

## Europäische Zulassung für LECANEMAB (Lecanemab) zur Behandlung der frühen Alzheimer Erkrankung erteilt

**eNews**  
Health and Food Safety Directorate General

 European Commission

LinkedIn  | X EU One Health 

Public Health

**Commission authorises medicine for treatment of early Alzheimer's disease**

The Commission has today granted EU authorisation for a medicine to treat mild cognitive impairment in the early stages of Alzheimer's disease, under strict conditions.

Am 15. April 2025 hat die EU Kommission nach einer langen Phase der Entscheidungsfindung, das Medikament LECANEMAB (Lecanemab) für die Behandlung der frühen Alzheimer Krankheit in Europa zugelassen für Patienten, die nur eine oder keine Kopie der Genvariante ApoE4 tragen. Dieses Datum markiert den – vorläufigen - Abschluss eines Verfahrens, das mit dem Antrag auf Marktzulassung für Europa 2023 begonnen hatte.

Am 14. November 2024 hatte das CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA) empfohlen, Lecanemab (Lecanemab) zur Behandlung von früher Alzheimer-Krankheit (leichte kognitive Störungen leichte Demenz) für die Patienten zuzulassen, die ApoE4 heterozygot oder –Nicht-Träger sind. Mit dieser Empfehlung wurde die CHMP-Entscheidung vom Juli 2024 revidiert, Lecanemab für eine breitere Population aller Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit, unter Beachtung von Kontraindikationen Ausschlusskriterien, nicht zu empfehlen. Die Positiv-Empfehlung des CHMP basierte dabei auf Subgruppenanalysen, bei denen die Daten von homozygoten ApoE4-Patienten ausgeschlossen wurden (ca. 15% der CLARITY-AD Studienpopulation), da diese ein etwa doppelt so hohes Risiko für ARIA aufwiesen. ARIA sind eine substanzspezifische und potentiell schwerwiegende Nebenwirkung von Amyloid-Antikörpern und durch lokales Hirnödem (ARIA-E) und/oder Blutungen (ARIA-H) charakterisiert. In der von der EMA zugelassenen Population waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Lecanemab infusionsbedingte Reaktionen (26%; Placebo:7%), ARIA-H (13%; Placebo:7%), Kopfschmerzen (11%; Placebo:7%) und ARIA-E (9%; Placebo:1%) Symptomatische ARIA-E traten in 1,6 % der Fälle auf (schwere klinische Symptome: 0,3 %). Die Wirksamkeit blieb in der Subgruppe unverändert ggü. der Gesamtpopulation (Frölich et al. 2025, International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD). April 1 – 5, 2025. Vienna, Austria)

Das CHMP kam somit zu dem Schluss, dass in dieser eingeschränkten Patientenpopulation der Nutzen von Lecanemab größer ist als die Risiken.

Damit fand ein Verfahren seinen Abschluss, das sich ungewöhnlich lang hingezogen hatte; erst wurde die fachliche Beratung der Ergebnisse der CLARITY-AD Studie, die Grundlage des Antrags auf Marktzulassung war, wegen im Verlauf der Beratungen veränderter Anforderungen an die Bewertung von möglichen Interessenkonflikten bei externen Experten auf der Ebene der Scientific Advisory Group – Neurology (SAG-N) verzögert. Dann führte die mündliche Erörterung der Evaluation der Studienergebnisse im Ausschuss für Human-Arzneimittel (CHMP) zunächst zu einer Negativ-Empfehlung, gegen die der Hersteller Einspruch einlegte (Beantragung einer „Re-Examination“). Wie oben ausgeführt, resultierte die finale Positiv-Empfehlung des CHMP aus einer Indikations-eingrenzung der Patientenpopulation, wodurch sich numerisch des Nutzen-Risiko-Verhältnis etwa verdoppelte. Nach Abschluss des wissenschaftlichen Evaluationsprozesses wurde schließlich die Beschlussfassung auf der Ebene der EU-Kommission nochmals verzögert, weil die erforderliche qualifizierte Mehrheit der Stimmen für einen positiven oder negativen Beschluss nicht erreicht wurde.

Bereits zwei Jahre zuvor, im Januar 2023 hatte die US-Arzneimittelbehörde FDA Lecanemab zur Behandlung von Patienten mit früher, biologisch gesicherter Alzheimer-Krankheit zunächst über das Verfahren einer beschleunigten Zulassung, dann im Juli 2023, nach Vorlage der Daten der CLARITY-AD Studie, vollständig zugelassen. Auch in Japan, Korea, China, Israel, dem Vereinigten Königreich und einigen weiteren Ländern ist Lecanemab bereits zugelassen.

## **Die Studienergebnisse und ihre klinische Relevanz**

Anti-Amyloid-Behandlungen zielen darauf ab, das biologische und symptomatische Fortschreiten der Alzheimer Krankheit zu verlangsamen, sie zielen nicht auf symptomatische Verbesserungen. Die zulassungs-relevante Studie CLARITY-AD mit Lecanemab fokussierte auf Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer Krankheit, d.h. auf Patienten mit MCI und leichter Demenz bei nachgewiesener Amyloidpathologie (vanDyck et al. 2023). Nach dem modernen Verständnis der Pathophysiologie ist eine therapeutische Intervention in frühen Krankheitsstadium erfolgversprechender als eine Behandlung in späteren Stadien, da die Neurodegeneration noch nicht so weit fortgeschritten ist und mehr funktionale Netzwerke intakt sind. Klinisch ist es deswegen wahrscheinlich, dass ein Stadium geringerer Beeinträchtigung aufrechterhalten wird, das größere Autonomie, eine höhere Unabhängigkeit und damit auch geringere direkte und indirekte Pflegekosten ermöglicht. In der CLARITY-AD Studie verlangsamte die Lecanemab-Gabe im Vergleich zu Placebo durchgängig und signifikant die Verschlechterung des klinischen Zustands in allen Outcome-Parametern. Parallel dazu verringerte sich die zerebrale Amyloidlast und erreichte am Studienende bei den meisten Teilnehmern Werte, die nach visueller Bewertung als Amyloid-negativ gelten. Die primären Endpunkte zeigten für CLARITY-AD eine 27%ige Verringerung der Verschlechterung auf der Clinical Dementia Rating Sum-of-Boxes (CDR-SB) in der Gesamtpopulation im Vergleich zur Placebogruppe, entsprechend einem Unterschied in den Differenzen zum Ausgangswert in der CDR-SB von 0,45 Punkte zu Gunsten von Lecanemab (van Dyck et al. 2023).

Ob diese Unterschiede klinisch bedeutsam sind, ist ausführlich diskutiert worden (Perneczky & Frölich 2025). Zur Bewertung der Klinischen Relevanz werden oft patientenorientierte Ergebnismessungen herangezogen. In der CLARITY-AD-Studie wurde die selbstberichtete Lebensqualität und die Pflege-Belastung durch den Partner sowie die Lebensqualität des Patienten aus der Sicht des Angehörigen bewertet. In allen Maßen war Lecanemab-Gruppe ggü. Placebo signifikant überlegen. Umgerechnet in eine Zeit-zu-Ereignis-Analyse wurden die Hazard Ratios für das Fortschreiten zu einem schwereren klinischen Stadium innerhalb des 18-monatigen Studienzeitraums mit 0,69 zu Gunsten von Lecanemab in der Gesamtpopulation berechnet. Interessant ist ein Vergleich zur Onkologie: Die American Society of Clinical Oncology sieht eine relative Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit um 20 % als klinisch sinnvolle Schwelle an (Ellis et al. 2014). Eine Meta-Analyse von 92 FDA-zugelassenen Krebsmedikamenten berechnete eine Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben von 0,52 (entsprechend 48 % Risikoreduktion) (Ladaie et al. 2020).

Um klinische Relevanz aufzuzeigen, müssen Placebo-Verum Unterschiede aus klinischen Studien sorgfältig kontextualisiert werden. Die anfänglichen Symptome der Alzheimer Krankheit sind diskret und schwer von normalen Altersveränderungen abzugrenzen, und diese Veränderungen treffen oft auf Altersdiskriminierung (Ageism). Aber Alzheimer ist eine tödliche langsam progrediente Krankheit mit schwerwiegenden Folgen für die Betroffenen und ihre Familien, ähnlich wie die viele Krebsarten. Gleichzeitig wird die Krankheit stark stigmatisiert und von Betroffenen tabuisiert, was die Früherkennung erschwert. Wegen der geringen Krankheitsdynamik in frühen Stadien zeigen sich sinnvolle klinischer Behandlungseffekte erst nach längerer Zeit, die in einer klinischen Studie möglicherweise nur über Surrogat-Biomarker oder klinische Endpunkte (wie z. B. Lebensqualitätsmessungen) nachgewiesen werden kann. Adäquate, lange klinische Studien sind aus verschiedenen Gründen schwer zu realisieren, und Surrogat-Biomarker sind außerhalb von Expertengremien noch weitgehend unbekannt oder werden in ihrer Aussagekraft unterschätzt, was die angemessene Bewertung von Studienergebnissen in dem Feld der neurodegenerativen Erkrankungen erschwert.

## **Die europäische Zulassung erfolgte unter mehreren Auflagen:**

1. Begleitung durch ein „Controlled Access Program (CAP)“, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel nur in der empfohlenen Patientenpopulation eingesetzt wird. Das CAP setzt eine gewisse Infrastruktur des klinischen Zentrums voraus (Infusionsmöglichkeiten, Notfall-Behandlung von Infusionsreaktionen, größere MRT-Kapazitäten, sowie Kompetenzen zur Indikationsstellung und Nebenwirkungsbeurteilung und –behandlung)

Hierzu muss

... vor Beginn der Behandlung und vor der 5., 7. und 14. Dosis von Lecanemab die Patienten mittels MRT-Scans auf ARIA überwacht werden. Zusätzliche MRT-Scans können jederzeit während der Behandlung erforderlich sein, wenn Patienten Symptome einer ARIA entwickeln (wie Kopfschmerzen, Verwirrung, Sehstörungen, Schwindel, Übelkeit und Schwierigkeiten beim Gehen).

... der Hersteller einen Leitfaden und eine Checkliste für Angehörige der Gesundheitsberufe, eine Warnkarte für Patienten und Schulungsprogramme zum Thema ARIA für Angehörige der Gesundheitsberufe bereitstellen.

2. Evaluation des Behandlungsrisikos durch eine „Post Access Safety Study“ (PASS): Die ersten 3000 Patienten werden Europa-weit über den Verlauf von 2 Jahren in einer nicht-interventionellen Sicherheitsstudie nach Zulassung beobachtet, um ARIA-E und ARIA-H weiter zu charakterisieren und die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen zu bewerten. Eine Konsequenz dieser PASS ist, daß klinische Verordner gleichzeitig als Studienärzte fungieren, und dafür entsprechend qualifiziert sein müssen.

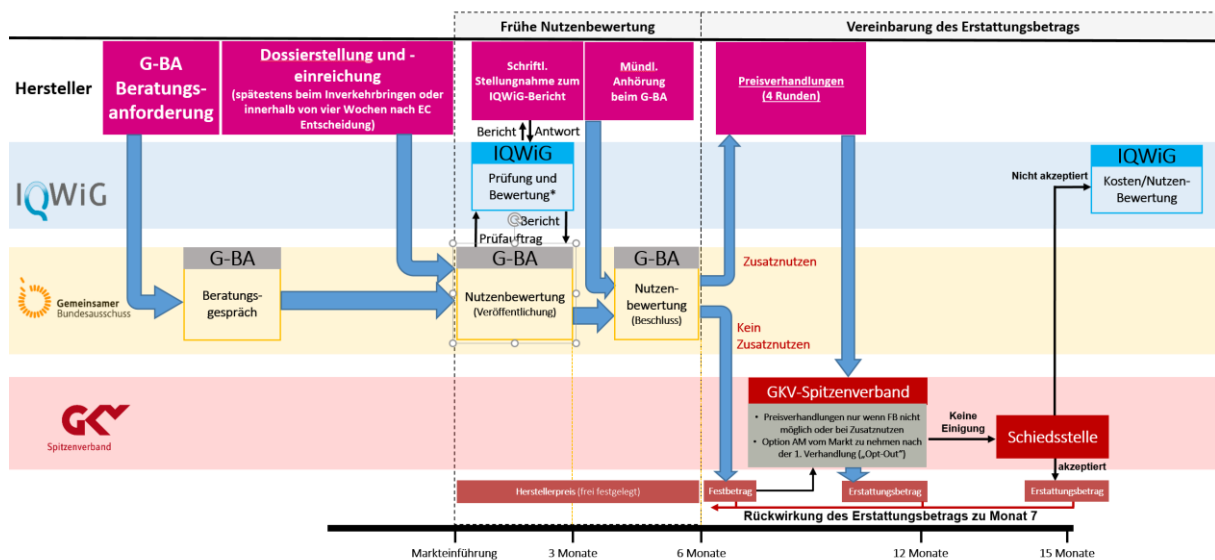
Alle vom Hersteller bereitzustellenden Unterlagen zur Erfüllung der Auflagen müssen durch die nationalen Zulassungsbehörden, in Deutschland das Paul-Ehrlich Institut (PEI), genehmigt und freigegeben werden. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) veröffentlicht beauftragtes Schulungsmaterial zu Wirkstoffen bzw. Arzneimitteln in seinem Zuständigkeitsbereich, wie es die im November 2016 vom Bundestag verabschiedete AMG-Novelle vorsieht (behördlich genehmigtes Risikominimierungsmaterial mit "Blauer Hand"). Deshalb wird eine Markt-Verfügbarkeit von Lecanemab wahrscheinlich frühestens im 4. Quartal 2025 möglich.

Noch ist unklar, wie und ob eine umfassende krankheitsbezogene EU-weite Registerstudie für Patienten mit früher Alzheimer Krankheit eingerichtet wird (mit und ohne Therapie mit Amyloid-Antikörpern oder anderen Therapien), um die Häufigkeit von Nebenwirkungen, einschließlich ARIA, abzuschätzen, deren Schweregrad zu bestimmen und den Langzeitverlauf unter Therapie abzubilden. Darüber hinaus kann ein umfassendes krankheitsbezogenes Register dazu beitragen, Muster und Merkmale von Patienten zu identifizieren, die am ehesten auf die Behandlungen ansprechen und so die Behandlungsstrategien optimieren und durch Langzeitergebnisse die Versorgungsstrategien insgesamt optimieren.

## **Wie geht es jetzt weiter - Verfügbarkeit von Lecanemab in der deutschen Versorgungsmedizin**

Die Entscheidungen über die Preisgestaltung und die Kostenerstattung werden auf der Ebene der einzelnen Mitgliedstaaten der EU getroffen, wobei die potenzielle Rolle und Verwendung dieses Arzneimittels im Rahmen des nationalen Gesundheitssystems berücksichtigt wird. Nach europäischer Zulassung und Erfüllung der Auflagen kann Lecanemab in Deutschland in den Verkehr gebracht werden.

## Der Ablauf der Nutzenbewertung und die Preisverhandlungen



Zeitgleich muss in der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V der Gemeinsame Bundesausschuss entscheiden, ob und in welchem Ausmaß das Medikament einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat (nach dem AMNOG-Verfahren). Die frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG macht den Erstattungspreis eines neuen Wirkstoffs nach Ablauf des ersten Jahres abhängig vom nachgewiesenen Zusatznutzen im Vergleich zur sogenannten zweckmäßigen Vergleichstherapie, also der Standardtherapie. Der Gesetzgeber sieht die frühe Nutzenbewertung als einen wichtigen Beitrag zur Transparenz und Wissensgenerierung und damit zur qualitativen Verbesserung der Arzneimittelversorgung. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat seit dem 1. Januar 2011 die Aufgabe, für alle neu zugelassenen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen sofort nach Markteintritt eine (Zusatz-)Nutzenbewertung durchzuführen. Die frühe Nutzenbewertung ist – nach jetziger Regelung durch das AMNOG – nicht Grundlage weitergehender Festlegungen beispielsweise zum Einsatz in Differenzial- und Sequenztherapie, sondern ausschließlich als Basis für die Verhandlung beziehungsweise Festlegung der Erstattungsbeträge konzipiert. Über ein Gutachten des IQWiG wird sowohl das Ausmaß als auch die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bewertet.

Hier wird sich für Lecanemab u.a. entscheiden, welche Relevanz (1) der Formulierung des Anwendungsgebietes, d.h. dem Einsatz bei „früher AK“, (2) der Biomarker-gestützten Diagnosestellung als einer Grundlage der Indikation, und (3) der Anerkennung einer Progressionsverzögerung, d.h. dem Konzept der Krankheitsmodifikation für die Nutzenbewertung eingeräumt wird und wie die zweckmäßige Vergleichstherapie bei leichter Demenz definiert wird.

Dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses schließen sich Verhandlungen zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem pharmazeutischen Unternehmer über den Erstattungsbetrag für das Arzneimittel an. Sollten die Verhandlungen nicht fristgerecht abgeschlossen sein, werden der Erstattungsbetrag und weitere Inhalte der Erstattungsvereinbarung durch eine Schiedsstelle festgelegt. Pharmazeutische Unternehmen haben die Möglichkeit, ihr Dossier für die Nutzenbewertung vorfristig beim G-BA einzureichen und es auf Vollständigkeit prüfen zu lassen. Sie haben zudem die Möglichkeit, sich zu den vorzulegenden Unterlagen und Studien sowie zur Vergleichstherapie beraten zu lassen (Beratung nach § 35a Abs. 7 SGB V).

Literatur:

- Perneczky R, Froelich L. Clinically meaningful benefit and real-world evidence in Alzheimer's disease research and care. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2025 Apr 24;11(2):e70090.

- van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):9-21.
- Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*. 2014;32:1277-1280.
- Froelich L, Dhadda S, Kanekiyo M, Amanda Goodwin, Mark Hodgkinson, Steven Hersch, Michael Irizarry, Lynn D. Kramer. Lecanemab for Treatment of Individuals with Early Alzheimer's Disease (AD) who are Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 (ApoE  $\epsilon$ 4) Non-carriers or Heterozygotes. International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD). April 1 – 5, 2025. Vienna, Austria.
- Ladanie A, Schmitt AM, Speich B, et al. Clinical trial evidence supporting US Food and Drug Administration approval of novel cancer therapies between 2000 and 2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2024406.