



**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen
Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach
§ 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB
V**

Datum	<< 20. Februar 2026 >>
Stellungnahme zu	<< Donanemab (Kisunla) >>
Stellungnahme von	<< Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen e.V. >>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Inwieweit ist die Subgruppenbildung innerhalb des Krankheitskontinuums der Alzheimer Krankheit zulassungs- und leitlinien-konform?</p> <p>Das IQWiG begründet die Aufteilung der frühen Alzheimer-Krankheit in zwei Subpopulationen (1) MCI mit ZVT „beobachtendes Abwarten“ und (2) leichte Demenz mit ZVT „Donepezil/Galantamin/Rivastigmin“ damit, dass der G-BA zwei Fragestellungen mit jeweils unterschiedlicher ZVT vorgegeben hat. Diese Vorgehensweise wird im Folgenden anhand klinisch-wissenschaftlicher Perspektive bewertet unter Berücksichtigung (i) der EU-Zulassung/Indikation, (ii) der S3-Leitlinie Demenzen als konsentiertem Standard, (iii) dem wissenschaftlichen Krankheitsmodell (Kontinuum) sowie (iv) der Versorgungsrealität.</p> <p>Die Alzheimer Krankheit ist eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung mit einem langjährigen asymptomatischen Verlauf, während dessen sich bereits über mehrere Jahre krankheitstypische Hirnpathologien herausbilden. An die präklinische Phase schließt sich eine frühe klinische Manifestationsphase an, die die Stadien der leichten kognitiven Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI) sowie der leichten Demenz umfasst, bevor es im weiteren Verlauf zu mittelgradigen und schweren Demenzstadien kommt. Dieses Krankheitsverständnis ist sowohl wissenschaftlich etabliert als auch regulatorisch verbindlich. Es liegt der Zulassung von Donanemab (und auch von Lecanemab) zugrunde, die beide für Patientinnen und Patienten mit klinisch diagnostiziertem MCI oder leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit bei bestätigter Amyloid-Pathologie zugelassen ist. Der Zulassungstext fasst diese Population ausdrücklich als frühe Alzheimer-Krankheit zusammen und definiert damit für beide Substanzen den therapeutisch relevanten Anwendungsbereich. Gleichzeitig akzeptiert die Zulassung eindeutig und zu Recht, dass der Studienpopulation eine adäquate diagnostische Zuordnung zugrunde liegt.</p>	

Stellungnehmer:	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Kontinuumskonzept der Alzheimer-Krankheit ist zudem explizit in der S3-Leitlinie Demenzen der DGN und DGPPN verankert. Empfehlung 16 stellt klar, dass bei Nachweis einer Alzheimer-typischen Pathologie die Diagnose der Alzheimer-Krankheit bereits ab dem Stadium des MCI zu stellen ist. Diese Empfehlung steht keinesfalls in Widerspruch zu der in der Leitlinie vorgenommenen Unterscheidung zwischen MCI und Demenz. Die Leitlinie legitimiert eine Differenzierung lediglich auf syndromaler Ebene; sie fordert jedoch ausdrücklich eine ätiologisch begründete Kontinuums-diagnose mit Nachweis der Alzheimer-Pathologie. Dem widerspricht auch nicht die historisch begründete separate Verschlüsselung der "leichten kognitiven Störung" (ICD-10 Code F06.7) und der "Demenz bei Alzheimer Krankheit" (ICD-10 Code F00.x), weil diese Krankheitskonzepte aus den 1980er Jahren zugrunde legt, als die Möglichkeit der ätiologischen Diagnostik mittels Biomarkern noch nicht evidenz-basiert war.</p> <p>Damit ist die vom IQWiG praktizierte Dichotomisierung in „MCI“ vs. „leichte Demenz“ nur syndromal-deskriptiv, nicht aber als Grundlage für getrennte Nutzenbewertungen in einer ätiologisch gesicherten Population sachgerecht. Diese Aufteilung erzeugt den Eindruck von zwei therapeutisch getrennt zu behandelnden Entitäten, obwohl die Zielpopulation der Zulassung (frühe Alzheimer-Krankheit mit Biomarkerbestätigung) gerade das Kontinuum umfasst.</p> <p>Ist eine Abgrenzung der Stadien "MCI" und "leichte Demenz" innerhalb der Studienpopulation möglich und sinnvoll, um den Vergleich zu unterschiedlichen ZVT's zu ermöglichen?</p> <p>Die Differenzierung zwischen MCI und leichter Demenz beruht definitionsgemäß primär auf dem Grad der Beeinträchtigung der Alltagsfunktion und nicht auf der zugrunde liegenden Pathophysiologie, die bei biomarker-bestätigter Alzheimer-Krankheit in beiden Stadien</p>	

Stellungnehmer:	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>identisch ist. In diesem Kontext stellt die Clinical Dementia Rating Scale (CDR), basierend auf einem strukturierten klinischen Interview unter Einbeziehung einer informierten Bezugsperson, ein international etabliertes und validiertes Instrument dar. Die CDR erfasst systematisch sowohl kognitive als auch funktionelle Beeinträchtigungen und erlaubt über den globalen CDR-Score sowie den CDR-Sum-of-Boxes-Score eine standardisierte Einordnung entlang des klinischen Kontinuums der frühen Alzheimer-Krankheit, ohne dabei den zugrunde liegenden Krankheitskontinuum künstlich zu fragmentieren. Demgegenüber ist die indikationsbezogene Verordnung von Acetylcholinesterase-Hemmern kein geeignetes Kriterium zur Abgrenzung der Stadien. Die Verordnungspraxis ist nicht ausschließlich durch den Krankheitsgrad determiniert, sondern wird maßgeblich durch individuelle Faktoren wie Kontraindikationen, Verträglichkeit, Komorbiditäten, Patientenpräferenz sowie ärztliche Therapieentscheidungen beeinflusst. Zudem werden Acetylcholinesterase-Hemmer in der Versorgungspraxis nicht konsistent bei allen Patientinnen und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz eingesetzt und in Einzelfällen auch bei Patientinnen und Patienten im MCI-Stadium verordnet. In Summe eignet sich keines der beiden Verfahren als robuste, „harte“ Trennlinie zwischen MCI und leichter Demenz – vor allem nicht in einer biomarker-bestätigten <i>frühen Alzheimer-Krankheit</i>. Sinnvoll diese Aufteilung eher für Sensitivitätsanalysen, wobei CDR als primäres Staging-Instrument, und die AChE-I-Verordnung als sekundären Kontextmarker zu verstehen ist, nicht als Abgrenzungskriterium.</p> <p>Wenn überhaupt eine strukturierte Abgrenzung erforderlich ist, ist die CDR-basierte Einordnung (global + SB) dem Rückgriff auf Therapieentscheidungen eindeutig überlegen, weil sie <i>direkt</i> den Syndromkern mit seinen funktionalen Konsequenzen (Alltagsfunktion) misst. Im Kontext von Studien bietet sich an, CDR mit standardisierten IADL-</p>	

Stellungnehmer:	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Instrumenten (z. B. ADCS-MCI-ADL, FAQ) triangulieren, statt CDR allein als „Gatekeeper“ zu verwenden.</p> <p>Die Zuordnung der ZVT aus einer Fehlverwendung von Stadien als diagnostische Entitäten basiert auf historischen Leitlinienempfehlungen, die überwiegend aus Populationen ohne biomarker-basierte Sicherung der Alzheimer-Pathologie abgeleitet wurden. Diese Empfehlungen sind daher nur eingeschränkt auf die hier relevante Patienten-Population mit gesicherter Alzheimer-Pathologie übertragbar. Insbesondere sind Acetylcholinesterase-Hemmer als symptomatische Therapien zu verstehen, während Donanemab auf den zugrunde liegenden pathophysiologischen Krankheitsprozess abzielt. Die konzeptionelle Gleichsetzung symptomatischer Therapieoptionen mit krankheitsmodifizierenden Therapieansätzen im Sinne alternativer ZVT ist daher nur eingeschränkt sachgerecht.</p> <p>Zudem bildet die Aufteilung der Population entlang der angenommenen ZVT nicht die tatsächliche Versorgungssituation in Deutschland ab, in der Acetylcholinesterase-Hemmer nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, u. a. aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeit, Patientenpräferenzen oder individueller Therapieentscheidungen. Eine Nutzenbewertung, die auf einer solchen künstlich selektierten Population basiert, ist daher in ihrer externen Validität eingeschränkt.</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung im Rahmen des § 35a SGB V sollte die zugelassene Population der frühen Alzheimer-Krankheit mit bestätigter Amyloid-Pathologie primär als einheitliche Zielpopulation bewertet werden, da die syndromale Differenzierung in MCI und leichte De-</p>	

Stellungnehmer:	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>menz keine ätiologisch oder therapeutisch trennscharfen Populationen darstellt und eine künstliche Fragmentierung der Nutzenbewertung zur Folge haben kann.</p> <p>Die Abgrenzung zwischen MCI und leichter Demenz sollte, sofern eine syndromale Differenzierung erforderlich ist, ausschließlich auf Grundlage validierter klinischer Instrumente erfolgen, insbesondere unter Verwendung strukturierter klinischer Interviews wie der Clinical Dementia Rating Scale (CDR) sowie standardisierter Erhebungen der Alltagsfunktion.</p> <p>Die indikationsbezogene Verordnung von Acetylcholinesterase-Hemmern (AChE-I) sollte nicht als Kriterium zur Definition oder Abgrenzung von Subpopulationen herangezogen werden, sondern ausschließlich als Begleittherapie bzw. Baseline-Charakteristikum berücksichtigt werden. Die Verwendung der AChE-I-Verordnung als implizites oder explizites Abgrenzungskriterium führt zu einer systematischen Fehlklassifikation der Patientenpopulation.</p>	

