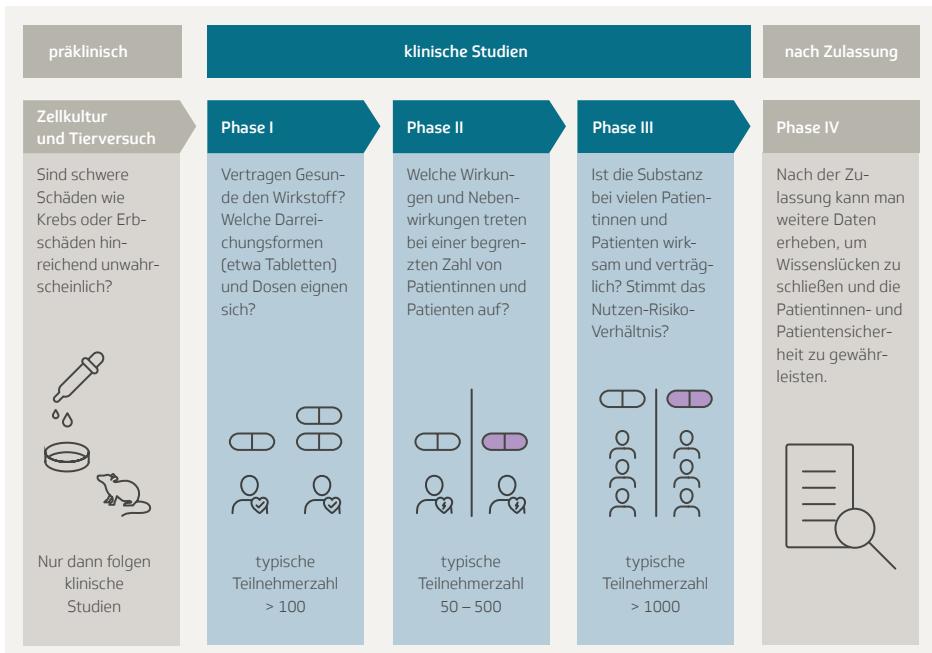
Etwa zwei Drittel der an Demenz Erkrankten sind Frauen (Blotenberg 2019). Vermöglich könnte dies an der längeren Lebenserwartung liegen, aber die Hormonveränderungen im Lebensverlauf (Monatszyklus, Menopause) scheinen ebenfalls ein Auftreten der Erkrankung zu begünstigen (de Lange et al. 2020). Weitere Risikofaktoren, wie zum Beispiel die Belastung durch Pestizide und Pflanzenschutzmittel, werden noch untersucht (Petit et al. 2024). Dagegen erweist sich eine hohe kognitive Reserve als Schutzfaktor (Long et al. 2023), das heißt ein Polster als Vorsorge für den geistigen Abbau im hohen Alter. Allerdings wird eine solche Reserve bereits in jungen Jahren – bis circa 20 Jahre – aufgebaut (William et al. 2019).

Die Erblichkeit der Alzheimer-Krankheit liegt schätzungsweise zwischen 60 und 80 Prozent (Gatz et al. 2006). Da sie nicht auf ein einziges Gen zurückzuführen ist, sondern mit bis zu 75 Genen zusammenhängt (Bellenguez et al. 2022), ist die Krankheit jedoch für die Gentherapie-Forschung nicht geeignet. Kein Wunder also, dass nach vielen gescheiterten Versuchen (siehe Tabelle 1, Abbildung 1) neue Wirkstoffe in der Indikation große Hoffnung hervorrufen. So auch Lecanemab (Leqembi®), das seit Juni 2023 in den Vereinigten Staaten zur Anwendung im frühen Stadium der Erkrankung zugelassen ist. In der Europäischen Union (EU) wird die Zulassung im Frühjahr 2025 erwartet, und im weiteren Jahresverlauf auch die von Donanemab (Kisunla®). Beide Präparate gehören zur Wirkstoffklasse der Amyloid-Antikörper.

Tabelle 1: Übersicht der gescheiterten Amyloid-Antikörper

Zeitpunkt	Begründung	Hersteller
Januar 2014	Nach zwei Phase-3-Studien scheitert Bapineuzumab (Salloway et al. 2014).	Pfizer
Mai 2016	Nach fünf Phase-1- und drei Phase-2-Studien wird die Forschung zum Amyloid-Antikörper Ponezumab gestoppt (ALZFORUM 2023).	Pfizer
Januar 2018	Phase-3-Studie mit Solanezumab zeigt keine Wirksamkeit (Honig et al. 2018).	Eli Lilly
Juni 2022	Forschung mit Antikörper Crenezumab wird endgültig eingestellt (NIA 2022): Zwei Phase-3-Studien zeigten keine klinische Wirksamkeit.	Roche
November 2022	Gantenerumab verfehlt den primären Endpunkt in Phase-3-Studie (Bateman et al. 2023, ÄrzteZeitung 2022).	Roche, MorphoSys
Januar 2024	Aducanumab wird in den Vereinigten Staaten vom Markt genommen, vermeintlich aufgrund mangelnder Wirksamkeit. In der EU war Aducanumab nicht zugelassen worden. Siehe auch Exkurs dazu.	Biogen

Abbildung 1: Studienphasen – Die Phasen klinischer Studien



Quelle: IQWiG 2022

Glossar Begriffserklärungen für den Text ab Seite 14.

ApoE4 Apolipoprotein E (ApoE) versorgt die Nervenzellen mit Fettsäuren, die wichtige Bestandteile von Zellen sind. Beim Menschen existieren: ApoE2, ApoE3 und ApoE4. ApoE4 führt zu einem gestörten Fettsäurestoffwechsel (Asaro et al. 2021), was zur Schädigung des Gehirns beiträgt. Der Anteil an ApoE4 ist genetisch bedingt.

Amyloid Amyloid beziehungsweise beta-Amyloid ist ein Eiweiß, das sich im Gehirn ablagert.

ARIA ARIA steht für Amyloid-related Imaging Abnormality, übersetzt Amyloidbedingte Bildgebungsanomalien. ARIAs sind MRT-Signalanomalien, die sich als Ödem/Erguss (ARIA-E) oder Mikroblutung (ARIA-A) äußern.

Genotypisierung Untersuchung, die die genetische Zusammensetzung (Genotyp) eines Lebewesens bestimmt.

Lumbalpunktion Bei einer Lumbalpunktion wird mit einer speziellen Nadel im Bereich der Lendenwirbel eine kleine Menge Hirn- oder Rückenmarksflüssigkeit (Liquor) aus dem Wirbelkanal (Spinalkanal) entnommen.

MRT Die Magnetresonanztomographie wird auch Kernspintomographie genannt. Bei diesem nicht-invasiven bildgebenden Verfahren werden mithilfe von Magnetfeldern Bilder vom Körper Schicht für Schicht erstellt.

PET PET steht für Positronenemissionstomographie. Eine PET-Untersuchung ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, mit dem physiologische und biochemische Vorgänge auf molekularer Ebene im Körper quantitativ untersucht werden können.

Surrogatparameter Ein Surrogatparameter ist eine Ersatzgröße, die sich schnell und einfach messen lässt. Ein Beispiel für einen Surrogatparameter ist die Senkung des Cholesterinwertes bei der Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen. Menschen mit hohen Cholesterinwerten haben ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Daher wird in manchen Untersuchungen gemessen, ob ein Medikament einen erhöhten Cholesterinwert senkt, um daraus abzuleiten, dass die Einnahme dieses Arzneimittels kardiovaskuläre Ereignisse verhindern kann. Allerdings stimmt die Annahme nicht immer. Daher muss genau geprüft werden, ob ein Surrogatparameter die Wirkung eines Medikaments auf für Patientinnen und Patienten wichtige Größen, wie zum Beispiel die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse, korrekt widerspiegelt.

Was muss man über Lecanemab beziehungsweise über Amyloid-Antikörper wissen? Wie kann man wissen, ob Angehörige für die Behandlung mit diesen Arzneimitteln infrage kommen?

Die sogenannte Amyloid-Hypothese wird seit Jahrzehnten erforscht (siehe Tabelle 1). Demnach soll die Ablagerung des Eiweißes beta-Amyloid im Gehirn eine wesentliche Rolle in der Krankheitsentstehung spielen. Umgekehrt wird postuliert, dass die Beseitigung solcher Amyloid-Plaques sich günstig auf den Verlauf der Alzheimer-Krankheit auswirken würde. Allerdings handelt es sich bei den Amyloid-Plaques um einen Surrogatparameter, sodass die klinische Wirkung ihrer Beseitigung anhand eines Scores, zum Beispiel des sogenannten CDR-SB (Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes), gemessen werden muss.

In der Zulassungsstudie zeigte sich nach einer 18-monatigen Behandlung mit Lecanemab ein Unterschied von 0,5 Punkten im CDR-SB. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, aber die klinische Signifikanz bleibt unklar. Denn der minimale klinisch bedeutsame Unterschied, das heißt der Unterschied, bei dem ein bedeutsamer Effekt bei der Patientin beziehungsweise bei dem Patienten bemerkbar sein soll, soll

bei Menschen mit milder Alzheimer-Krankheit 1,63 betragen (Andrews et al. 2019). Bei Donanemab betrug der Unterschied nach ebenfalls 18 Monaten 1,20 (Sims et al. 2023).

Darüber hinaus traten in der Zulassungsstudie bei 21,5 Prozent der mit Lecanemab behandelten Patientinnen und Patienten ARIAs auf, im Vergleich zu 9,5 Prozent in der Placebo-Gruppe. Dabei waren bei 3,5 Prozent der Patientinnen und Patienten aus der Lecanemab-Gruppe symptomatische und zum Teil schwerwiegende Hirnschwellungen oder -blutungen zu beobachten, im Vergleich zu 0,2 Prozent in der Placebo-Gruppe. Bei den asymptomatischen ARIAs ist die klinische Bedeutung unklar. Auch in klinischen Studien mit Donanemab traten ARIAs mit einer Häufigkeit von über 30 Prozent auf (Rashad et al. 2022). Aufgrund des ARIA-Risikos gelten die Einnahme von Antikoagulantien sowie ein schlecht eingestellter Bluthochdruck als Gegenanzeigen für die Verordnung von Amyloid-Antikörpern. Des Weiteren treten ARIAs vermehrt bei Trägerinnen und Trägern des ApoE4-Gens auf. Aus diesem Grund setzt eine Behandlung mit einem Amyloid-Antikörper eine Genotypisierung voraus. Für Patientinnen

und Patienten mit dem mit einem erhöhten ARIA-Risiko assoziierten Genotyp ist eine Behandlung ausgeschlossen. Dadurch wird das Risiko auf ARIA zwar gesenkt, aber nicht beseitigt.

Vor Beginn der Behandlung mit einem Amyloid-Antikörper muss die Diagnose gestellt werden. Die Amyloid-Antikörper sind ausschließlich bei milder Alzheimer-Demenz indiziert. In fortgeschrittenen Fällen scheiden sie aus. Darüber hinaus muss das Vorhandensein von Amyloid-Plaques durch ein bildgebendes Verfahren (PET) oder eine Lumbalpunktion bestätigt werden. Trifft die Indikation und keine der

Gegenanzeichen zu, kann eine intravenöse Infusion mit Lecanemab alle zwei Wochen in Betracht gezogen werden. Bei Donanemab dagegen erfolgen die Infusionen alle vier Wochen. Aufgrund des Sicherheitsprofils, insbesondere des ARIA-Risikos, müssen bei beiden Präparaten zu vorgegebenen Zeitpunkten Kontrollen durch PET-Scans erfolgen. Nach Beseitigung der Amyloid-Plaques wird Donanemab abgesetzt. Aus diesen Gründen wurde Lecanemab mit der Auflage zugelassen, ausschließlich im Rahmen eines geeigneten Sicherheitsprogramms verabreicht zu werden und unter der Bedingung, dass Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit erfasst werden.

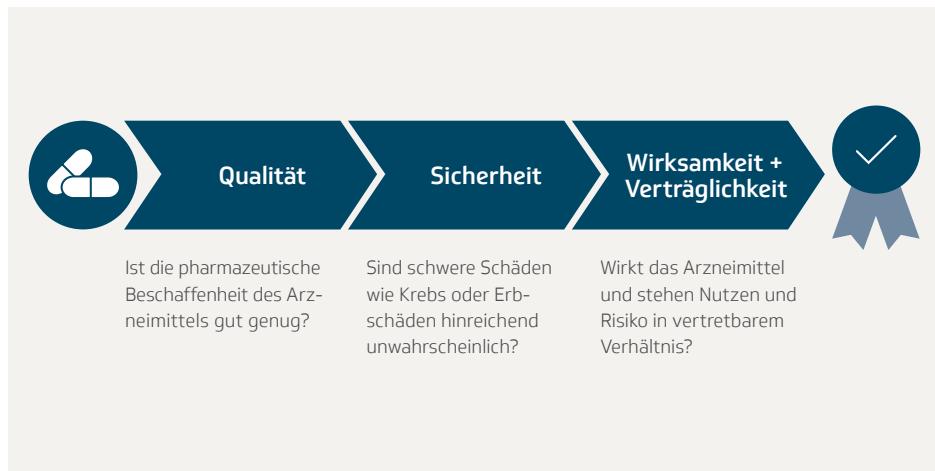
Siehe auch „Der ICER-Bericht im Überblick“ für eine Bewertung von Lecanemab kurz vor der FDA-Zulassung sowie unser Gespräch mit Dr. Daniel Press, der seitdem das Präparat einsetzt.

Lecanemab ist seit 2023 in den Vereinigten Staaten und seit August 2024 in Großbritannien zugelassen und wird erst in 2025 in Deutschland verfügbar sein. Für Donanemab wird der Antrag auf Zulassung in der EU seit August 2023 geprüft (in den Vereinigten Staaten seit Juli 2024 zugelassen, in Großbritannien seit Oktober 2024). Warum ist die EU beziehungsweise Deutschland spät dran? Tatsächlich wurde Lecanemab in der EU später als in den Vereinigten Staaten (Januar 2023), Japan (September 2023, (EISAI 2023a)), China (Januar 2024 (EISAI 2024)) oder Großbritannien (August 2024) zugelassen. Allerdings ist in diesen Ländern eine Zulassung nicht mit einer Kostenübernahme und somit einem breiten Zugang gleichzustellen, anders als in Deutschland (siehe Abbildung 2). In China ist das Arzneimittel erst einmal dem privaten Markt, das heißt Selbstzahlern, vorbehalten. Kostenpunkt: 2.508 Chinesische Yuan pro Vial (NASDAQ

2024), das heißt circa 325 Euro und damit circa 33.800 Euro im Jahr. Auch in Großbritannien werden aufgrund der vorläufigen Kostennutzenbewertung der Gesundheitsbehörde NICE (National Institute for Health and Care Excellence, siehe auch ICER-Bericht) die Kosten für Lecanemab nicht durch die gesetzliche Krankenversicherung National Health Service (NHS) übernommen. NICE berücksichtigte in der Bewertung die Kosten für die Diagnostik, die ApoE-Genotypisierung zur Feststellung der Behandlungseignung, die ärztliche Leistung in Zusammenhang mit den Infusionen sowie regelmäßige MRT-Scans zur Erkennung von Hirnschwellungen und -blutungen. Dadurch lagen die Gesamtkosten erheblich über dem Schwellenwert der für das NICE akzeptablen Kosten.

Dass die EMA (European Medicines Agency) im Juli 2024 Lecanemab zunächst keine Zulassungsempfehlung erteilte, lag an der Nutzen-Risiko-Bewertung: es herrschte keine Klarheit darüber, dass der Nutzen die Risiken überwiegt.

Abbildung 2: Die Hürden der Arzneimittelzulassung



Quelle: IQWiG 2022

„In vielen Ländern gilt eine vierte Hürde, nämlich die Kosten-Nutzung-Bewertung. In anderen Worten, zugelassene Arzneimittel sind zwar auf dem Markt, werden jedoch aufgrund der Bewertung vom öffentlichen Gesundheitssystem nicht bezahlt beziehungsweise erstattet. Somit mag die Nachricht der Zulassung eines Präparates in vielen anderen Ländern den Eindruck erwecken, das Medikament wäre in diesen Ländern breit zugänglich, während in der Realität die Kosten für das Präparat von mehreren Gesundheitssystemen nicht übernommen werden. Eine Lage, die in Deutschland nicht zustande kommen kann. Denn hierzulande stehen Arzneimittel den

Versicherten mit Zulassung zur Verfügung einschließlich der Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen. In Bezug auf Arzneimittel sind in erster Linie die Ärztinnen und Ärzte zu einer wirtschaftlichen Verordnungsweise gesetzlich angehalten: „Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen“ (§ 12 Abs. 1 SGB V).

Exkurs: Aducanumab

Sicher ist es auch relevant zu erfahren, dass Lecanemab der zweite Vertreter der Wirkstoffklasse der Amyloid-Antikörper ist, der in der EU eine Zulassung beantragte. Die EMA hatte das erste Antikörper-Präparat Aducanumab (Aduhelm®) abgelehnt, weil die Wirksamkeit umstritten war. Aducanumab ist 2021 in den Vereinigten Staaten zugelassen worden, wurde jedoch inzwischen vom Hersteller wieder vom Markt genommen.

Der Werdegang von Aducanumab – Oktober 2018 Die Phase-1B-Studie PRIME mit Aducanumab zeigt anhand von PET-Scans eine signifikante Reduktion von Amyloid-Plaques (von Rosenstiel et al. 2018). Der Hersteller Biogen entscheidet, direkt im Anschluss zwei Phase-3 randomisierte klinische Studien (RCT) zu starten. Die Studien EMERGE und ENGAGE sind identisch im Design.

März 2019 Beide Phase-3-RCTs werden frühzeitig beendet. Die Interimsanalyse der Studien hatte gezeigt, dass der primäre Endpunkt nicht erreicht werden konnte.

Dieser Endpunkt war kein Surrogatparameter sondern klinischer Natur, nämlich die Verlangsamung des kognitiven Abbaus. Bei der Interimsanalyse wurden aufgrund des identischen Designs ähnliche Ergebnisse in beiden Studien angenommen. Nach Beendigung und weiteren statistischen Analysen (Knopman et al. 2021) stellt sich jedoch heraus, dass in einer der Studien Aducanumab in der Hoch-Dosierungs-Gruppe wieder (wie in PRIME zuvor) eine signifikante Reduktion von Amyloid-Plaques zeigte. Anhand dieser Daten wird die Zulassung beantragt.

November 2020 Im Rahmen eines traditionellen Zulassungsverfahrens entscheidet der Beratungsausschuss der FDA einstimmig (mit einer Enthaltung) (Alexander et al. 2021) gegen die Zulassung von Aducanumab. Die klinische Wirksamkeit wird als unzureichend belegt angesehen.

Juni 2021 Im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens wird Aducanumab durch die Food and Drug Administration (FDA, Zulassungsbehörde) in der frühen Alzheimer-Krankheit zugelassen.

Die FDA kann Arzneimittel für schwerwiegende Erkrankungen im beschleunigten Verfahren zulassen, wenn ein ungedeckter medizinischer Bedarf besteht und ein Arzneimittel nachweislich eine Wirkung auf einen Surrogatendpunkt hat, die mit hinreichender Wahrscheinlichkeit einen klinischen Nutzen für die Patientinnen und Patienten vorhersagt. In anderen Worten: In einem solchen Verfahren muss die klinische Wirksamkeit nicht belegt werden, wenn postuliert wird, dass die Änderung eines Biomarkers, in diesem Fall die durch PET-Scans ermittelte Reduktion an Amyloid, zu einer klinischen beziehungsweise symptomatischen Besserung der Krankheit führen könnte – eine Annahme, die in der Medizin nicht immer zutrifft.

Damit wird Aducanumab das erste zugelassene Arzneimittel in der Indikation Alzheimer-Krankheit seit fast 20 Jahren. Die Therapiekosten betragen jährlich 56.000 US-Dollar, umgerechnet etwa 46.000 Euro (Mahase 2021).

Juni 2021 Die Beraterinnen und Berater, bei denen es sich zumeist um unabhängige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler handelte, wandten sich gegen die Entscheidung der Behörde, dem Unternehmen zu gestatten, seinen Endpunkt auf ein Surrogat (reduzierte Amyloidspiegel) umzustellen und nicht auf den klinischen Endpunkt, der

in Studien gemessen worden war (Alexander et al. 2021). Drei Berater des Beratungsausschusses treten aus Protest zurück (Mahase 2021).

Dezember 2021 Die EMA lehnt den Antrag auf Zulassung von Aducanumab ab. Begründet wird die Entscheidung mit der nicht nachgewiesenen Wirksamkeit und den zum Teil schweren Nebenwirkungen des Medikaments. Denn Aducanumab kann Hirnschwellungen und -blutungen verursachen.

Dezember 2021 Biogen senkt den Preis von Aducanumab um Patientinnen und Patienten mit Alzheimer im Frühstadium den Zugang zu erleichtern. Die Jahrestherapiekosten betragen nun 28.200 US-Dollar (BIOGEN 2021).

April 2022 Medicare, die gesetzliche Krankenkasse, beschränkt die Kostenübernahme von Aducanumab auf diejenigen, die an qualifizierten klinischen Studien teilnehmen.

Dezember 2022 Eine Untersuchung des Kongresses ergibt, dass der Genehmigungsprozess von Aducanumab durch die FDA „voller Unregelmäßigkeiten“ war (U.S. House of Representatives 2022).

Aus dem Untersuchungsbericht geht hervor, dass Mitarbeitende der FDA und Biogen ab Juli 2019 über einen Zeitraum von 12 Monaten mindestens 115 Besprechungen, Telefonate und E-Mail-Austausche abhielten. Als der Beratungsausschuss der FDA die Zulassung von Aducanumab ablehnte, schwenkte die FDA auf ihr beschleunigtes Zulassungsverfahren um. Sie tat dies in einem erheblich verkürzten Zeitrahmen, genehmigte Aducanumab nach einer dreiwöchigen Prüfung und für eine breite Indikation „Menschen mit Alzheimer“, die nicht durch klinische Daten gestützt war, heißt es in dem Bericht. Interne Dokumente, die im Rahmen der Untersuchung erhalten wurden, zeigten, dass Biogen die Indikation trotz eigener Vorbehalte hinsichtlich des Mangels an Beweisen akzeptierte, dass Aducanumab Patientinnen und Patienten in Krankheitsstadien außerhalb der klinischen Studien helfen könnte.

Darüber hinaus war Biogen der Untersuchung zufolge bereit, bis zu mehreren Milliarden Dollar – mehr als das zweieinhalbfache der Entwicklungsausgaben des Medikaments – für aggressives Marketing auszugeben, um dem erwarteten Widerstand gegen die Frage entgegenzuwirken, ob Aducanumab seinen Preis wert sei. Der Bericht besagt, dass die Kampagne Ärztinnen und Ärzte, Patientinnen und Patienten,

Interessengruppen, Versicherer, politische Entscheidungsträgerinnen und -träger sowie People of Colour ansprechen sollte, die in den klinischen Studien des Medikaments drastisch unterrepräsentiert waren.

Januar 2024 Der Hersteller Biogen kündigt an, die Produktion und den Verkauf von Aducanumab in den Vereinigten Staaten einzustellen. In der EU war Aducanumab nie erhältlich.

Wie kann ich unabhängig von einer Arzneimitteltherapie meine Kognition erhalten? Im Jahr 2015 konnte in der Finnish Geriatric Intervention Study (FINGER), einer randomisierten kontrollierten Studie an 1.260 Männern und Frauen im Alter von 60 bis 77 Jahren mit durchschnittlichen oder leicht unterdurchschnittlichen kognitiven Fähigkeiten, durch eine multimodale Intervention aus Ernährung, Bewegung, kognitivem Training und vaskulärer Risikoüberwachung die kognitiven Funktion bei älteren Erwachsenen mit erhöhtem Demenzrisiko nach zwei Jahren aufrechterhalten werden (Ngandu et al. 2015). Nach 24 Monaten waren die kognitiven Fähigkeiten in der FINGER-Interventionsgruppe anhand des Neuropsychological Test Battery z Scores insgesamt um 25 Prozent höher als in der Kontrollgruppe, wo sie abnahmen. Darüber hinaus war die FINGER-Intervention unabhängig vom ApoE4-Status (Solomon et al. 2018) von Vorteil, um den kognitiven Abbau zu verlangsamen.

Im Jahr 2024 wurden die ersten Ergebnisse einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie (Ornish et al. 2024) zur Untersuchung des Effekts einer intensiven Lebensstilumstellung auf die Kognition veröffentlicht. Diese Lebensstilumstellung umfasste:

- Eine Ernährung auf Vollwert- und möglichst wenig verarbeiteter pflanzlicher Basis mit wenig ungesunden Fetten, wenig raffinierten Kohlenhydraten und Süßstoffen, gegebenenfalls mit ausgewählten Nahrungsergänzungsmitteln,
- moderate körperliche Betätigung (zum Beispiel Gehen) mindestens 30 Minuten/Tag und leichte Krafttrainingsübungen mindestens dreimal pro Woche,
- Maßnahmen zur Stressbewältigung wie Meditation, sanfte Yoga-Übungen, Dehnungsübungen, progressive Entspannung oder Atemübungen für insgesamt eine Stunde pro Tag, sowie
- Selbsthilfegruppen zur emotionalen Unterstützung, Stärkung des Gemeinschaftsgefühls, Steigerung der Kommunikationsfähigkeiten und der Programmtreue.

An der Studie hatten 51 Männer und Frauen im Alter zwischen 45 und 90 Jahren mit einer Diagnose von leichter Demenz aufgrund von Alzheimer-Krankheit teilgenommen. Bereits nach 20 Wochen waren, anders als zu Beginn, Unterschiede zwischen der Interventions- und der Placebo-Gruppe festzustellen. Unter anderem veränderte sich der CDR-SB Score in der Interventionsgruppe um 0,08 im Vergleich zu 0,52 in der Kontrollgruppe, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Obwohl diese Werte unter dem oben genannten minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied von 1,63 für CDR-SB bei Menschen mit milder Alzheimer-Krankheit (Andrews et al. 2019) liegen, sind sie bei einer solchen Populationsgröße und nach so kurzer Zeit vielversprechend.

Diese und weitere Studien sind der Hinweis, dass ein gesunder Lebensstil dazu beitragen kann, den kognitiven Abbau zu verhindern.

Wird es Gamechanger im Kampf gegen die Alzheimer-Krankheit geben? Obwohl die Hoffnung sowohl bei den Patientinnen und Patienten und den Angehörigen als auch aus den Fachkreisen nachvollziehbar ist, bleiben zu viele Fragen offen, um bei den Amyloid-Antikörpern von Gamechangers zu sprechen. Um die Wissenslücke zu schließen werden Ärztinnen und Ärzte in den Vereinigten Staaten angehalten, Daten zur Wirksamkeit von Lecanemab in einem Register zu erfassen, um sie für weitere Studien für Forschende zugänglich zu machen. Weitere Erkenntnisse sind dringend notwendig. Zumal nicht auszuschließen ist, dass die Amyloid-Antikörper mittelfristig auch subkutan verfügbar und damit leichter anzuwenden werden. Auch der Einsatz des im Blutplasma vorhandenen

Proteins namens p-tau 217 zur Diagnose und zum Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit (Ashton et al. 2024) könnte die aufwändige MRT-Untersuchung ersetzen und die Bewertung der Amyloid-Antikörper verändern.

Darüber hinaus schreitet die Forschung weiter fort. Das Gehirn ist das Hauptorgan für den Verbrauch von Glukose im Körper, und bereits seit Jahren wird von einem Zusammenhang zwischen Diabetes, insbesondere Typ-2-Diabetes, und der Alzheimer-Krankheit berichtet (Alzheimer Forschung Initiative e.V. 2013, Zeyfang 2017). So ist es nicht überraschend, dass die Wirkung von GLP-1-Analoga bei der Alzheimer-Krankheit untersucht wird. Erste Ergebnisse aus der Phase 3 dazu werden bereits für 2025 erwartet (Novo Nordisk 2020).

4 Zahlen

Abbildung 3: Prävalenz der Demenz bei TK-Versicherten im Jahr 2023 In den Altersstufen bis 79 Jahren waren im Jahr 2023 weniger als 10 Prozent betroffen. Ab 80 Jahren waren Frauen stärker von Demenz betroffen.

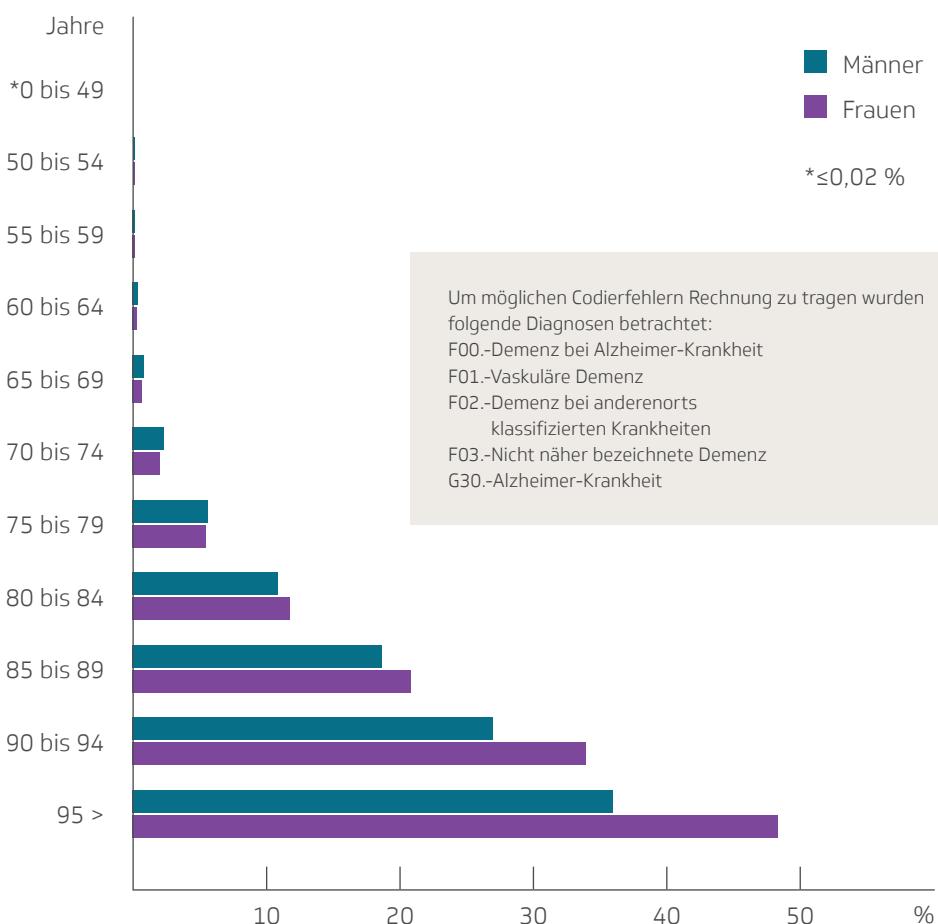


Abbildung 4: Anteil der Demenz-Erkrankten mit Verordnung mindestens eines Antidementivums im Jahr 2023



Abbildung 5: Verteilung des Verbrauchs (Tagesdosierungen) an Antidementiva im Jahr 2023 Bis zu circa ein Drittel der an Demenz Erkrankten im Alter zwischen 75 und 84 Jahren bekamen im Jahr 2023 mindestens ein Antidementivum verordnet (Abbildung 4). Memantin wird zur Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz eingesetzt und dürfte somit ein Ausschlusskriterium für den Einsatz der Amyloid-Antikörper darstellen. Donepezil, Rivastigmin und Galantamin werden zur Behandlung von leichter bis moderater Demenz angewendet. Am meisten wurde Donepezil verordnet (Abbildung 5).

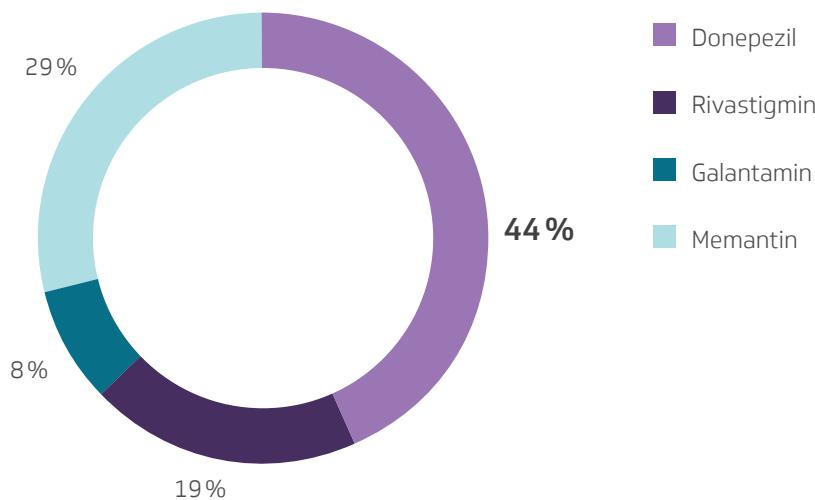


Abbildung 6: Prozentualer Anteil der Hauptverordner (nach fachärztlicher Gruppe) von Antidementiva im Jahr 2023 bei der TK Am häufigsten wurden Antidementiva Demenzerkrankten der TK von Hausärztinnen und Hausärzten und Ärztinnen und Ärzten der Nervenheilkunde, Neurologinnen und Neurologen oder Psychiaterinnen und Psychiatern verordnet (Abbildung 6).

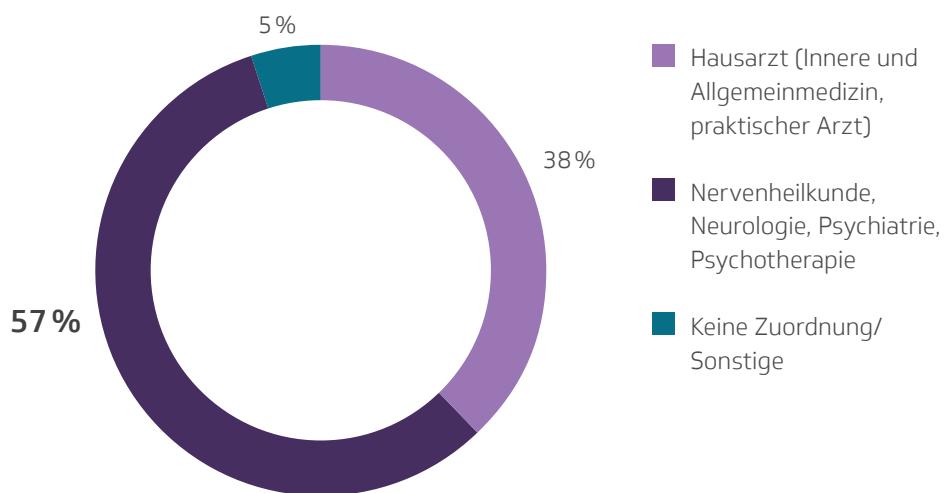
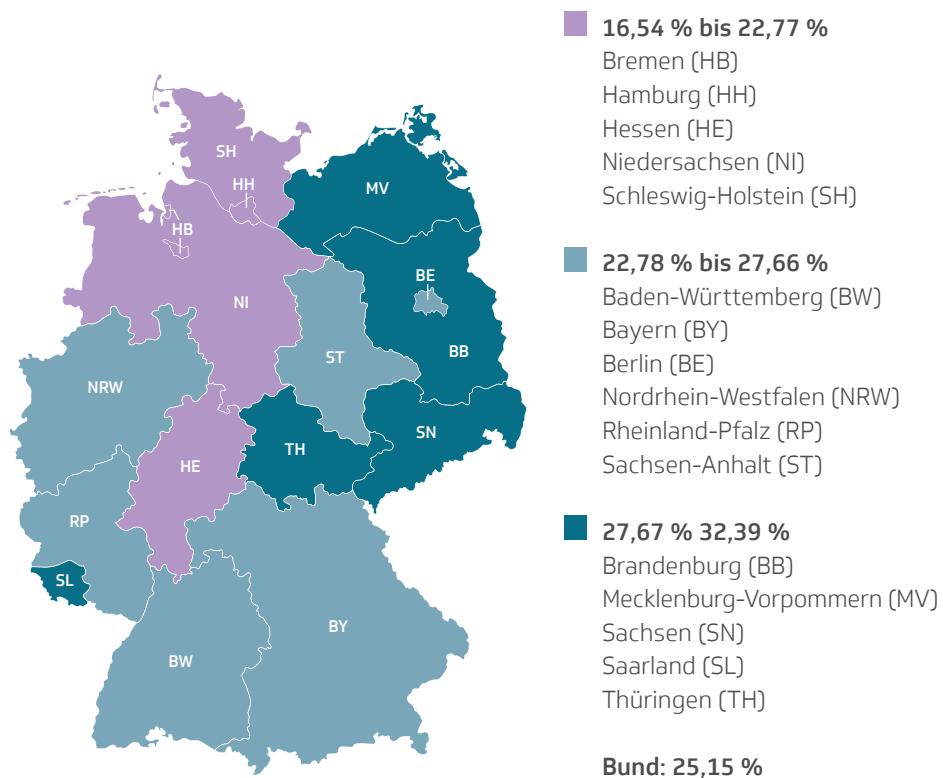


Abbildung 7: Regionales Verordnungsgeschehen von Antidementiva bei Demenz bei der TK im Jahr 2023 In Bremen wurden mit 17 Prozent am wenigsten Antidementiva verordnet (Abbildung 7). Allerdings scheint weiterhin (Glaeske 2018) eine gewisse Untersorgung an Antidementiva zu herrschen: In den Bundesländern, in denen relativ wenige Antidementiva verschrieben wurden, wurden dennoch viele Neuroleptika, Benzodiazepine und Z-Substanzen verordnet. In keinem Bundesland werden weniger als ein Drittel der an Demenz Erkrankten mit Neuroleptika, Benzodiazepinen oder Z-Substanzen versorgt (keine Abbildung).



5

Der ICER-Bericht im Überblick

Die Nutzenbewertung ist ein zentrales Element der Preisbildung von neuen patentgeschützten Arzneimitteln in Deutschland. Das Gutachten zur Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels im Vergleich mit langjährig bewährten Arzneimitteln oder nicht-pharmakologischen Verfahren erstellt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) seit 2011. Die Berechnung und die Einordnung des inkrementellen Kosten-Effektivitätsverhältnisses (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) sowie eine Ausgaben-Einfluss-Analyse sind dabei die Hauptbestandteile der Kosten-Nutzen-Bewertung. Die explizite Empfehlung eines angemessenen Preises auf Basis der Betrachtung aller verfügbaren Komparatoren innerhalb eines gesamten Indikationsgebietes steht nicht im Fokus (IQWiG 2023).

Vorbild für das deutsche IQWiG war das 1999 gegründete britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Zu dessen Aufgaben gehört das sogenannte Single Technology Appraisal, wobei neue Arzneimittel oder neue Indikationen von bereits zugelassenen Arzneimitteln bewertet werden.

In den Vereinigten Staaten dagegen nimmt keine öffentliche Stelle eine Nutzenbewertung für neue Arzneimittel vor. Diese Lücke füllt das Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Das Institut wurde 2006 gegründet und hat seitdem zahlreiche Arzneimittelreporte publiziert. Diese Veröffentlichungen werden von gemeinnützigen Stiftungen und Spenden finanziert (ICER 2024). ICERs Bewertungsmethodik ähnelt die von NICE und von Arzneimittelzulassungsbehörden aus vielen anderen Ländern, wie zum Beispiel Kanada.

ICER verwendet ein Wertbewertungsmodell um, anders als das IQWIG, die angemessenen Therapiekosten für ausgewählte Arzneimittel zu schätzen. Dabei werden sowohl die Gesamtausgaben für Arzneimittel als auch die Zielpopulation für ein neues Arzneimittel berücksichtigt. Um den Nutzen für die Zielpopulation zu bestimmen, verwendet ICER das qualitätsadjustierte Lebensjahr (Quality-Adjusted Life Years, QALYs) bestimmen, inwieweit ein

Arzneimittel das Leben eines erkrankten Menschen verbessern kann, wobei der Wert etwaiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen abgezogen wird. Im Jahr 2016 ermittelte ICER den Wert eines qualitätsbereinigten Lebensjahres auf 150.000 US-Dollar (ICER 2023a).

Anders als beim IQWIG oder dem NICE ist die Grundlage des ICER kein Hersteller-dossier, sondern alle verfügbaren Daten. Dies umfasst Hintergrundinformationen zu der Erkrankung und ihrer Behandlung, die Wirtschaftlichkeit und eine systematische Prüfung der klinischen Evidenz. Darüber hinaus bietet das ICER Interessenvertre-tenden (Patientenvertretenden, klinischen Expertinnen und Experten, Arzneimittel-herstellern, Kostenträgern und politischen Expertinnen und Experten) die Möglichkeit, sich in einer öffentlichen Sitzung während der Berichtsentwicklung einzubringen.

Oft erfolgen Arzneimittelzulassungen im EU-Raum nach denen der amerikanischen Behörde. Aus dem Grund ist trotz der methodologischen Unterschiede die Aus-einandersetzung mit den Erkenntnissen des ICER lohnenswert.

Im April 2023 veröffentlicht das ICER eine Kostennutzenbewertung zu Lecanemab (ICER). Die Mehrheit der Gremiumsmitglie-der (12 gegenüber 3) kam zu dem Schluss,

dass die aktuellen Daten nicht ausreichen, um einen gesundheitlichen Nettonutzen von Lecanemab im Vergleich zur alleinigen unterstützenden Behand-lung zu belegen. ICER berechnet einen Benchmark-Preis des gesundheitlichen Nutzens (HPPB) für Leca-nemab zwischen 8.900 und 21.500 US-Dol-lar pro Jahr. Der Jahreslistenpreis beträgt zu dem Zeitpunkt in den Vereinigten Staaten 26.500 US-Dollar. Laut Berechnung vom Hersteller (EISAI 2023b) wäre ein Preis von 37.600 US-Dollar berechtigt gewesen.

Achtung: Bei den Preisangaben im Bericht des ICER handelt es sich um Angaben aus den Vereinigten Staaten. Da Lecanemab in Deutschland noch nicht auf dem Markt ist, liegt kein Herstellerpreis beziehungsweise Erstattungsbetrag vor. Ergänzend zur Zu-sammenfassung des ICER-Berichts hat das ICER einige Fragen zum Bewertungsprozess beantwortet, siehe Dr. Daniel Ollendorf. Unter anderem geht Daniel Ollendorf darauf ein, dass das erhöhte Risiko durch ApoE4 in den Zulassungsdaten für Lecanemab in den vereinigten Staaten nicht berücksichtigt war. Dass dies die Erkenntnisse aus dem ICER-Report nicht infrage stellt, darauf weisen die nachträglich veröffentlichen Sicherheitsinformationen aus der klini-schen Studie CLARITY AD und ihrer open-label Verlängerung (Honig et al. 2024) hin.

Zusammenfassung des ICER-Berichts

Tabelle 2: Hauptergebnisse

Intervention	Lecanemab (Leqembi®, Eisai Co. Ltd)
Vergleich / Alternativleistung	Alleinige unterstützende Pflege
Evidenzbewertung	Vielversprechend, aber nicht eindeutig
Jahres-WAC *	26.500 US-Dollar
Jahres-Benchmark-Preis des gesundheitlichen Nutzens	8.900 – 21.500 US-Dollar
Änderung des Jahrespreises, um den Schwellenpreis zu erreichen	19 – 66 Prozent

* Jahresabgabepreis des Herstellers an den Großhandel

„Einzelpersonen und Familien fürchten die Alzheimer-Krankheit. Daher wird die erste Therapie, mit der Demenz effektiv angehalten oder sogar umgekehrt wird, einen sehr hohen Preis im US-Gesundheitssystem rechtfertigen. Die aktuelle Evidenzlage legt nahe, dass Lecanemab den Verlust der kognitiven Fähigkeiten bei Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit leicht verlangsamt. Angesichts der Risiken von Hirnschwellungen und Hirnblutungen, insbesondere bei Anwendung von Lecanemab außerhalb klinischer Studien, kam unser Bericht zu dem Schluss, dass weiterhin erhebliche Unsicherheiten darüber bestehen, ob der durchschnittliche Nutzen von Lecanemab die Risiken überwiegt. Die Mehrheit des California Technology Assess-

ment Forum war eindeutig nicht davon überzeugt, dass die aktuellen Erkenntnisse hinreichend belegen, dass Lecanemab den Patientinnen und Patienten einen Nettonutzen bietet. Zudem übersteigt Lecanemab bei Heranziehen der besten aktuellen Daten aus den klinischen Studien zu dem angekündigten Listenpreis die typischen Schwellenwerte für die Kosteneffektivität und angesichts der großen Anzahl von Alzheimer-Patientinnen und -Patienten ist es besonders wichtig, dass die Kosten für die Alzheimer-Therapie entsprechend ihrem Wert für die Patientinnen und Patienten berechnet werden.“

ICER Chief Medical Officer,
David Rind, MD

Themen und Empfehlungen

- Alle Interessenvertreter tragen Verantwortung und spielen eine wichtige Rolle dabei, sicherzustellen, dass neue Behandlungsoptionen für Alzheimer-Patientinnen und -Patienten so eingeführt werden, dass die Auswirkungen auf gesundheitliche Ungleichheiten berücksichtigt werden. Dazu gehören beispielsweise eine faire Preisgestaltung anhand von Wertgutachten unabhängiger Analysten zur Vermeidung einer finanziellen Toxizität, die Kostenübernahme für PET-Scans und ApoE-e4-Genotypentests sowie die Erhöhung der Kapazitäten für Vorbeugeuntersuchungen (Screening), Diagnose und Behandlung, insbesondere in ländlichen oder unversorgten Gebieten.
- Die Hersteller künftiger Therapien für die Alzheimer-Krankheit sollten dem Beispiel des Herstellers von Lecanemab folgen, indem sie ihre Preisgestaltung transparent darstellen und explizit begründen. Die Preisgestaltung sollte allerdings auf unabhängigen und nicht von der Industrie finanzierten Gutachten zum jeweiligen Arzneimittel beruhen.
- Die Hersteller sollten sämtliche Daten zu Patientinnen und Patienten veröffentlichen, um Patientinnen und Patienten, Klinikern, Forschern und Aufsichtsbehörden dabei zu helfen, mehr über den Zusammenhang zwischen dem Abbau von Amyloid-Ablagerungen und dem kognitiven Outcome zu verstehen. Andernfalls wird der wissenschaftliche Fortschritt in Bezug auf die zugrundeliegenden Mechanismen der Alzheimer-Krankheit beeinträchtigt.

Klinische Prüfung: Klinische Studien zum wichtigsten klinischen Nutzen

Die Alzheimer-Krankheit ist eine tödlich verlaufende neurodegenerative Gehirnerkrankung, bei der sich allmählich Plaques aus verklumpten Proteinfragmenten (beta-Amyloid-Protein-Plaques) und Fibrillen-Bündel ablagern. Man nimmt an, dass dadurch Nervenzellen geschädigt und sich in der Folge die kognitiven und körperlichen Fähigkeiten verschlechtern. Die Alzheimer-Krankheit betrifft in den Vereinigten Staaten mehr als sechs Millionen Menschen, wobei mehr Frauen als Männer erkranken und schwarze Amerikanerinnen und Amerikaner ein höheres Erkrankungsrisiko tragen. Die Symptome der Alzheimer-Krankheit beinhalten Gedächtnis- und Sprachstörungen, Probleme bei den exekutiven Funktionen sowie räumliche und zeitliche Orientierungsprobleme mit Auswirkung auf die Selbstpflegefähigkeit der Betroffenen. Menschen, die mit Alzheimer leben, benötigen nicht nur eine erhebliche Betreuung, sondern möglicherweise eine ununterbrochene häusliche oder institutionelle Pflege. Betreuungspersonen, meist unbekannte Familienmitglieder und Freunde, können unter der Belastung der Pflege erhebliche negative körperliche, finanzielle und emotionale Folgen erleiden.

Die Alzheimer-Krankheit betrifft in den USA mehr als 6 Millionen Menschen

Die derzeitige Alzheimer-Behandlung konzentriert sich auf eine unterstützende Pflege, insbesondere auf die Behandlung von Demenzsymptomen mit Medikamenten, die den Verlauf der Krankheit allerdings nicht verändern. Aufgrund der verheerenden Belastung durch die Alzheimer-Krankheit besteht ein großer Bedarf an krankheitsverändernden Therapien (DMTs), die das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen oder sogar anhalten. Obwohl Aducanumab (Aduhelm®, Biogen) im Juni 2021 nach einem beschleunigten Zulassungsverfahren für die

Behandlung der Alzheimer-Krankheit zugelassen wurde, bestehen nach wie vor erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich des Nutzens und der Schadensrisiken dieses Arzneimittels. Wir legen in diesem Bericht den Schwerpunkt vor allem auf Lecanemab (Leqembi®, Eisai Co., Ltd), einem monoklonalen Amyloid-Antikörper, der am 6. Januar 2023 in einem beschleunigten Zulassungsverfahren von der FDA aufgrund des Wirkmechanismus der Reduktion

von Amyloid-Plaques aus dem Gehirn zugelassen wurde. Eine vorherige Version dieses Berichts enthielt eine Prüfung von Donanemab. Da der Hersteller am 19. Januar 2023 von der FDA einen „Complete Response Letter“ für die beschleunigte Beantragung von Donanemab als biopharmazeutisches Produkt erhalten hatte, haben wir Donanemab aus dem Bericht entfernt.

Lecanemab wurde in CLARITY AD, einer randomisierten klinischen Phase-3-Studie, untersucht. In der Studie erhielten 1.795 Teilnehmende mit früher Alzheimer-Krankheit (also einer leichten kognitiven Beeinträchtigung, MCI, oder einer leichten Alzheimer-Demenz) eine intravenöse Infusion mit Lecanemab beziehungsweise ein Placebo in einer zweiwöchentlichen Dosierung von 10 mg/kg Körbergewicht. Der primäre klinische Outcome war die Veränderung des mittleren Wertes auf der Bewertungsskala CDR-SB (Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes). Nach 18 Monaten zeigte die mit Lecanemab behandelte Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Verlangsamung des Abbaus kognitiver Fähigkeiten um 27 Prozent. Dies entspricht einem durchschnittlichen Unterschied von circa 0,5 Punkten auf der 18-Punkte-CDR-SB-Skala. Analysen sekundärer Endpunkte, einschließlich anderer Messungen der kognitiven Fähigkeiten

sowie der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten und Pflegepersonen, begünstigten durchweg die mit Lecanemab behandelte Gruppe. Von den mit Lecanemab behandelten Teilnehmenden traten bei 21,5 Prozent Amyloid-bezogene Bildgebungsanomalien mit Ödemen/Erguss (ARIA-E) beziehungsweise Blutungen oder oberflächliche Siderosen (ARIA-H) oder beides auf, verglichen mit 9,5 Prozent in der Placebo-Gruppe. Bei 3,5 Prozent der Patientinnen und Patienten in der Lecanemab-Gruppe traten symptomatische ARIA-E oder ARIA-H auf, verglichen mit 0,2 Prozent in der Placebo-Gruppe.

Wir sind uns nach wie vor nicht sicher, ob die Reduktion von Amyloid-Ablagerungen einen geeigneten Surrogat-Endpunkt für den klinischen Nutzen darstellt und betrachten stattdessen die klinischen Outcomes aus randomisierten Studien. Expertinnen und Experten vertreten jedoch unterschiedliche Meinungen zur klinischen Signifikanz des Ausmaßes der Veränderung des CDR-SB in der Lecanemab-Studie. Sorge bereitet uns nach wie vor, dass die Ereignisse und Folgen der ARIA in der Praxis schwerwiegender sein könnten, wenn die MRT-Überwachung erwartungsgemäß nicht so häufig erfolgt wie in der klinischen Studie oder wenn die behandelte Patientenpopulation von der Studienpopulation abweicht oder die Ärztinnen und Ärzte keine Expertinnen oder Experten sind, wie die an der randomisierten Studie Teilnehmenden.

Klinische Prüfung Insgesamt kann sich der gesundheitliche Nettonutzen von Lecanemab bei Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit als gering oder auch als erheblich erweisen. Zudem besteht nach wie vor die Möglichkeit eines Nettorisikos infolge ARIA. Wir bewerten die Behandlung mit Lecanemab bei einer MCI oder einer AD als „vielversprechend, aber nicht eindeutig“ (P/I).

Langfristige Kosteneffektivität Wir haben die lebenslange Kosteneffektivität von Lecanemab zusammen mit einer unterstützenden Behandlung im Vergleich zur alleinigen unterstützenden Behandlung aus Sicht des Gesundheitssektors (mit Fokus auf die direkten Kosten der medizinischen Versorgung und die individuellen gesundheitlichen Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten) und einer modifizierten gesellschaftlichen Sichtweise (das heißt einschließlich der Auswirkungen auf die Patientenproduktivität, der Pflegezeit, der Lebensqualität der Pflegenden und den bei den Pflegenden verursachten medizinischen Kosten) geschätzt. Aus beiden Perspektiven übertraf der Jahrespreis von Lecanemab von 26.500 US-Dollar die üblichen Kosten-Nutzen-Schwellen. Der Preis-Benchmark des gesundheitlichen Nutzens (Health Benefit Price Benchmark, HBPB) von ICER für Lecanemab beträgt 8.900 bis 21.500 US-Dollar, was einen Rabatt von 66 Prozent bis 19 Prozent auf den Lecanemab-Jahresabgabepreis des Herstellers an den Großhandel (WAC) erfordert.

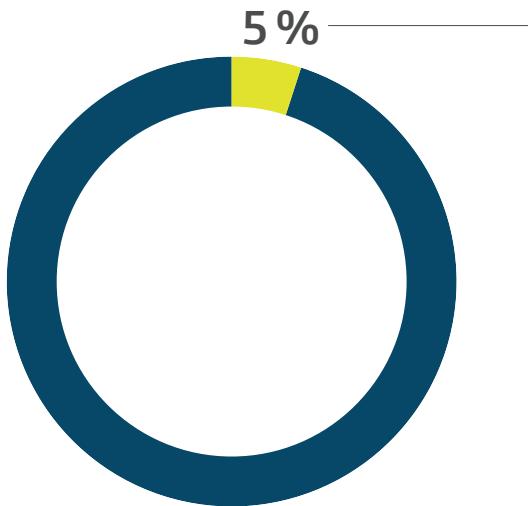
Wirtschaftliche Analyse: Potenzielle Auswirkungen auf den Finanzhaushalt Unter der Annahme des aktuellen Lecanemab-Jahresabgabepreises des Herstellers an den Großhandel könnten circa 5 Prozent der rund 1,4 Millionen US-Patientinnen und -Patienten, die für eine auf Beta-Amyloid gerichtete Alzheimer-Behandlung infrage kommen, innerhalb von fünf Jahren behandelt werden, ohne die potenzielle Obergrenze des Finanzhaushalts von 777 Millionen US-Dollar pro Jahr zu überschreiten.

Daher liegt die kurzfristige potenzielle Auswirkung von Lecanemab auf den Finanzhaushalt bei der derzeitigen Preisgestaltung und der voraussichtlichen Annahme der Behandlung, die voraussichtlich fünf Prozent der teilnahmeberechtigten Population übersteigen wird, über unserem Schwellenwert. Es müssen daher weitere Anstrengungen in Hinblick auf die Erschwinglichkeit und den Zugang in Betracht gezogen werden und aus diesem Grund sprechen wir eine Warnung für den Zugang und die Erschwinglichkeit aus.

Die von ICER ausgesprochene Warnung in Hinblick auf den Zugang und die Erschwinglichkeit soll den Interessengruppen und politischen Entscheidungsträgern signalisieren, dass die mit einer neuen Dienstleistung verbundenen zusätzlichen Gesundheitskosten für das Gesundheitssystem kurzfristig nur schwer bewältigt werden können, ohne dass andere benötigte Dienstleistungen ver-

drängt werden oder ein Druck auf die Kostenträger zu einer drastischen Einschränkung des Zugangs ausgeübt wird oder es zu einem raschen Anstieg der Kosten für die Krankenversicherung kommt, wobei ein nachhaltiger Zugang zu einer hochwertigen Versorgung für alle Patientinnen und Patienten bedroht würde.

Abbildung 8: Lecanemab



Prozentsatz der infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Krankheit, die in einem bestimmten Jahr behandelt werden könnten, bevor der ICER-Schwellenwert für potenzielle Auswirkungen auf den Finanzhaushalt überschritten wird

Beratungen in öffentlichen Versammlungen: Abstimmungsergebnisse

Für Erwachsene mit früher Alzheimer-Krankheit (also einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit sowie leichter Alzheimer-Demenz) gilt:

- Die Mehrheit der Gremiumsmitglieder (12 gegenüber 3) kam zu dem Schluss, dass die aktuellen Daten nicht ausreichen, um einen gesundheitlichen Nettonutzen von Lecanemab im Vergleich zur alleinigen unterstützenden Behandlung zu belegen.

Während ihrer Beratungen haben die Gremiumsmitglieder auch die potenziellen Vorteile und Nachteile von Lecanemab neben den direkten Auswirkungen auf die Gesundheit und die allgemeinen kontextuellen Erwägungen abgewogen. Bei der Abstimmung wurden die folgenden Punkte für die Kostenträger und andere politische Entscheidungsträger als besonders wichtig unterstrichen:

- Grad der Notwendigkeit einer Behandlung einzelner Patientinnen und Patienten auf der Grundlage des kurzfristigen Sterberisikos oder des Fortschreitens bis zur dauerhaften Behinderung;
- das Ausmaß der lebenslangen Auswirkungen der Alzheimer-Krankheit auf einzelne Patientinnen und Patienten ist beträchtlich;

- die Fähigkeit von Patientinnen und Patienten, wichtige Lebensziele in Bezug auf Bildung, Beruf oder Familienleben zu erreichen;
- die Lebensqualität von Betreuungspersonen und/oder die Fähigkeit, wichtige Lebensziele in Bezug auf Bildung, Beruf oder Familienleben zu erreichen.

Lecanemab wurde von der FDA zugelassen und hat einen Jahreslistenpreis von 26.500 US-Dollar. ICER hat einen Benchmark-Preis des gesundheitlichen Nutzens (Health benefit price benchmark, HBPB) für Lecanemab zwischen 8.900 und 21.500 US-Dollar pro Jahr berechnet.

Nach Prüfung der klinischen Evidenz und unter Berücksichtigung der oben genannten sonstigen möglichen Vorteile, Nachteile und kontextuellen Erwägungen bewertete das California Technology Assessment Forum (CTAF, ein unabhängiges Bewertungskomitee) den langfristigen Wert von Lecanemab zu den aktuellen Preisen:

- Eine Mehrheit (15 gegenüber 0) der Gremiumsmitglieder kam zu dem Schluss, dass sich Lecanemab bei derzeitiger Preisgestaltung des Arzneimittels langfristig durch ein „niedriges“ Preis-Leistungs-Verhältnis auszeichnet.

6

Erkenntnisse aus den Vereinigten Staaten

Dr. Daniel Ollendorf ist Wissenschaftlicher Leiter im ICER-Institut. Er ist ebenfalls zuständig für die Bewertungsmethoden medizinischer Verfahren (Health Technology Assessment, kurz HTA). Zusätzlich zu seinen Aufgaben beim ICER unterrichtet Dr. Ollendorf im Graduiertenzertifikatsprogramm des Zentrums für die Nutzen- und Risiko-Bewertung im Gesundheitswesen (Center for the Evaluation of Value and Risk in Health, kurz CEVR) und nimmt an laufenden Forschungsarbeiten teil.



Dr. Daniel Ollendorf

Warum bezieht das ICER Interessenvertreter (Patientinnen und Patienten, klinische Expertinnen und Experten, Hersteller, Kostenträger und politische Expertinnen und Experten) in den Prozess der Berichterstellung ein und wie wird dabei bei Bedarf der Einfluss einer Partei (zum Beispiel des Herstellers oder seines Konkurrenten und so weiter) abgemildert, um die Objektivität des Abschlussberichts sicherzustellen? Es ist wichtig, die Prozesse der Beteiligung von Interessenvertretern und die der Berichterstellung auseinander zu halten. Wir sind der festen Überzeugung, dass der aussagekräftigste Rahmen für jedes Projekt von den Ansichten (und manchmal Daten) der Interessenvertreter bestimmt werden muss, die wahrscheinlich am stärksten von unseren Überprüfungen betroffen sind. Obwohl die Form je nach Umfeld unterschiedlich sein kann, folgt dieser Ansatz den bewährten Praktiken der HTA-Behörden auf internationaler Ebene. Unser umfangreiches Beteiligungsprogramm der Patientinnen

und Patienten stellt sicher, dass unsere Überprüfungen die Lebenserfahrung von Patientinnen und Patienten mit der von uns untersuchten Erkrankung widerspiegeln. Bestimmte Interessenvertreter (hauptsächlich Klinikerinnen und Kliniker sowie Patientinnen und Patienten) können auch als Prüferinnen oder Prüfer unseres Berichtsentwurfs fungieren. ICER übt jedoch jederzeit die vollständige redaktionelle Kontrolle über unsere Berichte und andere Inhalte aus. Es steht uns frei, Vorschläge von Stakeholdern anzunehmen oder abzulehnen. Dies gilt auch für formelle öffentliche Kommentare. Wir können den Bericht als Reaktion auf Kommentare überarbeiten oder auch nicht, basierend auf unserer Einschätzung ihres Wertes und der unterstützenden Hinweise. Unsere Antworten können online auf unserer Webseite gefunden werden, so auch für Lecanemab (ICER 2023c). Wie Sie sehen werden, wird unsere Begründung für die Annahme oder Ablehnung vorgeschlagener Änderungen immer beschrieben.

Die Methodik von ICER wird dafür kritisiert, dass sie die Unterbewertung von Orphan Drugs begünstigt oder weil sie durch die Verwendung von QALY dazu führen könnte, dass Medikamente günstig beurteilt werden könnten, die weniger wirksam, aber wirtschaftlicher als die Standardtherapie sind. Wie gehen Sie mit der Kritik an der Methodik des ICER um beziehungsweise wie reagieren Sie darauf? Jede Methodik, die die Interessen der Stakeholder berührt, wird kritisiert. Was Ihre spezifischen Fragen betrifft, so bestehen die Herausforderungen bei der HTA-Entscheidungsfindung für seltene Krankheiten schon seit langem und stellen eine Spannung zwischen besonderen Zugeständnissen für die sehr sichtbaren und oft herzzerreißenden Erfahrungen von Patientinnen und Patienten mit seltenen Krankheiten und dem potenziellen Schaden für breitere, weniger sichtbare Bevölkerungsgruppen dar, der durch diese besonderen Zugeständnisse entstehen kann. Wir haben eine Anpassung unseres Wertbewertungsmodells (ICER 2017) für extrem seltene Krankheiten entwickelt. Anders als in einigen Einrichtungen (zum Beispiel NICE in Großbritannien) haben wir uns entschieden, keine höhere Kosteneffektivitätsschwelle

oder Gewichtszunahmen für Patientinnen und Patienten in quantitativer Weise zu verwenden, da dies möglicherweise zu Schäden für die Gesundheit und Ressourcen der Gesamtbevölkerung führen kann. Stattdessen ermöglicht unsere Modellierung eine gezielte Diskussion der einzigaretigen Herausforderungen und unerfüllten Bedürfnisse bei extrem seltenen Krankheiten während des Beratungsprozesses, der von den unabhängigen Ausschüssen des ICER durchgeführt wird. So maß der beratende Ausschuss beispielsweise in unserer Überprüfung von Atidarsagen autotemcel (Libmeldy®) zur Behandlung der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) (ICER 2023d) der Bereitstellung dieser Gentherapie eine sehr hohe Priorität zu. Die Behandlung hat das Potenzial, Patientinnen und Patienten dabei zu helfen, wichtige Lebensziele zu erreichen, die sonst nicht erreichbar gewesen wären. Die pflegenden Angehörigen können entlastet werden und ihre Lebensqualität deutlich verbessert. Insgesamt kann die Behandlung die Art und Weise der Versorgung von MLD-Patientinnen und -Patienten grundlegend verändern.

Uns sind keine Beispiele bekannt, in denen in unseren Überprüfungen die Beurteilung „weniger wirksam, aber kostengünstiger als die Standardtherapie“ positiv bewertet wurde. Da wir fast immer neue Produkte überprüfen, die kurz vor der behördlichen Zulassung stehen, wird erwartet, dass die Therapie einen gewissen zusätzlichen Nutzen gegenüber bestehenden Alternativen bietet oder zumindest einen solchen Nutzen verspricht. In einigen Fällen, wenn wir eine umfassendere Überprüfung sowohl neuer als auch etablierter Therapien durchführen, weisen wir möglicherweise auf Situationen hin, in denen wir uns nicht sicher sind, ob neuere Therapien tatsächlich einen Nutzen gegenüber etablierten Medikamenten mit nachgewiesener Erfolgsbilanz bieten. Wir sind der Ansicht, dass dies eine äußerst wichtige politische Überlegung ist, die angesprochen werden muss.

Ungeachtet der Kritik besteht unser Ansatz darin, transparent über die verwendeten Methoden und unsere Gründe für deren Verwendung zu sein, unterstützt durch wissenschaftliche Zitate und Präzedenzfälle aus ähnlichen Zusammenhängen. In unserem Überblick über krankheitsmodifizierende Behandlungen für Multiple Sklerose (MS) (ICER 2023e) haben wir beispielsweise die Leistung von Ocrelizumab, eines neueren Arzneimittels in der Indikation MS, als ähnlich bewertet zu der von Rituximab, einem älteren, aber eng verwandten Medikament desselben Herstellers, das bei MS außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete eingesetzt wird.

Lecanemab wurde auf dem American Academy of Neurology (AAN)-Kongress im April 2024 ausführlich diskutiert. Gibt es seit der Veröffentlichung des Berichts im März 2023 relevante Aktualisierungen zu Lecanemab? Würden Sie zu einer anderen Schlussfolgerung kommen, wenn Sie den Bericht heute (Juni 2024) veröffentlichen würden? Wir haben bei AAN nichts gesehen, was unsere Schlussfolgerungen wesentlich beeinflusst hätte. Aktualisierte Sicherheitsinformationen aus der klinischen Studie CLARITY AD und ihrer open-label Verlängerung wurden im Mai veröffentlicht (Honig et al. 2024) und deuteten darauf hin, dass es nach drei

Monaten eine erhebliche Anzahl von ARIA-Ereignissen geben könnte, insbesondere bei Patientinnen und Patienten, die homozygot für ApoE4 sind. Wir bezweifeln, dass dies das Ergebnis unserer Modellierung wesentlich beeinflussen würde, und es hätte keinen Einfluss auf die Schlussfolgerungen zum Nettonutzen, aber wenn wir den Bericht aktualisieren würden, würden wir das Auftreten dieser Ereignisse mindestens bis zu sechs Monate lang im Abschnitt über klinische Schäden vermerken.

Würde sich die Nutzen-Risiko-Bewertung von Lecanemab erheblich ändern, wenn eine Blutuntersuchung zum Beispiel des Tau-Protein-Spiegels die durch die Behandlung erforderlichen bildgebenden Untersuchungen oder Lumbalpunktionen ersetzen könnte? Nein. Obwohl eine Lumbalpunktion oder ein PET-Scan zu zusätzlichen Kosten führt, glauben wir nicht, dass dies die Risiken oder Vorteile der Behandlung mit Lecanemab beeinflusst. Wir glauben nicht, dass es bereits ausreichende Beweise gibt, um zu wissen, ob die Messung von Tau (egal mit welcher Methode) zu einer besseren Auswahl der Patientinnen und Patienten für die Behandlung mit anti-amyloiden monoklonalen Antikörpern führen und dadurch das Nutzen-Risiko-Verhältnis beeinflussen würde.

Dr. Daniel Press ist kognitiver Neurologe und Dozent für Neurologie an der Harvard Medical School. Er leitet die Abteilung für kognitive Neurologie am Beth Israel Deaconess Medical Center.

Die EU-Zulassung von Lecanemab sieht ein Aufnahmeprogramm vor. An Ihrem Krankenhaus haben Sie auch ein Aufnahmeprogramm für Lecanemab implementiert. Was können Sie uns darüber sagen? Wir haben in der Tat ein Programm nur für diese Therapie entwickelt. Diese Prozesse zur Beurteilung der Patientinnen und Patienten laufen getrennt von den übrigen Aktivitäten unserer Gruppe für kognitive Neurologie. Wir nennen es DIAD, Disease-modifying Immunotherapy in Alzheimer's Disease (Krankheitsmodifizierende Immuntherapie bei Alzheimer-Krankheit). Im Rahmen von DIAD werden die Patientinnen und Patienten untersucht, um herauszufinden, ob sie für die Therapie geeignet sind. Sie werden einer Genotypisierung unterzogen, um sicherzustellen, dass sie nicht ApoE4-homozygot sind. Sie bekommen ein MRT, um sicherzustellen, dass keine Ausschlusskriterien zutreffen. Sie bekommen ein erstes kognitives Screening, um sicherzustellen, dass sie ungefähr geeignet sind. Wenn bei diesen Schritten alles gut aussieht, finden detailliertere kognitive Tests statt. Wir überprüfen alle Ergebnisse



Dr. Daniel Press

als Gruppe, in einem Konsenstreffen. Als letztes, weil das teuer und schwierig ist, machen wir eine Amyloid-PET-Bildgebung. Das behalten wir uns also für die Patientinnen und Patienten vor, die alle anderen Hürden genommen haben. Jene, die mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Behandlung geeignet sein könnten. In unserem Krankenhaus haben wir etwa 240 Personen untersucht, und etwa 110 bis 130 kamen nicht infrage, weil ihr Zustand zu weit fortgeschritten war oder die Bildgebung Befunde aufwies. Sie wurden also ausgeschlossen. Etwa 130 durchlaufen derzeit das Programm und 40 erhalten die Infusion. Insgesamt haben wir in Bostons drei großen akademischen medizinischen Zentren – uns, dem Mass General Hospital und dem Brigham and Women's Hospital – meiner Schätzung nach zwischen 1.000 und 1.500 Personen untersucht.

Es gibt eigentlich nur die drei zuvor genannten Krankenhäuser, die eine nennenswerte Anzahl von Patientinnen und Patienten behandeln. Die anderen Krankenhäuser haben entweder noch nicht begonnen oder behandeln ein oder zwei Patientinnen oder Patienten, da man eine Menge Infrastruktur benötigt, um diese Patientinnen und Patienten zu betreuen, zum Beispiel um sicherzustellen, dass sie die MRTs erhalten und auf ARIA untersucht werden. Es ist also schwierig, dies in Gang zu bringen. Jedes Krankenhaus ist bei dem Versuch, diese Programme auszuweiten, auf Herausforderungen gestoßen. Für unser Krankenhaus im Besonderen ist der limitierende Faktor die Infusionskapazität. Unser Infusionszentrum ist komplett ausgelastet. Auch aufgrund der Tatsache, dass wir bei Lecanemab zumindest bei den ersten paar Infusionen eine vierstündige Beobachtungszeit beachten. Wir hatten keinen Fall eines anaphylaktischen Schocks, aber wir hatten Patientinnen und Patienten mit zumindest mäßigen Infusionsreaktionen etwa 3,5 Stunden nach der Infusion.

Welche Herausforderungen mussten Sie bewältigen, nachdem Lecanemab zugelassen wurde? Wie sind Sie damit umgegangen? Es gab einige Herausforderungen. Lecanemab wurde im Juli 2023 von der FDA zugelassen, und wir haben unseren ersten Patienten im September behandelt. Aber wir haben bereits sechs Monate vor der FDA-Zulassung mit wöchentlichen Meetings begonnen, um alle Prozesse zu koordinieren. Wir haben Kontakt zu unserem Radiologie-Team aufgenommen, damit wir die Sequenzen zur Suche nach ARIA definieren, die Schulung zur ARIA-Untersuchung aufbauen und sie auf die Anzahl der MRTs vorbereiten konnten, die wir zur Nachverfolgung unserer Patientinnen und Patienten anordnen würden, sowie auf die MRTs, die zu Beginn durchgeführt werden. Es musste sichergestellt werden, dass das Team qualifiziert ist. Unter anderem mussten wir festlegen, ob das MRT zu Beginn bei 3 Tesla oder 1,5 Tesla durchgeführt werden musste, da Mikroblutungen bei 3 Tesla besser sichtbar sind, haben wir das als Kriterium festgelegt. Es gibt einen ganzen Radiologiepfad mit dem MRT zu Beginn und dann allen Folge-MRTs zur ARIA-Überwachung. Das erforderte mehrere Meetings. Wir mussten einen Weg für ApoE-Gentests schaffen. Denn vor dieser Therapie haben

wir gelegentlich, aber sehr selten, ApoE-Genotypen angefordert. Also mussten wir einen Weg schaffen, um in jedem Raum eine informierte Einwilligung für genetische Tests zu erhalten und die Patientinnen und Patienten darüber aufzuklären, was ApoE ist. Wir haben in verschiedenen Einrichtungen auch mit Hausärztinnen und Hausärzten Vorträge über diese Therapie, mögliche Vorteile und Nebenwirkungen gehalten und darüber, welche Patientinnen und Patienten zu uns geschickt werden sollten.

Wir trafen uns mit unserem Verwaltungsteam, weil diese Patientinnen und Patienten viele Nachuntersuchungen benötigen. Wir mussten dafür einen Verwaltungsweg schaffen.

Und dann haben wir ein Team aus Neurologen und Neurologen sowie Neuropsychologinnen und Neuropsychologen für kognitive Tests gebildet. In unserem Krankenhaus haben wir als Startuntersuchung einen einstündigen Testblock für Patientinnen und Patienten entworfen. Damit bekommen wir ein wirklich gutes Gefühl dafür, in welchem Stadium der Krankheit sie sich befinden und welches Profil sie haben.

Und schließlich haben wir auch einen Sozialarbeiter in unserem Team, weil wir viele Patientinnen und Patienten identifizieren, die Sozialarbeit benötigen. Sowohl Patientinnen und Patienten, die am Ende in unser Programm aufgenommen werden, als auch insbesondere solche, die am Ende abgelehnt werden, weil die Krankheit zu weit fortgeschritten ist. Was passiert mit ihnen, wenn sie zurück in die hausärztliche Praxis geschickt werden? Wir brauchten eine Strategie, um ihnen zu helfen.

Es war ein harter Kampf. Tatsächlich ist es nicht so schwer, das Medikament alle zwei Wochen zu verabreichen. Und aus Kostensicht sind die ärztlichen Leistungen, die ich aufgelistet habe, im Vergleich zum Medikament selbst nicht so teuer. Aber aus Systemsicht ist die Einrichtung und Koordination dieser Prozesse der größte Aufwand.

Sind Psychiaterinnen und Psychiater an dem Programm beteiligt? In den Vereinigten Staaten sind Psychiaterinnen und Psychiater an der Behandlung von Stimmungsschwankungen und Demenz beteiligt, aber in der Regel führen sie keine kognitiven Tests durch, die jemanden ein- und ausschließen würden. Unsere Hausärztinnen und Hausärzte – nicht alle, aber viele von ihnen – sind bereit, das MOCA (Montreal Cognitive Assessment, 10-12-minütiger Test) oder das MMSE (Mini-Mental State Exam, 6-8-minütiger Test) durchzuführen, um uns beim Screening zu helfen. Wir sind in dieser Hinsicht nicht zu streng, weil wir über genügend Kapazitäten auf klinischer Seite verfügen, sodass die Fachärztinnen und Fachärzte für Neurologie die überwiesenen Patientinnen und Patienten einmal untersuchen und sie dann an die Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmediziner zurückverweisen können.

Was können Sie hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit über Lecanemab und Donanemab sagen? Wie ist Ihre Erfahrung bisher? Zur Erinnerung: Diese Medikamente verlangsamen das Fortschreiten der Krankheit im Durchschnitt nur um etwa 25 bis 30 Prozent. Wenn ich mit Patientinnen und Patienten oder

anderen Ärztinnen und Ärzten spreche, die sich damit befassen, verwende ich die Analogie: Wenn Sie sich vorstellen, dass die sich verschlimmernende Alzheimer-Krankheit einer Person, wie ein Auto ist, das mit 65 km/h einen Hügel hinunterrollt, verlangsamen diese Medikamente das Auto auf 50 km/h. Sie halten das Auto nicht an. Das Auto fährt nicht wieder den Hügel hinauf. Aber sie verlangsamen es um etwa 25 bis 30 Prozent. Und der Grund, warum wir als Fachgebiet so aufgeregt sind, ist, dass wir zum ersten Mal entdecken, dass es im Auto ein Bremspedal gibt. Wir treten nicht so stark auf das Bremspedal, wie wir es gerne hätten, aber wir haben zumindest endlich angefangen, auf das Bremspedal zu treten. Anders ausgedrückt sage ich oft Folgendes: Dieses Medikament wirkt absolut definitiv ... ein wenig. Es wirkt, aber nur ein wenig. Manche Leute behaupten, es wirke überhaupt nicht. Ich denke, es ist auf statistisch signifikanter Ebene klar, dass es ein wenig wirkt. Umgekehrt behaupten andere Leute, wir hätten Alzheimer geheilt, und das ist natürlich auch falsch. Aber es wirkt ein wenig.

Ein paar Dinge muss ich noch sagen. Auf der Ebene des einzelnen Patienten/der einzelnen Patientin kann man nicht sagen, ob es wirkt oder nicht. Wenn also Frau Jones zu mir kommt und sagt: „Dr. Press, ich nehme diese Infusionen jetzt seit sechs Monaten. Hilft es?“, sage ich ihr: „Ich weiß es nicht. Im Durchschnitt ist es wahrscheinlich, aber ich kann nicht versprechen, dass es bei Ihnen um mehr als 25 Prozent oder weniger als 25 Prozent verlangsamt.“ Das ist ein Problem für unser Fachgebiet. Wir arbeiten an Strategien, um es anzugehen, aber wir haben keine Möglichkeit, das zu verbessern.

In den klinischen Studien scheint die Rate der ARIAs bei Donanemab etwa doppelt so hoch zu sein wie bei Lecanemab, und das macht uns ziemliche Sorgen. Aber erst vor zwei Monaten wurden die Ergebnisse der Studie TRAILBLAZER 6 auf dem Alzheimer-Kongress in Madrid vorgestellt. Dabei wurde eine leichte Änderung im Aufdosierungsschema von Donanemab verwendet, die die ARIA-Rate deutlich senkt, sodass Donanemab fast so sicher erscheint wie

Lecanemab. Bisher haben wir noch nicht mit der Verabreichung von Donanemab begonnen. Wir werden wahrscheinlich im Januar 2025 damit beginnen und diese neue Infusionsstrategie verwenden, um das ARIA-Risiko zu senken. Donanemab hat gegenüber Lecanemab eine Reihe von Vorteilen. Offensichtlich die einmal monatliche Verabreichung im Vergleich zu einer Infusion alle zwei Wochen. Die Infusionszeit beträgt außerdem nur 30 Minuten. Die Beobachtungszeit beträgt bei den ersten paar Infusionen eine Stunde und verringert sich danach auf 30 Minuten. Bei über der Hälfte der Patientinnen und Patienten kann die Infusion nach einem Jahr abgesetzt werden. Das sind fünf bedeutende Faktoren, die die Behandlung sowohl für uns in Bezug auf unsere Infusionskapazität, als auch für unsere Patientinnen und Patienten, deutlich verbessern werden. Wir planen bei den meisten unserer Patientinnen und Patienten Donanemab einzusetzen. Wir haben darüber nachgedacht, Patientinnen und Patienten von Lecanemab auf Donanemab umzustellen, werden das aber nicht tun, da wir keine Sicherheitsdaten dazu haben.

Was ARIAs betrifft, so treten sie am Anfang definitiv häufiger auf. Unter den rund 50 Patientinnen und Patienten, die wir gesehen haben, hatten wir zwei Personen mit mittelschwerer bis schwerer ARIA nach bildgebenden Merkmalen. Eine von ihnen musste kürzlich ins Krankenhaus eingeliefert werden. Und wir hatten ein oder zwei Fälle von leichter ARIA. Wir hatten eine ungewöhnliche Verteilung im Vergleich zu anderen Behandlungszentren, aber das ist einfach Zufall. Ich würde sagen, es gibt keine Hinweise darauf, dass ARIAs häufiger auftreten als in den klinischen Studien. Wenn überhaupt, treten sie weniger auf, weil wir keine ApoE4-Homozygoten behandeln.

Was ist mit Frauen im Vergleich zu Männern? Dies ist ein gutes Beispiel für klares klinisches Denken. A priori gibt es keinen Grund zu der Annahme, dass Frauen oder Männer einen unterschiedlichen Nutzen hätten. In der Lecanemab-Studie sah es so aus, als ob es einen Unterschied geben könnte, aber dieser war unklar, und in der Donanemab-Studie gab es überhaupt keinen Unterschied. Tatsächlich denke ich, dass Frauen leicht im Vorteil waren. Daher denke ich, dass die Ergebnisse zum Geschlecht in der Lecanemab-Studie im Wesentlichen Rauschen waren.

Ihre ersten Patientinnen und Patienten erhalten nun Lecanemab seit länger als einem Jahr. Denken Sie ans Absetzen? Welchen Vorteil hat es, die Behandlung weiter fortzusetzen, nachdem die Amyloid-Plaques verschwunden zu sein scheinen? Was mit diesen Patientinnen und Patienten zu tun ist, ist eine unbeantwortete Frage. Bei den letzten beiden großen wissenschaftlichen Konferenzen gab es viel Ärger und Aufruhr darüber, weil es keine guten Daten darüber gibt, was zu tun ist. In Ermangelung guter Daten ist unser Plan, Lecanemab mit einer ähnlichen Strategie wie Donanemab zu behandeln, das heißt nach 18 Monaten eine Amyloid-PET-Untersuchung durchzuführen und die Behandlung auf jeden Fall abzubrechen, wenn das Amyloid beseitigt wurde, das heißt wenn die Amyloid-Werte wieder normal oder annähernd normal sind. Wenn sich immer noch Amyloid ansammelt und die Krankheit noch in einem ausreichend milden Stadium ist, ist dies die eine Gruppe, bei der ich ehrlich gesagt nicht weiß, ob sie weiterhin Lecanemab erhalten sollte oder nicht. Bei Donanemab ist es viel klarer. Das ist einer der Gründe, warum ich Donanemab bevorzuge. Es gibt klarere, logischere und datenbasierte Abbruchkriterien.

Die Marktzulassung in der EU sieht ein Aufnahme- und Datenerfassungsprogramm vor. Auch in den Vereinigten Staaten ist die Datenerfassung obligatorisch. Was können Sie über diese Datenerfassung sagen? Medicare hat tatsächlich die Therapie im Rahmen eines Verfahrens übernommen, das eine Beweiserhebung erfordert. Die Idee ist, zusätzliche Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu sammeln, obwohl dies außerhalb der Grenzen einer klinischen Studie nahezu unmöglich ist, denn es gibt keine Placebogruppe und die Verwendung historischer Daten ist bekanntermaßen problematisch. Nichtdestotrotz müssen Patientinnen und Patienten in ein Register eingetragen werden. Davon gibt es mehrere. Unseres ist das erste, das von Medicare genehmigt wurde. Es ist umfangreich, aber es ist nur lokal für unsere Einrichtung. Das von Medicare erstellte Register ist sehr kurz und wird von den meisten verwendet. Einige andere Einrichtungen haben, so wie wir, ihr eigenes Register erstellt, und es gibt eine Gruppe namens ALZ-NET, die teilweise von der Alzheimer's Association finanziert wird und die Behandlungszentren für die Dateneingabe entschädigt beziehungsweise vergütet. Ehrlich gesagt erwarte ich von den meisten dieser Register keine guten wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Was könnte Ihrer Meinung nach in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit bahnbrechend sein? Die Amyloid-Antikörper sind ein Anfang. Bahnbrechend könnten Kombinationstherapien, Tau und ein früher Einsatz der Therapien sein.

Ich habe über den Organisationsaufwand gesprochen, den wir rund um diese Therapien betrieben haben. Eines dieser frühen Treffen war mit einem unserer Krebsärzte, den ich sehr respektiere und der seit rund 50 Jahren in diesem Bereich tätig ist. Er war schon da, als die Chemotherapie begann, die Kurve der Mortalität bei Krebspatientinnen und -patienten abzuflachen. Dann wurden andere Medikamente hinzugefügt und im Laufe der Zeit Kombinationstherapie-protokolle entwickelt, die wirklich etwas bewirkten. Es war keine Einzeltherapie. Wir und andere sind also sehr an Kombinationstherapien für Alzheimer interessiert.

Es gibt zwei weitere offensichtliche Bereiche, in die sich das Feld entwickelt. Der erste sind natürlich Tau-Therapien. Tau befindet sich in Neuronen, nicht extrazellulär, sodass es für die Antikörper nicht so leicht zugänglich ist, aber theoretisch können sie die Ausbreitung von Tau verhindern.

Zweitens ist der frühere Einsatz dieser Medikamente. Es gibt Forschungen, um herauszufinden, was passiert, wenn wir diese Medikamente Menschen verabreichen, die Amyloid-positiv sind, aber überhaupt keine Symptome von Gedächtnisverlust aufweisen. Können wir dann die Krankheit verhindern? Analog dazu ist es wie eine Darmspiegelung zur Vorbeugung von Dickdarmkrebs. Wenn Sie 50 werden, machen Sie eine Darmspiegelung. Wenn ein Polyp vorhanden ist, wird er entfernt, sodass Sie nie Dickdarmkrebs bekommen. Kann es sein, dass Sie mit 60 oder 65 einen Amyloid-Test machen, vielleicht einen Bluttest, und wenn dieser positiv ist, nehmen Sie ein Medikament zur Entfernung von Amyloid und bekommen nie die Alzheimer-Krankheit? Diese Studien laufen noch und wir werden in den nächsten Jahren Ergebnisse erhalten. Deshalb sind wir so begeistert, dass wir das

Bremspedal gefunden haben. Was können wir noch tun, um das Bremspedal stärker durchzutreten? Was passiert, wenn wir mit dem Bremsen beginnen, bevor das Auto den Hügel erreicht? Diese Möglichkeiten sind in der Branche sehr aufregend.

Noch eine letzte Anmerkung? Wir hatten Probleme mit dem, was wir Triage nennen, das heißt, welche Patientin oder welcher Patient zuerst eine Therapie erhalten sollte, in einer Umgebung, in der wir nicht über genügend Kapazitäten verfügen. Wir hatten mit der Ethik zu kämpfen. Es gibt einige Patientinnen und Patienten, die

möglicherweise mehr davon profitieren, weil sie sich in einem früheren Stadium befinden. Aber die Kehrseite ist, dass, wenn wir diese Menschen bevorzugen, die anderen, die weiter fortgeschritten

Wir hatten mit der Triage und der Frage der Ethik zu kämpfen

sind, die Therapie nie erhalten würden, weil sie das frühe Stadium, in dem sie angezeigt ist, hinter sich lassen würden. Wie wägen wir andere Faktoren ab? Ehrlich gesagt konnten wir keine ethische Möglichkeit finden, dies anders zu tun, als nach dem Prinzip „Wer zuerst kommt, mahlt zuerst“.

7

Stimmen
aus Deutschland

Professor Peter Berlit ist in der eigenen Praxis als Neurologe tätig. Er ist Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN).

Prof. Berlit, was ist Ihrer Einschätzung nach der Stellenwert der Amyloid-Antikörper? Wir haben erstmals ein Medikament, das in die Entstehung der Alzheimer-Demenz eingreift. Das haben wir bisher nicht gehabt. Es ist aber kein Wundermittel, weil es tatsächlich klinisch lediglich eine Krankheitsverzögerung hervorruft. Aber es ist ein Proof of Principle, das heißt der Nachweis, dass wir in der Lage sind, aufgrund von Überlegungen zur Krankheitsentstehung in diese einzugreifen. Deswegen finde ich es schon einen wichtigen Fortschritt. Wenn man es beispielsweise mit einem anderen neurologischen Krankheitsbild vergleicht, der Multiplen Sklerose, da haben wir auch klein

angefangen mit den ersten Medikamenten, die krankheitsmodifizierend waren. Sie waren nicht besonders wirksam. Aber im Verlauf kamen viele andere Substanzen, mit neuen Wirkprinzipien hinzu, die deutlich besser gewirkt haben. Von daher glaube ich schon, dass die Amyloid-Antikörper in gewisser Weise ein Meilenstein sein werden.



Prof. Peter Berlit

Wie stellen wir sicher, dass die richtigen Patientinnen und Patienten für die Behandlung mit diesen Arzneimitteln gefunden werden? Das heißt, dass es sich für so wenige Patientinnen und Patienten wie möglich im Laufe der Diagnostik herausstellt, dass sie für diese Präparate doch nicht infrage kommen? Wir brauchen unbedingt Best Practice-Kriterien. Nach dem, was wir von der EMA gehört haben, spricht einiges dafür, dass in Europa, anders als in den Vereinigten Staaten, bestimmte Kontraindikationen schon in der Zulassung festgeschrieben werden, wie zum Beispiel ApoE4-Homozygotie. Aber wir glauben, dass es tatsächlich auch eine Reihe weiterer Vorerkrankungen und Medikationen gibt, bei denen man diese Arzneimittelgruppe nicht einsetzen sollte. Und deswegen haben wir von Seite der DGN, gemeinsam mit der Alzheimer-Gesellschaft und dem Verbund der Gedächtnis-Ambulanzen Best Practice-Kriterien formuliert.

Kriterium 1 ist klinischer Natur. Patientinnen und Patienten sollten eine leichte kognitive Beeinträchtigung oder allenfalls eine beginnende Alzheimer-Demenz haben, keine manifeste Alzheimer-Demenz. Denn da ist eine Wirksamkeit nicht mehr gegeben. Als zweites Kriterium muss die ApoE4-Homozygotie ausgeschlossen sein. Dann brauchen wir ein MRT anhand dessen wir ausschließen können, dass eine Amyloid-Angiopathie vorliegt oder bereits Blutungen aufgrund anderer Konditionen im Gehirn sich abgespielt haben. Wann immer man beispielsweise Hinweise auf eine abgelaufene Blutung sieht, käme diese Person für die Medikation meiner Erkenntnis nach nicht infrage. Auch Menschen, die eine Blutverdünnung mit Antikoagulantien brauchen, wie zum Beispiel bei einer absoluten Arrhythmie beim Vorhofflimmern, kommen nicht infrage. Außerdem würde ich Personen, die eine Hochdruckerkrankung haben, die nicht ausreichend therapeutisch kontrolliert werden, auch eher ausschließen. Darüber hinaus kann man zumindest im Einzelfall diskutieren, ob man

von Personen, die diese Antikörper bekommen sollen oder wollen, verlangen kann, dass sie auch wirklich alles, was präventiv getan werden kann, auch wirklich tun. Risikofaktoren auch anderer Art, nicht nur eine Hypertonie, sollten kontrolliert sein. Wenn ein Diabetes nicht gut eingestellt ist, oder eine deutliche Fettstoffwechselstörung, wenn jemand weiter raucht, wäre ich auch zurückhaltend. Das wird aber nicht in den Best Practice-Kriterien stehen.

An diesem Prozess sind wahrscheinlich einige Anlaufstellen beteiligt. Wie kann man sich die Umsetzung im deutschen Gesundheitssystem vorstellen? Kriterium 1 ist am einfachsten zu erzielen, nämlich das Ausmaß der kognitiven Einschränkung festzustellen. Das könnte in der allgemeinärztlichen Praxis erfolgen. Man braucht den MMSE (Mini-Mental State Exam, 6-8-minütiger Test). Es werden nur Patientinnen und Patienten weiter geschickt, die beim MMSE im Bereich für eine milde kognitive Einschränkung sind und keine Kontraindikation haben.

Es erfolgt dann bei der Neurologin oder dem Neurologen eine ausführlichere Testung. Dabei wird das Stadium der kognitiven Einschränkung validiert. An der Stelle wäre mein Rat als nächstes nicht die Lumbalpunktion oder das PET vorzunehmen, sondern zuerst das MRT zu machen. Denn das MRT wird ohnehin gebraucht und zeigt uns, ob eine Kontraindikation vorliegt, zum Beispiel kleinere Hirnblutungen oder, ob es sich eher um eine vaskuläre Demenz und nicht um eine Alzheimer-Demenz handelt.

Wenn das MRT weder auf eine Kontraindikation noch auf eine vaskuläre Demenz hinweist, wäre der nächste Schritt die Amyloid-Pathologie nachzuweisen. Heutzutage würde man das noch mit einer Lumbalpunktion machen. Denn eine PET ist nicht überall verfügbar und dazu noch ungleich teurer.

Wenn sich die Amyloid-Pathologie bestätigt, brauchen wir mit Einverständnis der Patientin beziehungsweise des Patienten die ApoE4-Diagnostik. Danach nähern wir uns der Zielgerade. Dann könnte diese Person behandelt werden.

Die Therapie sollte idealerweise auch beim Facharzt stattfinden, weil sich bei den Patientinnen und Patienten unter der Behandlung neurologische Symptome zeigen können, bedingt durch die mit diesen Antikörpern assoziierten Hirnblutungen- oder -schwellungen. Patientinnen und Patienten müssen daher, wenn sie zur Infusion kommen, neurologisch untersucht werden. Und die Durchführung der Infusion muss überwacht werden. Das können neurologische Praxen und Kliniken, die Expertise in der neuro-immunologischen Behandlung von Multipler Sklerose oder Myasthenia gravis haben. Dort sind die Maßnahmen etabliert und eingespielt. Vergleichbare Infrastrukturen müssen in der Psychiatrie teilweise noch etabliert werden.

Welche Erkenntnisse erhoffen Sie sich beziehungsweise welche Anforderungen haben Sie an eine anwendungsbegleitende Datenerfassung? Wir denken, dass Personen, die in Deutschland diese Antikörper bekommen, in einem Register erfasst werden sollen. Für die Überwachung wird es klare Vorschriften geben: MRT-Kontrolle alle 3 Monate, klinische Kontrollen und so weiter. Diese Daten sollten in einem validierten Register erfasst werden, idealerweise angesiedelt bei den Gedächtnis-Ambulanzen. So ein Register müsste die Best Practice-

Zusammenfassend: Die Diagnostik muss beim Facharzt erfolgen. Das macht erforderlich, dass genügend Termine da sind und das sehe ich momentan als mögliches Nadelöhr. Da sehen wir uns als DGN gefordert, dafür zu sorgen, dass diese Schritte in einem vernünftigen zeitlichen Rahmen, das heißt innerhalb von vier Wochen, erfolgen können.

Kriterien initial abfragen. Wenn eine Person danach für die Behandlung infrage kommt, müssen die Behandlung sowie die erforderlichen Kontrollen erfasst werden. Und wir wollen natürlich dadurch Daten sammeln und generieren, die es uns erlauben, den Nutzen der Antikörper in der Real World zu erfassen, und ob sich dieser anders darstellt als in der Zulassung. Das ist das Hauptziel.

Zum Beispiel war bei der Zulassungsstudie für Lecanemab die Datenlage für das weibliche Geschlecht nicht signifikant. Die Zulassung gilt jedoch für Männer und Frauen. Wir würden uns erhoffen, dass uns solche Daten zeigen, in welchem Umfang ein

Effekt bei Frauen nachweisbar ist. Und in welcher Altersgruppe? Hängt die Wirksamkeit von anderen Faktoren ab? Das findet man nur über so ein kontrolliertes Register raus.

Natürlich müssen alle zugelassenen Amyloid-Antikörper erfasst werden, so dass wir nachher prospektive Vergleichsdaten haben. Denn es gibt Unterschiede in den Zulassungsstudien, sowohl was die Wirksamkeit als auch was die Nebenwirkungen angeht. Und das muss man in einem Real-World-Setting überprüfen. Und natürlich, und das ist auch die Aufgabe eines solchen Registers, wenn es nach sechs bis zwölf Monaten Daten gibt, die zeigen, dass das Risiko in Studien unterschätzt wurde, zum Beispiel von Hirnblutungen oder -ödemen, dann müsste man sich entscheiden, diese Produkte nicht mehr einzusetzen. Auch diese Konsequenz muss möglich sein.

Wie gehen wir mit den schätzungsweise 90 Prozent der Patientinnen und Patienten um, die für die Therapie mit Amyloid-Antikörpern nicht infrage kommen? Für diesen Personenkreis muss das Potential präventiver Maßnahmen optimal ausgenutzt werden. Auch im Stadium der milden kognitiven Einschränkung helfen ein aktiver Lebensstil mit körperlicher und geistiger Aktivität, eine gesunde Ernährung mit Verzicht auf Noxen wie Rauchen oder Alkohol, und die Therapie bestehender Risikofaktoren. Wichtig sind auch die Korrektur von Hör- oder Sehstörungen und soziale Kontakte. Die spezialärztliche Versorgung von Betroffenen und ihren Familien ist dabei wesentliche Grundlage.



Dr. Andreas Rhode

Dr. Andreas Rhode ist Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie. Er leitet die beim Medizinischen Dienst angesiedelte Sozial-medizinische Expertengruppen Arzneimittelversorgung.

Wie schätzen Sie den Stellenwert der Amyloid-Antikörper ein? Das ist schwer einzuschätzen. Die einen reden von einem Game-Changer, andere stellen den Nutzen dieser Arzneimittel infrage. Wenn man mit Fachgesellschaften spricht, sagen sie, dass es vielleicht tatsächlich ein Game-Changer ist, aber in der Hinsicht, dass es der Beginn eines langen Weges ist. Ähnlich wie man in der Onkologie bis vor einigen Jahren die Säulen der Therapie in Bestrahlung, Operation und Chemotherapie sah, mittlerweile sich eine Vielzahl an neuen Behandlungsoptionen wie die Immunonkologie ergeben

haben. Ich sehe die Amyloid-Antikörper als Chance, dass wir uns auf den Weg machen, eine bislang nicht nur sehr unzureichend angehbare Erkrankung besser therapierbar zu machen, aber mehr ist es bislang noch nicht.

Wie stellen wir sicher, dass die richtigen Patientinnen und Patienten für die Behandlung mit diesen Arzneimitteln gefunden werden? Das heißt, dass es sich für so wenige Patientinnen und Patienten wie möglich im Laufe der Diagnostik herausstellt, dass sie für diese Präparate doch nicht infrage kommen? Hier haben wir ein großes Problem, wenn man sich vorstellt, welche Risiken wahrscheinlich mit dem Arzneimittel verbunden sind, auch wie wenig wir in der Versorgung darauf eingestellt sind, weil es sich um eine komplett neue Entwicklung in der Alzheimertherapie handelt. Ich sehe nicht, dass wir es schaffen in der Hausarztpraxis ein vernünftiges Screening sicherzustellen. Ich weiß auch, dass einige Neurologen und Neurologen ähnlicher Auffassung sind. Warum? Die Screening-Instrumente, die wir haben, sind

zu ungenügend. Der Mini-Mental-Status-Test ist zu ungenau. Der misst im Grunde den Verlauf der Demenz und kommt auch erst in späteren Stadien zum Einsatz. Er ermöglicht keine Diagnosestellung der verschiedenen Demenz-Formen. Sie müssen den Patienten aber bereits bei einer leichten kognitiven Einschränkung finden, spätestens jedoch bei der leichtgradigen Alzheimer-Demenz. Je später sie das Medikament einsetzen, umso weniger wirksam wird es vermutlich sein. Daneben gibt es einen weiteren Test – den MOCA (Montreal Cognitive Assessment)-Test. Der ist aber aufwändiger, bei leichten kognitiven Beeinträchtigungen genauer, misst aber vor allem auch Erkrankungsverläufe. Aufgrund des Aufwands können Hausärztinnen und Hausärzte unter der derzeitigen Arbeitsbelastung diesen gar nicht schaffen. Sie können sich den Patientinnen und Patienten nicht in der Gänze widmen, wie sie es müssten. Das bleibt spezialisierten Zentren vorbehalten. Und selbst wenn sie gescreent wurden, müssen diese Patientinnen und Patienten irgendwo vernünftig durchuntersucht werden. Nur weil man im MOCA-

Test auffällig wurde, heißt es nicht, dass man eine Alzheimer-Demenz hat. Es gibt viele andere Ursachen und Demenzarten neben der Alzheimer-Demenz, die zum Teil gut behandelbar sind. Diese Untersuchungen sollten optimalerweise in Gedächtnisambulanzen durchgeführt werden. Doch bei der Menge an Patientinnen und Patienten werden die Strukturen und Kapazitäten dafür nicht ausreichen. An diesem Flaschenhals wird eine Selektion erfolgen, die zu Einschränkungen in der Versorgung führen werden. Dabei befürchte ich, dass wir eher an hochdifferenzierte Patientinnen und Patienten kommen, die sehr früh merken, dass bei ihnen etwas nicht stimmt und sich an die richtige Stelle wenden. Und dort dann auch gut durchuntersucht und in die Behandlung aufgenommen werden. Aber der normale Versicherte auf dem Land weit

weg von jeder Gedächtnisambulanz, dem die Symptome vielleicht auch etwas fremd sind, der wird vermutlich aus der Versorgung rausfallen. Das ist für mich eine Ungleichbehandlung von Versicherten. Dafür muss man Lösungen finden.

Wie gehen wir mit den schätzungsweise 90 Prozent der Patientinnen und Patienten um, die für die Therapie mit Amyloid-Antikörpern nicht infrage kommen? Das ist eine sehr gute, auch ethische Frage. Wenn Sie beim Screening herausfinden, dass derjenige eine andere Ursache hat, die womöglich sogar gut behandelbar ist, wie zum Beispiel ein Normaldruckhydrocephalus. Das ist eine übermäßige Ansammlung von Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit im Schädelinneren. Dann kann man ihn mit anderen Maßnahmen therapieren. Aber was macht man mit denen, die tatsächlich eine leichte Alzheimer-Demenz haben, aber zum Beispiel ApoE4-Träger sind? Diese wissen, dass es ein Medikament gibt, dass ihnen helfen könnte, aber umgekehrt sie

auch in eine potenziell tödliche Situation durch Hirnödeme oder ähnliches bringen kann und das Medikament für sie nicht zugelassen, sogar kontraindiziert ist. Man kann diese Patientinnen und Patienten dann mit den üblichen Alzheimer-Medikamenten auffangen, obwohl sie die Hoffnung hatten, eine andere Hilfe zu erhalten. Außerdem kann man mit nicht-medikamentösen Hilfestellungen wie beispielsweise tagesstrukturierenden Maßnahmen, Gedächtnistrainings etc. arbeiten, die jedoch auch für die Patientinnen und Patienten mit den neuen Arzneimitteln angeboten werden sollten. Das müssen Sie dann auch so ehrlich mitteilen. Wichtig ist, dass die Patientinnen und Patienten in ihrer Not abgeholt und möglicherweise psychiatrisch betreut werden. Denn in der Psychiatrie geht es vielmehr um Verhaltensauffälligkeiten und den Umgang mit der Erkrankung. Man kann den Umgang mit der Erkrankung angehen. Zu dem frühen Zeitpunkt der leichten kognitiven Beeinträchtigung gibt es noch viel, was die Patientinnen und Patienten können. Sie haben jetzt die Chance, dass sie mit ihren Angehörigen

zusammen Erinnerungen schaffen, damit sie anders in Erinnerung bleiben. Das kann etwas Tröstliches haben. Sie können mit den bereits benannten tagesstrukturierenden Maßnahmen, Gedächtnistrainings etc. selber für sich sorgen und sich um Angelegenheiten wie zum Beispiel Vollmachten und Patientenverfügungen kümmern.

Welche Erkenntnisse erhoffen Sie sich bzw. welche Anforderungen haben Sie an eine anwendungsbegleitende Datenerfassung? Eine anwendungsbegleitende Datenerhebung im Rahmen der Nutzenbewertung wird hierbei vermutlich nicht möglich sein, da es sich weder um ein Orphan Drug noch um einen anderen Tatbestand handelt, der eine anwendungsbegleitende Datenerhebung im Rahmen der Nutzenbewertung rechtfertigen würde. Nichtsdestotrotz hat der G-BA bereits ange deutet, dass er daran interessiert ist, mehr Daten in diesem Therapiefeld zu sammeln.

Vielleicht kommt eine Auflage in die Zulassung, sonst werden es eher Registerdaten sein, die selbst erhoben werden. Es ist bei allen neuen Medikamenten zwingend erforderlich, dass wir im Laufe der Anwendung weitere Erfahrungen damit sammeln. Wir wissen nicht, wie dieses Medikament auf Dauer wirkt. Bislang ist die genaue Entstehung der Alzheimer-Demenz noch immer unklar. Ob diese Amyloid-Plaques tatsächlich die Ursache einer Alzheimer-Demenz sind, oder ob sie nur das Abbauprodukt eines Prozesses sind, der in Gang gesetzt wurde. Wenn jetzt eine Bild diagnostik ergibt, dass wir weniger Amyloid-Plaques haben, bedeutet dies im Umkehrschluss noch lange nicht, dass des wegen derjenige weniger Symptome seiner Alzheimer-Demenz hat. Vielleicht handelte es sich um reine Bildkosmetik. Wir haben einen harten Fakt, nämlich, dass die Patientinnen und Patienten unter Lecanemab tatsächlich eine Verzögerung des kognitiven Verlustes von vier bis sechs Monaten erfahren. Aber ob diese Daten konsistent sind über einen langen Zeitraum, das werden erst Verlaufsstudien zeigen. Da reichen die Zulassungsstudien von der

Laufzeit her nicht aus. Möglicherweise werden wir erst in fünf oder sieben, vielleicht sogar erst in zehn Jahren wissen, wie gut dieses Medikament tatsächlich wirkt. Es könnte einerseits sein, dass es sich die vier bis sechs Monate durch einen danach rascheren Verlauf wieder amortisiert oder anderseits sich der Effekt über viele Jahre potenziert und dass jemand zum Beispiel zwei Jahre dazu gewinnt und so der Effekt tatsächlich patientenrelevant wird. Um das rauszukriegen, bei einer Erkrankung, die einen so langen Zeitraum umfasst, brauchen wir weitere Daten. Die kriegen wir nur dann, wenn sie durch Register systematisiert erfasst werden und auch nur dann, wenn alle Nebenwirkungen gemonitor werden. Die weiteren Daten können uns dabei helfen, den Nutzen des Arzneimittels und die Erkrankung besser zu ver-

stehen, vor allem wenn man davon ausgeht, dass es eine Therapie ist, die ein Baustein von weiteren Bausteinen ist, die irgendwann kommen werden. Deshalb brauchen wir dringend weitere Daten und die müssen aus der Versorgung kommen.

Wir reden hier schließlich nicht über ein Medikament, das man für 5 Euro bekommt, wie manche Antihypertensiva, sondern es handelt sich um hochteure Therapien. Bislang haben wir meist in der Onkologie über solch teure Medikamente gesprochen. Das sind auch viele Patientinnen und Patienten, aber da geht es häufig um das Überleben. Hier reden wir von einer nicht primär tödlichen Volkskrankheit. Das bedeutet, dass diese Entwicklung natürlich auch unser Gesundheitssystem, das jetzt schon arg gebeutelt ist, stark belasten wird. Darauf müssen wir Antworten und Lösungen finden. Denn die Patientinnen und Patienten haben eine optimale Versorgung verdient. Diese muss aber auch in 20 Jahren noch gewährleistet sein. Diesen Ausgleich zu finden, wird eine große Herausforderung sein, jetzt wo wir mit solchen Medikamenten bei Volkskrankheiten beginnen.



Tim Steimle

Tim Steimle ist Apotheker und Leiter des Fachbereichs Arzneimittel bei der TK.

Was ist aus Ihrer Sicht die Bedeutung der neuen Antikörper für den Versicherten?

Die Diagnose Alzheimer ist für viele Patientinnen und Patienten und ihre Angehörigen eine erschreckende Realität. Bisher gibt es keine pharmakologischen Mittel, die den Krankheitsverlauf signifikant verändern. Daher löst jeder Fortschritt, der dieses Leid zu lindern verspricht, große Hoffnung aus. Mit den Amyloid-Antikörpern sind wir an diesem Punkt angekommen. Allerdings ist der Nutzen bzw. die Wirksamkeit, zumindest für das eine Präparat, das kurz vor der Zulassung steht, noch nicht ganz greifbar. Zumal die Anwendung zum Teil mit schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Gehirnschwellungen oder -blutungen in Zusammenhang gebracht wird, die nachdenklich machen.

Unsere Rolle und unsere Pflicht als Krankenkasse ist es, den Zugang zu diesen Arzneimitteln jeder und jedem Versicherten zu ermöglichen, die bzw. der davon profitieren kann. Das klingt simpel, bis man sich mit diesen Arzneimitteln tiefer auseinandersetzt. Die Frage, wer profitiert, ist vor allem am Anfang, wenn wenig Erfahrungen und Daten zur Verfügung stehen, schwer zu beantworten. Darüber hinaus ist der Zugang, sowohl die Diagnosestellung als auch die Behandlung an sich, mit einem Aufwand verbunden, der nicht zu vernachlässigen ist. Das gilt nicht nur für die Behandelnden sondern auch für die Patientinnen und Patienten. Denn es ist davon auszugehen, dass diese komplexe Versorgung vor allem zu Beginn überwiegend in spezialisierten Zentren stattfinden wird.

Die Präparate sind bereits in anderen Ländern wie den Vereinigten Staaten oder Großbritannien zugelassen. Die TK trägt in diesem Report bereits gewonnene Erkenntnisse zusammen, um auf deren Basis Schlüsse für eine optimale Versorgung in Deutschland zu ziehen.

Was wird die Relevanz dieses Arzneimittels für die TK als Kostenträger sein?

Das ist schwer vorherzusagen. Wir wissen, dass die Jahrestherapiekosten in Großbritannien um die 23.000 EUR betragen, in China dagegen knapp 34.000 EUR. In Großbritannien zum Beispiel werden die Kosten für Lecanemab trotz der Zulassung nicht übernommen, für Donanemab wird die Entscheidung aller Voraussicht nach dieselbe sein. In beiden Fällen ist der Grund die ungünstige Kosten-Nutzen-Bilanz. Das wäre in Deutschland anders, da eine Zulassung immer mit einer Kostenübernahme durch die GKV einhergeht. Hinzu kommt, dass hierzulande die Hersteller den Preis für ein neues Medikament in den ersten sechs Monaten frei bestimmen können – völlig intransparent und nicht orientiert an den tatsächlichen Forschungskosten oder am tatsächlichen Nutzen, sondern völlig willkürlich.

Bei einem Vorgängerpräparat hatte der Hersteller nach anfänglichen Absatzschwierigkeiten den Preis in den Vereinigten Staaten einfach halbiert, um den Umsatz

anzukurbeln. Bei dem Medikament, das nun in Europa kurz vor der Zulassung steht, bleiben die bisherigen Umsatzzahlen in den Vereinigten Staaten auch unter den Erwartungen. Der Hersteller hat bereits angekündigt, dass die Umsätze außerhalb der Vereinigten Staaten einen bedeutenden Anteil zur allgemeinen Markteinführung des Medikaments beitragen müssen. Dabei spielt Deutschland erfahrungsgemäß eine tragende Rolle. Es ist daher zu befürchten, dass der Markteinführungspreis in Deutschland sich am oben genannten Niveau orientieren wird. Ein hoher Markteinführungspreis würde auch das Preisniveau für weitere Vertreter dieser Substanzklasse maßgeblich beeinflussen. Deswegen plädieren wir dafür, dass sich die Arzneimittelpreise am tatsächlichen Nutzen orientieren müssen. In diesem Fall sehen wir den ersten Amyloid-Antikörper ganz eindeutig im niedrigen Bereich der vom ICER errechneten Preisspanne von 8.900 bis 21.000 US-Dollar pro Jahr.

Über neue, innovative Medikamente freuen wir uns als Kostenträger grundsätzlich. Nur müssen die Preise fair und transparent sein. Es darf nicht sein, dass das Leid den Preis für Arzneimittel bestimmt.

8 Referenzen

1. Alexander GC, Knopman DS, Emerson SS, Ovbiagele B, Kryscio RJ, Perlmutter JS, Kesselheim AS. Revisiting FDA Approval of Aducanumab. *N Engl J Med.* 2021 Aug 26;385(9):769-771. doi: 10.1056/NEJMp2110468. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34320282.
2. ALZFORUM 2023 Ponezumab | ALZFORUM. URL: <https://www.alzforum.org/therapeutics/ponezumab> (abgerufen am 27. Dezember 2024)
3. Alzheimer Forschung Initiative e.V. 2013: Diabetes und Alzheimer: Neue Forschungsergebnisse aus dem AFI-Netzwerk. URL: <https://www.alzheimer-forschung.de/aktuelles/meldung/diabetes-und-alzheimer-neue-forschungsergebnisse-aus-dem-afi-netzwerk/> (abgerufen am 27. Dezember 2024)
4. Andrews JS, Desai U, Kirson NY, Zichlin ML, Ball DE, Matthews BR. Disease severity and minimal clinically important differences in clinical outcome assessments for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement (N Y).* 2019 Aug 2;5:354-363. doi: 10.1016/j.jtrci.2019.06.005. PMID: 31417957; PMCID: PMC6690415.
5. ÄrzteZeitung 2022: Ganterenumab bei frühem Alzheimer: Primäre Endpunkte nicht erreicht, Nov 2022 URL: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Gantenerumab-bei-frueher-Alzheimer-Primaere-Endpunkte-nicht-erreicht-434148.html> (abgerufen am 27. Dezember 2024)
6. Asaro A, Sinha R, Bakun M, Kalnytska O, Carlo-Spiewok AS, Rubel T, Rozeboom A, Dadlez M, Kaminska B, Aronica E, Malik AR, Willnow TE. ApoE4 disrupts interaction of sortilin with fatty acid-binding protein 7 essential to promote lipid signaling. *J Cell Sci.* 2021 Oct 15;134(20):jcs258894. doi: 10.1242/jcs.258894. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34557909; PMCID: PMC8572006.

- 7.** Ashton NJ, Brum WS, Di Molfetta G, et al. Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology. *JAMA Neurol.* 2024;81(3):255–263. doi:10.1001/jamaneurol.2023.5319
- 8.** Bateman RJ, Smith J, Donohue MC, Delmar P, Abbas R, Salloway S, Wojtowicz J, Blennow K, Bittner T, Black SE, Klein G, Boada M, Grimmer T, Tamaoka A, Perry RJ, Turner RS, Watson D, Woodward M, Thanasopoulou A, Lane C, Baudler M, Fox NC, Cummings JL, Fontoura P, Doody RS; GRADUATE I and II Investigators and the Gantenerumab Study Group. Two Phase 3 Trials of Gantenerumab in Early Alzheimer’s Disease. *N Engl J Med.* 2023 Nov 16;389(20):1862–1876. doi: 10.1056/NEJMoa2304430. PMID: 37966285; PMCID: PMC10794000.
- 9.** Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I.E. et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer’s disease and related dementias. *Nat Genet* 54, 412–436 (2022).
- 10.** BIOGEN 2021. Biogen Announces Reduced Price for ADUHELM® to Improve Access for Patients with Early Alzheimer’s Disease URL: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-releases-details/biogen-announces-reduced-price-aduhelmr-improve-access-patients> (abgerufen am 27. Dezember 2024)
- 11.** Blotenberg I, Hoffmann W, Thyrian JR. Dementia in Germany: Epidemiology and Prevention Potential. *Dtsch Arztebl Int.* 2023 Jul 10;120(27-28):470-476. doi: 10.3238/ärztebl.m2023.0100. PMID: 37226316; PMCID: PMC10487668.
- 12.** BMG [2024]: Ratgeber Demenz – Information für die häusliche Pflege von Menschen mit Demenz URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Pflege/Broschueren/BMG_Ratgeber_Demenz_bf.pdf (abgerufen am 27. Dezember 2024)

- 13.** de Lange AG, Barth C, Kaufmann T, Maximov II, van der Meer D, Agartz I, Westlye LT. Women's brain aging: Effects of sex-hormone exposure, pregnancies, and genetic risk for Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp.* 2020 Dec 15;41(18):5141-5150. doi: 10.1002/hbm.25180. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32856754; PMCID: PMC7670641.
- 14.** Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V.: Informationsblatt 1. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen, Stand August 2022.
- 15.** Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V.: Informationsblatt 7. Die Entlastung pflegender Angehöriger, Stand August 2019.
- 16.** EISAI 2023a. LEQEMBI® Intravenous Infusion" (Lecanemab) Approved for the Treatment of Alzheimer's Disease in Japan | News Release:2023 | Eisai Co., Ltd. URL: <https://www.eisai.com/news/2023/pdf/enews202359pdf.pdf> (abgerufen am 27. Dezember 2024)
- 17.** EISAI 2023b. EISAI's approach to U.S. Pricing for Leqembi® (lecanemab), a treatment for early Alzheimer's disease, sets forth our concept of "societal value of medicine" in relation to "price of medicine". URL: <https://www.eisai.com/news/2023/pdf/enews202302pdf.pdf> (abgerufen am 27. Dezember 2024)
- 18.** EISAI 2024. "LEQEMBI®" (Lecanemab) Approved for the Treatment of Alzheimer's Disease in China | News Release2024 | Eisai Co., Ltd. URL: <https://www.eisai.com/news/2024/pdf/enews-202403pdf.pdf> (abgerufen am 27. Dezember 2024)
- 19.** Gatz, M. et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 168–174 (2006).
- 20.** Glaeske G, Ludwig WD et al. Innovationsreport 2018 – Auswertungsergebnisse von Routinedaten der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2015 bis 2017; SOCIUM Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Universität

Bremen, Techniker Krankenkasse, Bremen: Selbstverlag. URL: <https://www.tk.de/resource/blob/2059110/d8d46f2a3d012df88e05a791a5a554f6/innovationsreport-2018-langfassung-data.pdf> (abgerufen am 07. Februar 2025)

21. Honig, L.S., Sabbagh, M.N., van Dyck, C.H. et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy* 16, 105 (2024).

22. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, Hager K, Andreasen N, Scarpini E, Liu-Seifert H, Case M, Dean RA, Hake A, Sundell K, Poole Hoffmann V, Carlson C, Khanna R, Mintun M, DeMattos R, Selzler KJ, Siemers E. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2018 Jan 25;378(4):321-330. doi: 10.1056/NEJMoa1705971. PMID: 29365294.

23. ICER 2020. Modifications to the ICER value assessment framework for treatments for ultra-rare diseases Final Version November 2017 (Updated

January 31, 2020) URL: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_URD_Framework_Adapt_013120.pdf (abgerufen am 07. Januar 2025)

24. ICER 2023e: Oral and Monoclonal Antibody Treatments for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value Final Evidence Report February 21, 2023 URL: https://icer.org/wp-content/uploads/2024/05/ICER_MS_Final_Evidence_Report_05152024.pdf (abgerufen am 07. Januar 2025)

25. ICER 2023a. Methods Update: Value Assessment Framework. URL: <https://icer.org/assessment/value-assessment-framework-2023/> (abgerufen am 27. Dezember 2024)

26. ICER 2023b. Lecanemab for Early Alzheimer's Disease - Final Evidence Report - April 17, 2023 URL: https://icer.org/wp-content/uploads/2023/04/ICER_Alzheimers-Disease_Final-Report_for-Publication_04172023.pdf (abgerufen am 27. Dezember 2024)

- 27.** ICER 2023c. Lecanemab for Early Alzheimer's Disease: Response to Public Comments on Draft Evidence Report - March 1, 2023. URL: https://icer.org/wp-content/uploads/2023/03/ICER_Alzheimers-Disease_Public-Comment-Responses_03012022.pdf (abgerufen am 03. Januar 2025)
- 28.** ICER 2023d. Atidarsagene Autotemcel for Metachromatic Leukodystrophy Final Evidence Report October 30, 2023 URL: https://icer.org/wp-content/uploads/2023/10/MLD-Final-Evidence-Report_For-Publication_10302023.pdf (abgerufen am 07. Januar 2025)
- 29.** ICER 2024. Sources of funding. URL: <https://icer.org/who-we-are/independent-funding/sources-of-funding/> (abgerufen am 27. Dezember 2024)
- 30.** IQWIG 2023. Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023 URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf (abgerufen am 27. Dezember 2024)

- 31.** Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimers Dement*. 2021 Apr;17(4):696-701. doi: 10.1002/alz.12213. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33135381. Long, S., Benoit, C., Weidner, W. 2023. World Alzheimer Report 2023: Reducing dementia risk: never too early, never too late. London, England: Alzheimer's Disease International.

- 32.** Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2255–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5). (Epub 2015 Mar 12 PMID: 25771249).
- 33.** NIA 2022: NIA statement on crenezumab trial results: Anti-amyloid drug did not demonstrate a statistically significant clinical benefit in people with inherited form of Alzheimer's disease | National Institute on Aging, June 2022.
- 34.** Novo Nordisk 2020: Novo Nordisk to enter phase 3 development in Alzheimer's disease with oral semaglutide URL: <https://www.novonordisk.com/news-and-media/news-and-ir-materials/news-details.html?id=39097> (abgerufen am 27. Dezember 2024)
- 35.** Ornish, D., Madison, C., Kivipelto, M. et al. Effects of intensive lifestyle changes on the progression of mild cognitive impairment or early dementia due to Alzheimer's disease: a randomized, controlled clinical trial. *Alz Res Therapy* 16, 122 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01482-z>
- 36.** Petit, P., Gondard, E., Gandon, G. et al. Agricultural activities and risk of Alzheimer's disease: the TRACTOR project, a nationwide retrospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 39, 271–287 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10654-023-01079-0>
- 37.** Rashad A, Rasool A, Shaheryar M, Sarfraz A, Sarfraz Z, Robles-Velasco K, Cherrez-Ojeda I. Donanemab for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. *Healthcare (Basel)*. 2022 Dec 22;11(1):32. doi: 10.3390/healthcare11010032. PMID: 36611492; PMCID: PMC9818878.

- 38.** Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Ferris S, Reichert M, Ketter N, Nejadnik B, Guenzler V, Miloslavsky M, Wang D, Lu Y, Lull J, Tudor IC, Liu E, Grundman M, Yuen E, Black R, Brashear HR; Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):322-33. doi: 10.1056/NEJMoa1304839. PMID: 24450891; PMCID: PMC4159618.
- 39.** Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, Wessels AM, Shcherbinin S, Wang H, Monkul Nery ES, Collins EC, Solomon P, Salloway S, Apostolova LG, Hansson O, Ritchie C, Brooks DA, Mintun M, Skovronsky DM; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023 Aug 8;330(6):512-527. doi: 10.1001/jama.2023.13239. PMID: 37459141; PMCID: PMC10352931.
- 40.** Solomon A, Turunen H, Ngandu T, Peltonen M, Levalahti E, Helisalmi S, et al. Effect of the apolipoprotein e genotype on cognitive change during a multidomain lifestyle intervention: a subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA*
- 41.** *Neurol.* 2018;75(4):462-70. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4365>. (Epub 2018/01/23. PubMed PMID: 29356827; PubMed Central PMCID: PMC5885273).
- 42.** U.S. House of Representatives 2022: The High Price of Aduhelm's Approval: An Investigation into FDA's Atypical Review Process and Biogen's Aggressive Launch Plans by the Committee on Oversight and Accountability. URL: <https://oversightdemocrats.house.gov/sites/evo-subsites/democrats-oversight.house.gov/files/2022-12-29.COR%20%26%20E%26C%20Joint%20Staff%20Report%20re.%20Aduhelm.pdf> (abgerufen am 27. Dezember 2024)

- 43.** von Rosenstiel P, Budd Haeberlein S, Castrillo-Viguera C, Chen T, O'Gorman J, Rajagovindan R, Patel D, Wang G, Chalkias S, Skordos L, Prada C, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A. Aducanumab 48-month analyses from PRIME, a Phase 1b study in patients with early Alzheimer's disease; 11th Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD), October 24-27, 2018. URL: <https://investors.biogen.com/static-files/90eae2d3-532c-49c3-aa06-14a32b-80d16a> (abgerufen am 27. Dezember 2024)
- 44.** William S. Kremen, Asad Beck, Jeremy A. Elman, et al., Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 116, 6 (2019), <https://doi.org/10.1073/pnas.1811537116>
- 45.** Zeyfang, Rom Andrej. Diabetes und Kognition: Prädisposition zur Demenz; Dtsch Arztebl 2017; 114(41): [20]; DOI: 10.3238/PersDia.2017.10.13.05