

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 59

# **Memantin bei Alzheimer Demenz**

## **Abschlussbericht**

Auftrag A05-19C  
Version 1.0  
Stand: 08.07.2009

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Memantin bei Alzheimer Demenz

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-19C

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Telefon: +49 (0) 221-35685-0

Fax: +49 (0) 221-35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und des externen Reviewers zu potenziellen Interessenskonflikten sind in Anhang I dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige, an der Berichtserstellung unmittelbar beteiligt:

- Prof. Dr. Reinhard Busse, MPH FFPH,  
Marcial Velasco Garrido, MPH  
Dr. Annette Zentner, MPH  
Dr. Christian Gericke (*ehemaliger Mitarbeiter*)  
Fachgebiet Management im Gesundheitswesen,  
Institut für Technologie und Management, Technische Universität Berlin

Externes Review des Vorberichts:

- Priv.-Doz. Dr. Stefan Sauerland  
Institut für Forschung in der operativen Medizin,  
Universität Witten/Herdecke, Köln

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Nutzenbewertung der Behandlung mit Memantin bei Alzheimer Demenz durchgeführt.

### **Fragestellung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Memantin bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Placebogabe hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und
- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Memantin bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Behandlung mit einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Therapieoption hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

### **Methoden**

Der Berichtsplan der vorliegenden Nutzenbewertung und die Amendments 1 und 2 zum Berichtsplan wurden im August 2007 zur Stellungnahme freigegeben (Anhörung). Da sich keine unklaren Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung nicht erforderlich. Im Anschluss wurde unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen der endgültige Berichtsplan erstellt und im Februar 2008 veröffentlicht.

Die Bewertung wurde auf der Grundlage randomisierter kontrollierter Studien und, falls notwendig, von Subgruppenanalysen zulassungskonform behandelter Teilnehmer durchgeführt. Die Studien sollten mit einer Laufzeit von mindestens 16 Wochen Memantin bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz untersuchen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) durchgeführt (Erfassung jeweils bis Oktober 2008). Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen, Studienregister, Studienergebnisregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht (letzte Suche in Studienregistern: Januar 2009). Darüber hinaus wurden die Hersteller von Memantin um Informationen zu relevanten veröffentlichten oder unveröffentlichten Studien gebeten.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach

Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und beschrieben. Diese wurden unterteilt in patientenrelevante, angehörigenrelevante und ergänzende Zielgrößen.

Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im August 2008 im Internet veröffentlicht und zur schriftlichen Stellungnahme freigegeben. Unklare Aspekte der schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung im Januar 2009 diskutiert. Im Anschluss an die Erörterung wurde der Abschlussbericht erstellt.

## **Ergebnisse**

Mittels einer Literaturrecherche in den relevanten bibliografischen Datenbanken, der Sichtung von Sekundärpublikationen, der Suche in Studienregistern und öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen sowie Kontaktaufnahme zu Herstellern und Autoren wurden 12 relevante Studien identifiziert.

Von den 7 eingeschlossenen Studien verglichen 5 eine Memantin-Monotherapie mit Placebo (10116, 99679, MEM-MD-01, MEM-MD-10, MRZ-9605); die Studien MEM-MD-02 und MEM-MD-12 untersuchten Memantin gegen Placebo als Add-on zu einem Cholinesterasehemmer. Keine der eingeschlossenen Studien untersuchte Memantin im Vergleich zu einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Behandlung. Bei 4 dieser Studien erfolgte der Einsatz von Memantin teilweise nicht zulassungskonform aufgrund der Anwendung von Memantin beziehungsweise der Cholinesterasehemmer-Begleitmedikation bei einem nicht zugelassenen AD-Schweregrad. Für die Bewertung innerhalb der Zulassung wurden von den Herstellern entsprechende Subgruppenanalysen zur Verfügung gestellt. Keine der eingeschlossenen Studien hatte eine Beobachtungsdauer von mehr als 28 Wochen.

5 Studien konnten nicht in die Bewertung einfließen, da keine für die Bewertung ausreichenden Daten vorlagen. Bei 2 dieser Studien erfolgte keine Antwort auf eine Autorenanfrage nach Subgruppenanalysen zulassungskonform behandelter Teilnehmer (Hu 2006) beziehungsweise einer Publikation der Gesamtergebnisse (MEDUSA). Bei der dritten Studie (Alzheimer-COMBI) lag zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch keine Auswertung vor. Für 2 herstellergesponserte Studien wurde trotz Anfrage der Studienbericht vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt (MEM-MD-22 und IE-2101). Insbesondere die beiden herstellergesponserten Studien sind aufgrund ihrer Größe potenziell geeignet, das Ergebnis der Bewertung zu verändern, allerdings vermutlich höchstens dahin gehend, dass die Signifikanz in den Bereichen alltagspraktische Fähigkeiten und kognitive Leistungsfähigkeit nicht mehr gegeben wäre.

Die Studien 99679, MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und MRZ-9605 wiesen leichte Mängel auf. Die Studie 10116 wies grobe Mängel auf, da festgestellt wurde, dass bei der Erhebung der Daten in einem Studienzentrum offensichtlich ein systematischer Fehler vorlag. Die Ergebnisse einer wünschenswerten Post-hoc-ITT-LOCF-

Analyse unter Ausschluss der Daten des besagten Zentrums wurden jedoch nicht im Studienbericht dargestellt.

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse der Nutzenbewertung zu den einzelnen Zielgrößen zusammen.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen

<b>Therapieziel</b>	<b>Memantin vs. Placebo (als Mono- oder CHE-H-Add-on-Therapie)</b>	<b>Memantin vs. andere medikamentöse oder nichtmedikamentöse Therapieoptionen</b>
<b>Patientenrelevante Zielgrößen</b>		
Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	↔	Keine Daten
Kognitive Leistungsfähigkeit	↔	Keine Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine Daten	Keine Daten
Begleitende psychopathologische Symptome	↔	Keine Daten
Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)	Daten erhoben, nicht vorliegend bzw. größtenteils nicht auswertbar	Keine Daten
Mortalität	(↔)	Keine Daten
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	↔	Keine Daten
<b>Angehörigenrelevante Zielgrößen</b>		
Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	↔	Keine Daten
Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)	Daten erhoben, größtenteils nicht auswertbar	Keine Daten
<b>Ergänzende Information</b>		
Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck	↔	Keine Daten
↑↑, ↓↓ = Beleg für einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt. ↑, ↓ = Hinweis auf einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt. ↔ = Kein Beleg für einen Unterschied. () = Wenige Daten vorhanden.		

Bei den Meta-Analysen zu den einzelnen Endpunkten wurden die Ergebnisse der Mono- und Add-on-Therapiestudien, die Memantin als Add-on zu einem Cholinesterasehemmer untersuchten, innerhalb der Gesamt-Meta-Analyse getrennt dargestellt. In keinem Fall war dabei eine getrennte Aussage für die Mono- und die Add-on-Therapie erforderlich.

Für die Zielgrößen **Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens** und **kognitive Leistungsfähigkeit** wurden jeweils in der Meta-Analyse statistisch signifikante Effekte zugunsten von Memantin gefunden. Die standardisierten Effektgrößen zugunsten von Memantin betragen 0,14 (95 %-KI [0,05; 0,23]) beziehungsweise 0,20 (95 %-KI [0,07; 0,33]). Da für die verwendeten Skalen keine Angaben zur Einschätzung der Relevanz dieser Effekte bzw. der beobachteten Effektstärken identifiziert werden konnten, wurde eine standardisierte Effektgröße von 0,2 als Grenzwert zur Bewertung herangezogen. In beiden Fällen lag die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb dieser Grenze. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte daher nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Damit liegt in den Bereichen alltagspraktische Fähigkeiten und Kognition kein Beleg für einen Nutzen von Memantin vor. Die Sicherheit der Aussage wird zusätzlich dadurch verringert, dass mehrere Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen werden konnten, insbesondere 2 größere, herstellergesponserte Studien (IE2101 und MEM-MD-22) mit zusammen 580 Patienten, zu denen keine ausreichenden Daten zur Verfügung gestellt wurden.

Zum Therapieziel **gesundheitsbezogene Lebensqualität** lagen keine Daten vor, deshalb liegt kein Beleg für einen Nutzen von Memantin in diesem Bereich vor.

Im Bereich **begleitende psychopathologische Symptome** zeigte sich in der Meta-Analyse aufgrund der vorliegenden Daten kein statistisch signifikanter Effekt. Dies steht im Gegensatz zu einer publizierten Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD). Die Aussagekraft dieser Analyse ist jedoch aus folgenden Gründen eingeschränkt: Es wurden auch nicht zulassungskonform behandelte Patienten der Studie MEM-MD-02 eingeschlossen, das ausgewertete Patientenkollektiv ist größer, als sich aus den vorliegenden Daten errechnen ließe, und die Studie 10116 wurde nicht in die Analyse eingeschlossen. Eine entsprechende Analyse auf Basis der vorliegenden aggregierten Daten zeigt eine große Heterogenität, sodass die Angabe eines Effektschätzers nicht sinnvoll ist. Davon unabhängig war der in der IPD-Meta-Analyse beschriebene Effekt fraglich relevant (standardisierte Effektgröße: 0,10 (95 %-KI [0,01; 0,19]). Darüber hinaus blieben auch die Studien IE2101 und MEM-MD-22 unberücksichtigt, obwohl die Publikation unter Beteiligung einer der Hersteller erstellt wurde. Insgesamt ließ sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für einen Nutzen von Memantin im Bereich begleitende Psychopathologie ableiten.

Zum Therapieziel **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege** (Institutionalisierung) standen keine verwertbaren Daten zur Verfügung. In den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und MRZ-9605 wurden entsprechende Daten erhoben, aber weder publiziert noch durch Herstellerunterlagen zur Verfügung gestellt. Auf

dieser Grundlage ließ sich kein Beleg für einen Nutzen von Memantin in diesem Bereich erkennen.

Es ließ sich kein Beleg für eine gegenüber Placebo veränderte **Mortalität** unter einer Memantin-Therapie erkennen. Allerdings lagen nur wenige Daten und insbesondere keine auf diesen Endpunkt ausgerichteten Studien vor.

Die vorliegenden Daten zu Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen ergaben keinen Beleg für ein im Vergleich zu Placebo erhöhtes Risiko **unerwünschter Arzneimittelwirkungen** einer Memantin-Therapie.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde die **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen** als Zielgröße definiert. Die vorliegenden Ergebnisse des Instruments NPI-D, das einen Teilaspekt abbildet, ließen keinen Effekt von Memantin in diesem Bereich erkennen.

Für die zweite angehörigerelevante Zielgröße **Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)** zeigte sich in der Studie MRZ-9605 zwar ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Memantin, bei den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 wurden aber die ebenfalls erhobenen Daten weder publiziert noch durch Herstellerunterlagen zur Verfügung gestellt. Auf Grundlage der vorliegenden Daten ließ sich deshalb kein Effekt von Memantin in diesem Bereich erkennen.

Für die ergänzende Zielgröße **klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck** zeigte die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt. Die standardisierte Effektgröße zugunsten von Memantin betrug 0,18 (95 %-KI [0,05; 0,30]). Für diese Skala konnten keine Angaben zur Einschätzung der Relevanz dieses Effektes bzw. der beobachteten Effektstärken auf Gruppenebene identifiziert werden. Für die per Definition vorliegende Relevanzgrenze auf individueller Ebene lagen keine Responderanalysen vor. Deshalb wurde eine standardisierte Effektgröße von 0,2 als Grenzwert zur Bewertung herangezogen. Da die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb dieser Grenze lag, konnte die Relevanz des vorliegenden Effektes nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Daher ließ sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für einen relevanten Effekt von Memantin in diesem Bereich ableiten. Die Sicherheit der Aussage wird zusätzlich dadurch verringert, dass mehrere Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen werden konnten, insbesondere 2 größere, herstellergesponserte Studien (IE2101 und MEM-MD-22) mit zusammen 580 Patienten, zu denen keine ausreichenden Daten zur Verfügung gestellt wurden.

Bei der Studie 10116 war es aufgrund verschiedener Faktoren, in denen sie sich von den anderen Studien unterscheidet, unklar, ob ihr Einschluss in die Meta-Analyse gerechtfertigt ist. Deshalb wurden jeweils Sensitivitätsanalysen ohne diese Studie durchgeführt, um die Robustheit des Ergebnisses zu prüfen. Dieses Vorgehen entsprach den vorgesehenen Sensitivitätsanalysen bezüglich der von der EMEA empfohlenen Mindeststudiendauer von 6

Monaten [1] und bezüglich der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität. Es wurde bei keiner solchen Sensitivitätsanalyse ein differierendes Ergebnis festgestellt.

Um zu prüfen, ob zwischen dem Anteil von Patienten, die nicht vollständig nachbeobachtet wurden, und den Ergebnissen ein Zusammenhang besteht, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, indem die Effektschätzer der Studien mit Abbruchraten von unter 20 % denen mit Abbruchraten über 20 % gegenübergestellt wurden. Diese Analysen führten in keinem Fall zu einer Änderung der Bewertung.

Weder aus den vorab geplanten **Subgruppenanalysen** noch aus den von den Herstellern auf Anforderung zur Verfügung gestellten Auswertungen zum Einfluss des Krankheitsschweregrades ergaben sich Hinweise auf subgruppenspezifische Effekte einer Memantin-Therapie.

### **Fazit**

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen der Memantin-Therapie bei Patienten mit Alzheimer Demenz. Dies gilt für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Alzheimer Demenz gleichermaßen. Auch für die Behandlung als Monotherapie sowie in Kombination mit anderen Antidementiva gibt es jeweils keinen Beleg für einen Nutzen.

In den Bereichen Aktivitäten des täglichen Lebens und kognitive Leistungsfähigkeit zeigten sich zwar Effekte der Memantin-Therapie. Aufgrund der geringen Ausprägung dieser Effekte ist deren Relevanz jedoch fraglich, sodass sich ein Nutzen der Memantinbehandlung daraus nicht ableiten ließ.

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen einer Memantin-Therapie ergaben keinen Beleg für ein im Vergleich zu Placebo erhöhtes Schadenpotenzial.

Alle Aussagen beschränken sich auf einen Behandlungszeitraum von bis zu 6 Monaten. Langzeitstudien zu Memantin fehlen.

Studien zum direkten Vergleich von Memantin mit anderen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen liegen nicht vor.

**Schlagwörter:** Memantin, Alzheimer, Demenz, Nutzenbewertung, Health Technology Assessment, systematische Übersicht, Memantine, Dementia, Alzheimer's disease, Systematic Review

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>ii</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>xii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>xiv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xvi</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Beschreibung der zugrunde liegenden Erkrankung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz .....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Diagnose der Alzheimer Demenz .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz.....</b>	<b>6</b>
<b>1.5 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung .....</b>	<b>9</b>
<b>3 Projektablauf .....</b>	<b>10</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>10</b>
<b>3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht.....</b>	<b>11</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>14</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>	<b>14</b>
4.1.1 Population.....	14
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	14
4.1.3 Zielgrößen .....	14
4.1.4 Studientypen.....	15
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	15
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien .....	16
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>17</b>
4.2.1 Literaturrecherche .....	17
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	17
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	18
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	19
4.2.5 Informationen aus den Anhörungsverfahren zum Vorbericht.....	19

<b>4.3</b>	<b>Informationsbewertung .....</b>	<b>19</b>
<b>4.4</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>21</b>
4.4.1	Charakterisierung der Studien .....	22
4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	22
4.4.3	Meta-Analyse .....	22
4.4.4	Sensitivitätsanalyse .....	22
4.4.5	Subgruppenanalyse.....	23
<b>4.5</b>	<b>Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>24</b>
5.1.1	Literaturrecherche .....	24
5.1.2	Herstellerdaten .....	25
5.1.2.1	Übermittlung von Daten.....	27
5.1.2.2	Konsequenzen der Übermittlung von Daten seitens der Hersteller .....	30
5.1.3	Studienregister.....	30
5.1.4	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen .....	31
5.1.5	Anfrage an Autoren.....	31
5.1.6	Informationen aus der Anhörung .....	31
5.1.7	Resultierender Studienpool .....	32
<b>5.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien .....</b>	<b>37</b>
5.2.1	Demenzgradeinteilung mithilfe der MMSE-Skala.....	37
5.2.2	Studiendesign und Studienpopulationen .....	38
5.2.3	Studien- und Publikationsqualität .....	48
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu den Zielgrößen .....</b>	<b>51</b>
5.3.1	Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens.....	55
5.3.2	Kognitive Leistungsfähigkeit .....	58
5.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	61
5.3.4	Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (zum Beispiel Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit) .....	61
5.3.5	Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung) .....	64
5.3.6	Mortalität.....	64
5.3.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	65
5.3.8	Lebensqualität der betreuenden Angehörigen.....	70
5.3.9	Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en) .....	73

5.3.10	Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck .....	74
5.3.11	Subgruppenauswertungen .....	77
5.3.12	IPD-Meta-Analysen .....	85
5.3.13	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	87
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>92</b>
<b>6.1</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>92</b>
<b>6.2</b>	<b>Fehlende Daten zu eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>93</b>
<b>6.3</b>	<b>Fehlende Daten nicht eingeschlossener Studien .....</b>	<b>94</b>
<b>6.4</b>	<b>Umgang mit der Studie 10116 .....</b>	<b>96</b>
<b>6.5</b>	<b>Einfluss des Krankheitsschweregrades auf den Effekt.....</b>	<b>97</b>
<b>6.6</b>	<b>Heterogenität der Ergebnisse im Bereich Kognition .....</b>	<b>97</b>
<b>6.7</b>	<b>Bewertung der (Publikations-)Qualität.....</b>	<b>98</b>
<b>6.8</b>	<b>Bewertung der Relevanz der Effekte.....</b>	<b>99</b>
<b>6.9</b>	<b>Bedarf an zusätzlichen Daten.....</b>	<b>102</b>
<b>6.10</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum Vorbericht.....</b>	<b>103</b>
6.10.1	Responderanalyse zur „klinischen Verschlechterung“ .....	103
6.10.2	Differenzierung der Schweregrade mittelschwer und moderat.....	104
6.10.3	Trennung der Darstellung der Ergebnisse zur Mono- und Add-on- Therapie.....	105
6.10.4	Auswahl patientenrelevanter Zielgrößen .....	105
6.10.5	Hinweise in den Stellungnahmen auf im Vorbericht nicht berücksichtigte Studien.....	106
6.10.6	Vergleich mit anderen Bewertungen.....	106
6.10.7	Stellungnahmen zum Hintergrund .....	108
<b>7</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>109</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>110</b>
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>116</b>
<b>Anhang A: Suchstrategien.....</b>		<b>130</b>
<b>Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....</b>		<b>137</b>
<b>Anhang C: Liste der gescreenten Sekundärpublikationen .....</b>		<b>146</b>
<b>Anhang D: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien.....</b>		<b>149</b>
<b>Anhang E: Kurzbeschreibung der Ergebnismaße .....</b>		<b>151</b>
<b>Anhang F: Sensitivitätsanalysen .....</b>		<b>155</b>

**Anhang G: Autorenanfragen ..... 173**  
**Anhang H: Charakteristika nicht eingeschlossener Studien..... 174**  
**Anhang I: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen  
Sachverständigen..... 176**

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen.....	iv
Tabelle 2: ICD-10-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [7].....	3
Tabelle 3: DSM-IV-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [23].....	4
Tabelle 4: NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [25] .....	5
Tabelle 5: Datenübermittlung durch die Hersteller: Firma Lundbeck.....	28
Tabelle 6: Datenübermittlung durch die Hersteller: Firma Merz.....	29
Tabelle 7: Studienpool .....	34
Tabelle 8: Alzheimer-Demenz-Gradeinteilung mit der MMSE-Skala, modifiziert nach [110] .....	37
Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht.....	41
Tabelle 10: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	43
Tabelle 11: Charakteristika der Studienpopulation.....	46
Tabelle 12: Studien- und Publikationsqualität .....	50
Tabelle 13: Relevante Zielgrößen und zugeordnete Studienendpunkte.....	52
Tabelle 14: Verwendete Messinstrumente in den einzelnen Studien.....	53
Tabelle 15: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten.....	56
Tabelle 16: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit .....	59
Tabelle 17: Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen .....	62
Tabelle 18: Todesfälle und sonstige unerwünschte Ereignisse.....	66
Tabelle 19: Ergebnisse zur psychischen Belastung der Angehörigen durch Verhaltensauffälligkeiten des Patienten .....	71
Tabelle 20: Ergebnisse RUD: Betreuungsaufwand in Betreuungsstunden.....	73
Tabelle 21: Ergebnisse zum klinischen Globalurteil.....	75
Tabelle 22: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten: ADCS-ADL-sev, Subgruppen nach AD-Schweregrad.....	79
Tabelle 23: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: SIB, Subgruppen nach AD- Schweregrad .....	80
Tabelle 24: Ergebnisse Schadenaspekte, Subgruppen nach AD-Schweregrad.....	82
Tabelle 25: Klinisches Globalurteil: CIBIC-plus, Subgruppen nach AD-Schweregrad.....	84
Tabelle 26: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen.....	88

Tabelle 27: Kurzdarstellung der im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewerteten  
Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz ..... 151

Tabelle 28: Unbeantwortete Autorenanfragen ..... 173

Tabelle 29: Nicht eingeschlossene Studien – Übersicht ..... 174

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening .....	25
Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung von Memantin bei Alzheimer Demenz (CHE-H: Cholinesterasehemmer) .....	33
Abbildung 3: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten (Ergebnisse mit -1 multipliziert) .....	58
Abbildung 4: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit (SIB-Ergebnisse mit -1 multipliziert) .....	61
Abbildung 5: Meta-Analyse begleitende psychopathologische Symptome.....	63
Abbildung 6: Meta-Analyse Todesfälle .....	65
Abbildung 7: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis.....	68
Abbildung 8: Meta-Analyse Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) .....	69
Abbildung 9: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis .....	70
Abbildung 10: Meta-Analyse psychische Belastung der Angehörigen durch Verhaltensauffälligkeiten des Patienten (NPI-D).....	72
Abbildung 11: Meta-Analyse klinisches Globalurteil.....	77
Abbildung 12: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten: Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116 (Ergebnisse mit -1 multipliziert) .....	155
Abbildung 13: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit: Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116 (SIB-Ergebnisse mit -1 multipliziert).....	156
Abbildung 14: Meta-Analyse begleitende psychopathologische Symptome: Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116.....	157
Abbildung 15: Meta-Analyse begleitende psychopathologische Symptome: Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116, inklusive Patienten der Studie MEM-MD-02 mit MMSE < 10 .....	157
Abbildung 16: Meta-Analyse Todesfälle: Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116.....	158
Abbildung 17: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116.....	159
Abbildung 18: Meta-Analyse Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE): Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116.....	160
Abbildung 19: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116.....	161

Abbildung 20: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten (Ergebnisse mit -1 multipliziert).....	162
Abbildung 21: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten (SIB-Ergebnisse mit -1 multipliziert) .....	163
Abbildung 22: Meta-Analyse begleitende psychopathologische Symptome: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten .....	164
Abbildung 23: Meta-Analyse Todesfälle: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten .....	165
Abbildung 24: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten .....	166
Abbildung 25: Meta-Analyse Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE): Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten .....	167
Abbildung 26: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten .....	168
Abbildung 27: Meta-Analyse psychische Belastung der Angehörigen durch Verhaltensauffälligkeiten des Patienten (NPI-D): Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten .....	169
Abbildung 28: Meta-Analyse klinisches Globalurteil: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten .....	169
Abbildung 29: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten: Sensitivitätsanalyse mit RDO-Auswertung der Studie MRZ-9605 (Ergebnisse mit -1 multipliziert)....	170
Abbildung 30: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit: Sensitivitätsanalyse mit RDO-Auswertung der Studie MRZ-9605 (SIB-Ergebnisse mit -1 multipliziert) .....	171
Abbildung 31: Meta-Analyse klinisches Globalurteil: Sensitivitätsanalyse mit RDO-Auswertung der Studie MRZ-9605 .....	172

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
A $\beta$	$\beta$ -Amyloid-Peptid
AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale
ADCS-ADL <sub>23</sub>	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living
ADCS-ADL-sev	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment
ADCS-CGIC	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change
ADL	activities of daily living (Aktivitäten des täglichen Lebens, alltagspraktische Fähigkeiten)
ANCOVA	Analysis of Co-Variance (Kovarianzanalyse)
APP	Amyloid-Precursor-Protein
ATC-Code	Kodierung des Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems
BGP	Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients
BGP-C	Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients – Cognitive Subscale
BGP-D	Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients – Care Dependency Subscale
CCT	kraniale Computertomografie
CHE-H	Cholinesterasehemmer
CIBIC	Clinician's Interview-Based Impression of Change
CIBIC-plus	Clinician's Interview-Based Impression of Change with additional caregiver input
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	European Medicines Agency
FAST	Functional Assessment Staging
FDA	Food and Drug Administration
GDS	Global Deterioration Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICD	International Classification of Diseases
IPD	Individuelle Patientendaten
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	last observation carried forward
MID	minimal important difference
MMSE	Mini Mental State Examination
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Kernspintomografie)
N	Anzahl
n. g.	Nicht genannt
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPI-D	Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale
NYU	New York University
OC	observed cases
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RDO	Retrieved Dropout
RUD	Resource Utilization in Dementia
SD	Standardabweichung
SIB	Severe Impairment Battery
UE	Unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Beschreibung der zugrunde liegenden Erkrankung**

Mit dem Begriff der Demenz wird eine chronische und meist progressive Fehlfunktion des Gehirns bezeichnet, die zu einer Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen, zu einer Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (im Folgenden: ADL [„Activities of Daily Living“]) und zu wechselnd ausgeprägten begleitenden psychopathologischen Symptomen führt [2]. Die Alzheimer Demenz (AD) stellt mit einem Anteil von ca. 60 % die häufigste alleinige Ursache eines demenziellen Syndroms dar. Daneben kommt häufig die vaskulär bedingte Demenz, auch als Mischform zusammen mit der AD, vor. Andere Ursachen der Demenz wie Morbus Parkinson, Lewy-Körper-Demenz, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sowie reversible demenzielle Zustandsbilder im Gefolge anderer Erkrankungen sind deutlich seltener [3-5].

Die AD fällt zwar meist zuerst wegen kognitiver Symptome, insbesondere der Merkfähigkeitsstörung, auf, die Beeinträchtigungen der ADL, besonders der basalen Fähigkeiten (wie zum Beispiel Körperpflege), bestimmen aber den Pflegeaufwand. Daneben spielen begleitende psychopathologische Symptome wie Apathie, Depression, Agitiertheit, Ängstlichkeit, Schlafstörung und paranoide Symptome eine wesentliche Rolle im Hinblick auf die Lebensqualität und können auch die pflegenden Angehörigen in hohem Maß belasten [6].

Demenzerkrankungen unterschiedlicher Genese lassen sich aufgrund des Ausmaßes kognitiver Defizite deskriptiv in mild, moderat und schwer einteilen [7]. Häufig erfolgt diese Zuordnung zu verschiedenen Schweregraden durch Festlegen von Schwellenwerten auf der Mini-Mental-State-Examination(MMSE)-Skala oder der Global-Deterioration-Skala (GDS) [8].

### **1.2 Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz**

Das Risiko für das Auftreten einer AD ist nach Korrektur der unterschiedlichen Lebenserwartung bei Frauen größer als bei Männern [9]. Andere in Studien bestätigte Risikofaktoren sind neben dem Alter eine positive Familienanamnese und verschiedene genetische Faktoren [10].

In einer Auswertung europäischer epidemiologischer Studien mit operationalisierten Diagnosekriterien fanden sich folgende Prävalenzraten für demenzielle Syndrome: 1 % (65- bis 69-Jährige), 4 % (70- bis 74-Jährige), 6 % (75- bis 79-Jährige), 13 % (80- bis 84-Jährige), 22 % (85- bis 89-Jährige) und 32 % (90- bis 94-Jährige) [11]. Die Erkrankung ist fortschreitend und mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden [12]. Ab dem Zeitpunkt der Erkennung kognitiver Störungen wird die mediane Überlebenszeit auf 3,1 Jahre geschätzt, ist also mit der bei anderen schweren Erkrankungen im Alter vergleichbar [13]. Aufgrund der

zunehmenden Bemühungen um eine Früherkennung der AD [14,15], des steigenden Bewusstseins in der Allgemeinbevölkerung und wachsender Angebote in Form von „Gedächtnissprechstunden“ kann eine scheinbare Verlängerung der Krankheitsdauer durch eine vorverlegte Diagnosestellung stattfinden. Bei Diagnosen im Frühstadium findet sich in den ersten 6 Monaten meist nur eine geringe Krankheitsprogression.

In der Pathogenese der AD spielen der Metabolismus des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) und sein Abbau zu  $\beta$ -Amyloid-Peptiden ( $A\beta$ ) eine herausragende Rolle. Die Evidenz hierfür wurde anhand von Mutationen in den humanen Genen des Amyloidmetabolismus und Untersuchungen an transgenen Mäusen gewonnen [16-18].  $A\beta$  lagert sich in Form extrazellulärer Aggregate, sogenannter „Plaques“, im Gehirn ab. Neben einem primären Defekt im APP-Stoffwechsel mit einer vermehrten Bildung von  $A\beta$  besonders bei früh erkrankten, genetisch belasteten Patienten wird auch ein primärer Defekt im Abbau von  $A\beta$  als Ursache der sporadischen Formen der AD diskutiert. Neben diesen extrazellulären Proteinablagerungen treten als weiteres pathologisches Kennzeichen der AD Ablagerungen aus abnorm phosphoryliertem Tau( $\tau$ )-Protein auf. Dieses Tau bildet nicht mehr abbaubare Konglomerate, sogenannte Neurofibrillenbündel (Tangles), die intrazellulär abgelagert werden und zum Absterben der Nervenzellen führen [19].

Insbesondere im höheren Alter beziehungsweise bei fortschreitender Pathologie sind weitere gewebeschädigende Prozesse nachweisbar (oxidativer Stress, Zellschädigung durch glutamaterge Exzitotoxizität, entzündliche Vorgänge, neuronale Apoptose). Die Anfänge der neuropathologischen Veränderungen gehen den manifesten kognitiven Störungen um viele Jahre voraus [10].

### **1.3 Diagnose der Alzheimer Demenz**

Für die Diagnose einer AD sind zurzeit keine ausreichend sensitiven und spezifischen Surrogatparameter in der klinischen Routine verfügbar. Neben dem Nachweis des typischen klinischen Bildes erfolgt die Diagnose auch durch den Ausschluss möglicher Alternativursachen. Eine Differenzierung zwischen einer Demenz vom Alzheimer-Typ und einer vaskulären Demenz aufgrund klinischer Kriterien kann jedoch im Einzelfall zu einer Fehldiagnose führen [20]. Bildgebende Verfahren zur Erkennung klinisch nicht manifester zerebraler Ischämien können hierbei hilfreich sein [21]. Vor allem bei älteren Patienten lassen sich aber häufig Mischpathologien aus alzheimerartigen und vaskulären Läsionen zeigen [22]. Die Diagnose einer AD wird international anhand der ICD-10 (Tabelle 2) oder der verwandten DSM-IV-Kriterien (Tabelle 3) gestellt. Die ICD-9 und das DSM-III-R sind Vorläuferversionen dieser Klassifikationssysteme.

Die ICD-10 und das DSM-IV definieren 2 Subtypen der AD: die AD mit frühem Beginn (Beginn der Demenz vor dem beziehungsweise bis zum 65. Lebensjahr) und die AD mit spätem Beginn (erste klinische Symptome ab dem beziehungsweise nach dem 65. Lebensjahr). Diese Unterscheidung wird allerdings kontrovers diskutiert. Die Diagnose wird

durch den postmortalen Nachweis übermäßiger neurofibrillärer Verklumpungen und neuritischer Plaques gesichert [7].

Tabelle 2: ICD-10-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [7]

Vorliegen einer Demenz	1. Gedächtnisstörung
	2. weitere kognitive Störung
	3. dadurch bedingte Beeinträchtigung im Alltag
	4. Verminderung der Affektkontrolle und des Antriebs oder verändertes Sozialverhalten
	5. Bestehen der kognitiven Symptome seit mehr als 6 Monaten
Ausschluss anderer Erkrankungen	Ausschluss von zum Beispiel zerebrovaskulären und endokrin-metabolischen Erkrankungen
Verschlüsselung	Alzheimer Demenz mit frühem Beginn: G30.0+F00.0* vor dem 65. Lebensjahr mit relativ plötzlichem Beginn und rascher Progredienz <u>oder</u> zusätzlich zur Gedächtnisstörung amnestische / sensorische Schäden Alzheimer Demenz mit spätem Beginn: G30.1+F00.1* ab dem 65. Lebensjahr mit sehr langsamem Beginn und allmählicher Progredienz und Vorherrschen der Gedächtnisstörung

Tabelle 3: DSM-IV-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [23]

Kriterium A1	Gedächtnisstörung
Kriterium A2	Weitere kognitive Störung A2a Aphasie A2b Apraxie A2c Agnosie A2d exekutive Störung
Kriterium B	Abfall der Leistungen von einem früher erreichten Niveau mit Behinderung der Alltagsaktivität
Kriterium C	Schleichender Beginn und langsame Zunahme
Kriterium D	Die Leistungsminderung ist nicht bedingt durch: D1 andere Erkrankungen des zentralen Nervensystems D2 systemische Erkrankungen D3 Substanzmissbrauch
Kriterium E	Die Leistungsminderung ist nicht nur im Rahmen eines Delirs vorhanden.
Kriterium F	Die Symptome lassen sich nicht durch eine andere psychiatrische Erkrankung erklären, zum Beispiel eine Depression oder Schizophrenie.
Verschlüsselung	294.1x (F00.x): ohne Verhaltensstörung: 290.10, mit Verhaltensstörung: 290.11 Alzheimer Demenz mit Beginn bis zum 65 Lebensjahr: (F00.0), danach: (F00.1)

Neben den ICD-10- und DSM-IV-Kriterien kommen in klinischen Studien am häufigsten die Kriterien der NINCDS-ADRDA<sup>1</sup> zur Anwendung (Tabelle 4). Danach wird die Diagnose in definitiv („definite“, bei klinischer Diagnose mit histologischer Bestätigung), wahrscheinlich („probable“, bei typischer klinischer Symptomatik ohne histologische Bestätigung) und möglich („possible“, bei atypischen Symptomen, Vorliegen einer im Prinzip möglichen alternativen Ursache, die aber im individuellen Fall nicht für die Demenzursache gehalten wird) unterteilt. Die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der wahrscheinlichen AD nach den Kriterien der NINCDS-ADRDA betragen etwa 0,65 beziehungsweise 0,75 [24].

---

<sup>1</sup> National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association

Tabelle 4: NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [25]

<p style="text-align: center;"><b><u>Klinisch mögliche Alzheimer Demenz („possible AD“)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ demenzielles Syndrom mit atypischer Symptomatik oder atypischem Verlauf ohne erkennbare andere neurologische oder internistische Demenzursache</li><li>▪ demenzielles Syndrom mit gleichzeitig vorliegender anderer Erkrankung, die auch eine Demenz erzeugen kann, in diesem Fall aber nicht als entscheidende Ursache angesehen wird</li><li>▪ progredientes Defizit in nur einem kognitiven Bereich</li></ul>
<p style="text-align: center;"><b><u>Klinisch wahrscheinliche Alzheimer Demenz („probable AD“)</u></b></p> <p><b>I. notwendige Voraussetzungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zeichen einer Demenz in klinischer Untersuchung und bei neuropsychologischen Tests (zum Beispiel MMSE)</li><li>▪ Defizite in 2 oder mehr kognitiven Bereichen</li><li>▪ fortschreitende Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen</li><li>▪ keine Bewusstseinstörung</li><li>▪ Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr</li><li>▪ Ausschluss einer anderen körperlichen oder neurologischen Krankheit, die für die Symptomatik verantwortlich gemacht werden kann</li></ul> <p><b>II. unterstützende Befunde:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ fortschreitende Verschlechterung der Sprache (Aphasie), Motorik (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie)</li><li>▪ Beeinträchtigungen des Alltagslebens und Verhaltensänderungen</li><li>▪ positive Familienanamnese für Alzheimer Demenz, besonders falls neuropathologisch gesichert</li><li>▪ Normalbefund einer Liquoranalyse, unspezifische EEG-Veränderungen, CCT-gesicherte Progression einer zerebralen Atrophie</li></ul> <p><b>III. mit der Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer Demenz vereinbar:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Plateaus im Krankheitsverlauf</li><li>▪ Begleitsymptome wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Wahn, Verkennungen, Halluzinationen, „katastrophisierende Reaktionen“, Störungen des Sexualverhaltens, Gewichtsverlust</li><li>▪ besonders bei fortgeschrittener Erkrankung: erhöhter Muskeltonus, Myoklonien, Gangstörungen, Krampfanfälle</li><li>▪ normales CCT</li></ul> <p><b>IV. Befunde und anamnestische Angaben, die die Diagnose einer Alzheimer Demenz unwahrscheinlich erscheinen lassen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ plötzlicher Beginn (apoplexartig)</li><li>▪ früh auftretende fokale-neurologische Ausfälle: Hemiparesen, Gesichtsfeldausfälle, Ataxien</li><li>▪ früh auftretende Krampfanfälle und Gangstörungen</li></ul>
<p style="text-align: center;"><b><u>Definitive Diagnose einer Alzheimer Demenz („definite AD“)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Kriterien einer klinisch wahrscheinlichen Alzheimer Demenz</li><li>▪ histopathologische Belege</li></ul>

#### 1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz

Behandlungs- und Therapiemaßnahmen können angesichts der komplexen und mit zunehmender Krankheitsprogression sich verändernden Bedürfnislage in 3 Bereiche gegliedert werden. Psychopharmakologische Therapien (Antidementiva oder andere psychotrope Medikamente) zielen auf eine direkte Veränderung kognitiver oder psychologischer Leistungen des Demenzerkrankten. Psychologisch-verhaltenstherapeutische Interventionen setzen im Frühstadium der Erkrankung auf modifizierbare Verhaltensmuster oder Ersatzstrategien. Interventionen im Sozialbereich (Angehörigenberatung und -schulung, Tagesstätten, Pflegedienste, betreute Wohnformen) treten ab einem mittleren Erkrankungsstadium in den Vordergrund. Alle 3 Interventionsebenen – die biologische (Antidementiva und Psychopharmaka), die psychologische (zum Beispiel kognitive Strategien) und die soziale Ebene (zum Beispiel Angehörigenarbeit, Pflegeunterstützung) – interagieren dabei in hohem Maße.

In erster Linie gestützt auf Erkenntnisse aus Tierexperimenten zielen vorhandene antidementive pharmakologische Ansätze vor allem auf sekundäre Prozesse der Krankheitsentstehung wie oxidativen Stress, entzündliche Vorgänge und Zellschädigung durch glutamaterge Exzitotoxizität. Außer mit Antidementiva im engeren Sinne wurden entsprechende Versuche mit Antioxidantien, Antiphlogistika und der Hormonersatztherapie gemacht [24].

Explizit als Antidementiva (ATC-Code N06D<sup>2</sup>) zugelassen sind in Deutschland 3 Wirkstoffe aus der Gruppe der Cholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin), der N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Antagonist Memantin und ein Extrakt aus Ginkgoblättern. Das in diesem Bericht bewertete Memantin ist zur symptomatischen Behandlung der moderaten bis schweren AD zugelassen [26].

Man nimmt an, dass die Substanz als moderat affiner, nichtkompetitiver Antagonist des NMDA-Rezeptors in das glutamaterge System eingreift. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im Gehirn, der mit Lernen, Gedächtnisprozessen und neuronaler Plastizität verbunden ist. Ein Überschuss führt jedoch zu Funktionseinschränkungen sowie letztendlich zum Absterben der entsprechenden Neuronen (Exzitotoxizität) und spielt dadurch in der Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankungen des Zentralnervensystems eine bedeutende Rolle. Memantin soll demnach die pathologischen Wirkungen des Glutamatüberschusses blockieren, ohne gleichzeitig die physiologischen Neurotransmitterfunktionen zu unterdrücken [10,27].

---

<sup>2</sup> Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem

## 1.5 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz

Es bestehen deutliche Probleme, die Beeinträchtigungen und Bedürfnisse der von der AD Betroffenen zu erfassen. Zum einen können Beeinträchtigungen fluktuieren oder nur in bestimmten Situationen in Erscheinung treten, zum anderen können krankheitsbedingte Verhaltens-, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen und der krankheitsbedingte Verlust kommunikativer Fähigkeiten die adäquate Äußerung von Bedürfnissen oder Präferenzen durch den Erkrankten beeinträchtigen. Ein weiteres spezielles Problem demenzieller Erkrankungen ist die bei einem Teil der Patienten fehlende Selbstwahrnehmung eigener Defizite und Hilfsbedürftigkeit. Diese krankheitsbedingt fehlende Selbstwahrnehmung kann bei Selbsteinschätzung zu einer von außen gesehen groben Fehleinschätzung möglicher Beeinträchtigungen und Bedürfnisse führen [28].

Die Auswirkungen der AD und die Wirksamkeit einer Therapie können außer vom Betroffenen selbst (mit den oben erwähnten Einschränkungen) vom Kliniker und von den Angehörigen oder Pflegenden beurteilt werden. Die Bewertung der Ausprägung der Krankheitssymptome und der dadurch bedingten Beeinträchtigungen kann aber je nach Bereich und Beurteiler variieren [8,29].

So wird immer noch kontrovers diskutiert, mit welchen Instrumenten die Wirksamkeit medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapien bei der AD adäquat evaluiert werden kann [28,30]. Von Zulassungsbehörden wird der Nachweis eines positiven Effektes eines Arzneimittels auf mehr als einer Erfassungsebene erwartet, d. h. als primäre Zielgrößen die kognitive Leistungsfähigkeit sowie die ADL und zusätzlich als sekundärer Endpunkt das klinische Globalurteil [1,31]. Zur Beurteilung der kognitiven Funktion wird zum Beispiel die Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale (ADAS-cog-Skala) [32], die MMSE-Skala [33] oder, bei schwer Dementen, die Severe Impairment Battery (SIB) [34] eingesetzt. Als globale Erhebungsskalen kommen zum Beispiel verschiedene Versionen der Clinician's Interview-Based Impression of Change (CIBIC) zur Anwendung [35]. Als Beispiel für eine Skala zur Messung der ADL sei die Instrumental-Activities-of-Daily-Living-Skala genannt, die unter anderem Fähigkeiten wie Umgang mit Geld und Telefonieren misst [36], oder die Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment (ADCS-ADL-sev), die für Patienten mit fortgeschrittener Demenz entwickelt wurde [37]. Zur Messung der begleitenden Psychopathologie, die über den gesamten Krankheitsverlauf, meist aber erst ab einem mittleren Stadium in den Vordergrund tritt, werden spezielle Interviews mit den Pflegenden geführt, zum Beispiel das Neuropsychiatric Inventory (NPI) [38].

Während die ADAS-cog im Rahmen einer direkten Untersuchung des Patienten aufgrund des beobachtbaren Antwortverhaltens von einem erfahrenen Testleiter ausgefüllt wird, beruhen die Angaben bei den ADL und dem NPI auf Auskünften eines Angehörigen. Idealerweise sollten alle Instrumente zur Wirksamkeitsbeurteilung akzeptable psychometrische

Eigenschaften wie Reliabilität, Validität (Konstruktvalidität) und Veränderungssensitivität haben. Entsprechende Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die Datenlage zum Teil beschränkt ist [36,39-41].

Es existieren bisher wenige Verfahren zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der AD, was mit den Schwierigkeiten zusammenhängt, verlässliche Informationen von den Betroffenen direkt zu erhalten. Der negative Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität ist jedoch häufig beschrieben [42], ebenso die Fähigkeit der Betroffenen, über ihre subjektiven Erfahrungen zu berichten [43]. In einer neueren Studie wurden Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität untersucht, und dabei wurde ein neues krankheitsspezifisches Instrument entwickelt und validiert [28].

Der Einfluss der AD auf Angehörige und Pflegende steigt mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Sowohl die Hilfsbedürftigkeit im Alltag als auch Verhaltensprobleme, Kommunikationsschwierigkeiten und eine mögliche soziale Stigmatisierung können für Angehörige sehr belastend sein. Das Ausmaß der Behinderung des Erkrankten spiegelt jedoch nicht zwangsläufig die psychische und physische Belastung der Angehörigen wider [44]. Der Einfluss der Krankheit auf die Angehörigen kann zum Beispiel mit dem Burden-Interview nach Zarit gemessen werden [45].

## **2 Ziele der Untersuchung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Memantin bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Placebogabe hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und
- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Memantin bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Behandlung mit einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Therapieoption hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

### **3 Projektablauf**

#### **3.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung verschiedener in Deutschland zugelassener Antidementiva beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von Memantin zur Behandlung der Alzheimer Demenz. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Um in die Definition der patientenrelevanten Zielgrößen für die Nutzenbewertung auch die Sicht von Angehörigen mit einzubeziehen, fand ein Treffen mit Vertretern der Deutschen Alzheimer Gesellschaft statt. Bei den Vertretern der Deutschen Alzheimer Gesellschaft handelt es sich um Angehörige von an Demenz Erkrankten. Eine direkte Befragung von Betroffenen fand nicht statt. Die abschließende Beratung fand in der internen Projektgruppe im IQWiG statt.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 24.08.2005, das Amendment 1 vom 12.06.2006 und das Amendment 2 vom 06.08.2007 wurden am 05.09.2005, am 20.06.2006 beziehungsweise am 14.08.2007 im Internet veröffentlicht. Zu diesen Dokumenten konnten vom 14.08.2007 bis zum 11.09.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Da sich keine unklaren Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung nicht erforderlich. Die Stellungnahmen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 11.02.2008) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 14.08.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 11.09.2008 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 13.01.2009 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der

wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

### **3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht**

In diesem Abschnitt werden zusammenfassend die Änderungen im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht dargestellt.

Folgende Änderungen ergaben sich im Rahmen einer Aktualisierung der Informationsbeschaffung:

- Durch eine bibliografische Nachrecherche am 31.10.2008 wurden 3 weitere relevante Dokumente identifiziert. Dabei handelte es sich um eine korrigierte Republikation (mit ergänzten Darstellungen) eines bereits bekannten Artikels. Bei der zweiten Publikation handelte es sich um die erste Publikation der bisher unveröffentlichten Studie MEM-MD-12, zu der bereits der Studienbericht vorlag. Beim dritten Dokument handelte es sich um eine Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten zur Zielgröße begleitende psychopathologische Symptome, der ein eigener Abschnitt im Ergebnisteil gewidmet wurde.
- Durch eine erneute Recherche in Studienregistern am 20.01.09 wurden keine zusätzlichen potenziell relevanten Studien identifiziert.
- Im Rahmen von Autorenanfragen wurde eine zusätzliche potenziell relevante Studie (Alzheimer-COMBI-Studie) identifiziert. Diese ist zwar abgeschlossen, konnte aber nicht in die Bewertung eingeschlossen werden, da sie sich zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Berichts noch in der Auswertungsphase befand.
- Studienregisterberichte, die auch in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden, wurden dort als Dubletten entfernt, was beim Ausschlussgrund „keine Vollpublikation“ zu einer Reduktion der ausgeschlossenen Dokumente um 2 gegenüber dem Vorbericht führte.

Folgende Daten wurden im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht übermittelt und bei der Nutzenbewertung berücksichtigt:

- Von den Firmen Lundbeck und Merz wurden bisher fehlende Daten zu Subgruppenanalysen zulassungskonform behandelter Teilnehmer der Studien 99679, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 nachgereicht.
- Von der Firma Merz wurden die Ergebnisse zum Endpunkt NPI-D der Studie MEM-MD-01 übermittelt.

- Von den Firmen Lundbeck und Merz wurden Subgruppenanalysen moderat und schwer an Alzheimer Demenz erkrankter Teilnehmer der Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605 übermittelt.
- In Stellungnahmen wurde auf 3 weitere relevante Publikationen zu eingeschlossenen Studien hingewiesen [46-48], die auch bei der Nachrecherche am 31.10.2008 in den bibliografischen Datenbanken identifiziert wurden.

Darüber hinaus ergaben sich durch die Anhörung zum Vorbericht folgende Änderungen:

- Memantin-Monotherapie und Add-on-Therapie zu Cholinesterasehemmern wurden innerhalb des Abschnitts zu einer Zielgröße gemeinsam dargestellt. Lagen keine Anzeichen für einen unterschiedlichen Effekt vor, wurde die Gesamtanalyse zur Bewertung herangezogen.
- Auf die Differenzierung zwischen einem moderaten und einem mittelschweren Erkrankungsstadium wurde verzichtet und einheitlich der Begriff „moderat“ für das mittlere Stadium gewählt.
- Folgende Kriterien führten nicht zur Bewertung der Gesamtstudien- und Publikationsqualität mit „grobe Mängel“: fehlende Werte zu einem sekundären Endpunkt, Diskrepanzen in den ITT-Definitionen zwischen Studienbericht und Publikation.
- Sensitivitätsanalysen, bei denen die Effektschätzer der Studien mit Abbruchraten von unter 20 % denen mit Abbruchraten über 20 % gegenübergestellt wurden, ergaben in keinem Fall ein Anzeichen dafür, dass dieser Faktor die Bewertung verzerrt haben könnte. Daher führte im Gegensatz zum Vorbericht eine Abbruchrate von über 20 % in keinem Fall zur Bewertung der Gesamtstudien- und Publikationsqualität mit „grobe Mängel“.
- Im Hintergrundteil wurden Angaben zur Pathogenese der AD (Tau-Pathologie) ergänzt.
- In Tabelle 7 wurde die Fußnote „Kein den Einschlusskriterien und dem CONSORT-Statement entsprechendes Dokument vorliegend“ ersetzt durch die allgemeingültige Fußnote „Für die Bewertung notwendiges Dokument wurde nicht bereitgestellt“.
- Das Zeitsegment der bibliografischen Recherche in MEDLINE wurde ergänzt.
- Die Publikation Winblad 2007 [49] befand sich im Vorbericht irrtümlich auf der Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen. Sie wurde aus dieser Liste gestrichen.

Folgende Methodenkonkretisierung war notwendig:

- Die Bewertung der Relevanz von Effekten auf kontinuierlichen Skalen wurde im Methodenteil ausführlich beschrieben (Abschnitt 4.4). Bei fehlendem Nachweis eines relevanten Effekts wurde, im Gegensatz zum Vorbericht, auch kein Hinweis auf einen Nutzen ausgesprochen.

Die oben genannten Änderungen sowie die zusätzlich zur Verfügung stehenden Daten führten zu einer entsprechenden Überarbeitung des Berichts.

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

Für die Nutzenbewertung wurden Studien mit Patienten mit einer moderaten bis schweren Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit zum Beispiel vaskulärer Demenz, berücksichtigt. Die Diagnosesicherung sollte dabei anhand allgemein akzeptierter Kriterien wie zum Beispiel diejenigen der ICD-10, des DSM-IV-TR oder der NINCDS-ADRDA, wie in der einschlägigen Publikation der European Medicines Agency (EMA) beschrieben [1], erfolgt sein.

Studien, bei denen ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Demenz aufgrund einer Lewy-Körper-Demenz, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeld-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform eingeschlossen wurden, wurden nicht berücksichtigt.

#### **4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Die zu prüfende Intervention war Memantin in den in Deutschland für die Behandlung einer Alzheimer-Demenz zugelassenen Darreichungsformen und Dosierungen.

Als Vergleichsinterventionen wurden eine Placebobehandlung und jegliche andere in Deutschland zugelassene und verfügbare medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapieoption bei der Alzheimer Demenz betrachtet.

#### **4.1.3 Zielgrößen**

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (alltagspraktische Fähigkeiten),
- kognitive Leistungsfähigkeit,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- andere mit der Erkrankung verbundene Symptome, zum Beispiel Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit (begleitende psychopathologische Symptome),
- Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung),
- Mortalität,

- unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Zusätzlich wurden auch Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung angehörigerelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Lebensqualität der betreuenden Angehörigen und
- Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en).

Für die in den relevanten Studien erhobenen Endpunkte wurde geprüft, ob sie einer der oben angegebenen Zielgrößen zugeordnet werden können.

Als ergänzende Informationen sollten zudem Ergebnisse berichtet werden, die sich auf „das klinische Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck“ (klinisches Globalurteil) beziehen.

Ergebnisse zu angehörigerelevanten Therapiezielen und Ergebnisse, die sich auf „das klinische Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck“ beziehen, sollten nicht primär in die Nutzenbewertung einfließen. Allerdings sollten gegebenenfalls Aussagen zum Zusammenhang zwischen Veränderungen dieser Größen und Veränderungen von patientenrelevanten Zielgrößen getroffen werden.

#### **4.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und für alle unter 4.1.3 genannten Zielgrößen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht wurden deshalb ausschließlich RCT als relevante wissenschaftliche Literatur für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Für die Ersteinstellung von Medikamenten zur Pharmakotherapie kognitiver Störungen wird von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft eine Kontrolle nach 12 Wochen empfohlen, um einen Therapieerfolg abschätzen zu können [50]. Von der EMA wird eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten für die Beurteilung der kurzfristigen Wirkungen von Antidementiva als sinnvoll erachtet [1]. Um beiden Empfehlungen gerecht zu werden, wurde für den vorliegenden Bericht eine Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen festgelegt, da davon ausgegangen wurde, dass innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie erwartet und ein mehr als kurzfristig anhaltender Effekt beobachtet werden kann.

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika war nicht vorgesehen.

#### 4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit einer moderaten bis schweren Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit zum Beispiel vaskulärer Demenz. Diagnosesicherung gemäß EMEA [1] beziehungsweise anhand allgemein akzeptierter Kriterien (ICD-9, ICD-10, DSM-III-R, DSM-IV oder NINCDS-ADRDA).
E2	Vergleich von Memantin, wie unter 4.1.2 definiert, mit Placebo oder einer anderen in Deutschland zugelassenen und verfügbaren medikamentösen oder nichtmedikamentösen Intervention zur Behandlung der Alzheimer Demenz
E3	Studienendpunkte, die sich aus den in 4.1.3 formulierten Zielgrößen ableiten
E4	randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
E5	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 16 Wochen
A2	Studien, in die ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Demenz aufgrund einer Lewy-Körper-Demenz, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform eingeschlossen wurden
A3	Studien beziehungsweise Publikationen, die lediglich Daten von unkontrollierten „open-label“-Follow-up-Phasen enthalten
A4	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A5	keine Vollpublikation <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [51] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

## **4.2 Informationsbeschaffung**

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zur Nutzenbewertung von Memantin bei moderater bis schwerer Alzheimer Demenz wesentliche Informationen liefern.

### **4.2.1 Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliografische Datenbanken: MEDLINE; EMBASE; Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials),
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen

Es erfolgten insgesamt 5 Recherchen:

- Erstrecherche am 02.11.2005
- Erste Nachrecherche am 03.08.2006
- Zweite Nachrecherche am 10.01.2007 (Cochrane Library) und 11.01.2007 (MEDLINE; EMBASE)
- Dritte Nachrecherche am 14.12.2007 (MEDLINE) und 17.12.2007 (EMBASE und Cochrane Library)
- Vierte Nachrecherche am 31.10.2008 (MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A). Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und Health Technology Assessment Database vorgenommen.

### **4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien**

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wurden folgende weitere Schritte unternommen:

- Schriftliche Anfrage an die Firmen Lundbeck GmbH und Merz Pharmaceuticals GmbH

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung gebeten [52].

- Suche nach Hinweisen auf abgeschlossene Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken sowie in Studienergebnisdatenbanken der Hersteller
  - <http://www.forestclinicaltrials.com> (letzter Zugriff am 20.01.2009)
  - <http://www.lundbecktrials.com> (letzter Zugriff am 20.01.2009)
  - <http://www.clinicalstudyresults.org> (letzter Zugriff am 20.01.2009)
  - <http://www.clinicaltrialresults.org> (letzter Zugriff am 20.01.2009)
  - <http://www.clinicaltrials.gov> (letzter Zugriff am 20.01.2009)
  - <http://clinicaltrials.ifpma.org> (letzter Zugriff am 12.01.2009)
- Suche auf den Internetseiten <http://www.emea.eu.int> (letzter Zugriff am 03.07.2007) und <http://www.fda.gov> (letzter Zugriff am 25.07.2007) nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (EMA) und US-amerikanischen (Food and Drug Administration – FDA) Zulassungsbehörde.

#### **4.2.3 Identifizierung relevanter Studien**

##### **Titel- und Abstract-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die, gegebenenfalls nach Diskussion, im Konsens beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

##### **Überprüfung potenziell relevanter Volltexte**

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt Studien bezeichnet, die,

ebenso gegebenenfalls nach Diskussion, im Konsens von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden.

### **Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen**

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte dieser Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

### **Mehrfachveröffentlichungen**

Die einzuschließenden Publikationen wurden daraufhin durchgesehen, ob sie Mehrfachveröffentlichungen ein und derselben Studie darstellten. Bei Mehrfachveröffentlichungen wurden alle Publikationen den entsprechenden Studien zugeordnet und alle Daten, die auswertbar waren und Informationen zu den in Abschnitt 4.1.3 aufgeführten Zielgrößen bereitstellten, herangezogen.

#### **4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien**

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden gegebenenfalls durch weitere relevante Studien aus den in 4.2.2 beschriebenen Dokumenten ergänzt. In den gemäß 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht. Darüber hinaus wurden Autoren von Publikationen von Studien beziehungsweise die Hersteller als Sponsoren von Studien kontaktiert, wenn im Lauf der Bewertung Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die aus den Publikationen nicht beantwortet werden konnten.

#### **4.2.5 Informationen aus den Anhörungsverfahren zum Vorbericht**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Information aus dieser Anhörung wurden bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### **4.3 Informationsbewertung**

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgten anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Die Bewertung erfolgte auf 2 Wegen:

- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen
- Bewertung der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität der eingeschlossenen Studien

### **Überprüfung der Datenkonsistenz**

An die Extraktion der Studiencharakteristika und -ergebnisse schloss sich gegebenenfalls ein Abgleich mit Daten an, die durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche nach publizierten Studien beziehungsweise entsprechenden zusätzlichen Informationen gewonnen wurden. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse beziehungsweise die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dieses Berichts dargestellt.

### **Bewertung der biometrischen Qualität der eingeschlossenen Studien**

Die biometrische Qualität wurde mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel,
- leichte Mängel,
- grobe Mängel,
- unklar.

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde. Eine Studie wird mit „keine erkennbaren Mängel“ beschrieben, wenn sie höchstens unwesentliche Mängel aufweist. „Unklar“ bedeutet, dass anhand der vorliegenden Unterlagen keine eindeutige Aussage über die biometrische Qualität der Studie getroffen werden kann.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen ab. Deshalb ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern gegebenenfalls auch durch die Qualität der zugrunde liegenden Publikation bedingt.

Die Bewertung wurde insbesondere auf Basis folgender Aspekte der Studienqualität bewertet:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (allocation concealment)
- Verblindung der Behandelnden, der Behandelten und der Endpunkterhebung
- Fallzahlplanung
- Beschreibung der Studienabbrecher
- Abweichung vom Intention-to-treat(ITT)-Prinzip

#### **4.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

Bei der Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte mithilfe von (komplexen) Skalen stellt sich die Frage nach der Relevanz einer beobachteten Änderung von Skalenwerten. Hierbei ist das Konzept der Relevanz im Sinne einer Spürbarkeit des Effekts für den Patienten oder behandelnden Arzt zu verstehen. Bei einem Vergleich von Interventionen muss bei der abschließenden Interpretation der Ergebnisse bezüglich stetiger Skalen im Fall eines statistisch signifikanten Gruppenunterschieds die Frage der Relevanz dieses Gruppenunterschieds beurteilt werden. Abzugrenzen von der Notwendigkeit der Beurteilung der Relevanz von Gruppenunterschieden für stetige Skalenwerte sind ebenfalls auf Skalenwerten beruhende Responderauswertungen, die durch die jeweilige Definition (wie z. B. Response) eine Schwelle der Relevanz beinhalten. Für die Einschätzung der Relevanz eines Gruppenunterschieds bezüglich stetiger Skalen sollten aus der Literatur bekannte „Minimal Important Differences“ (MID) für den Gruppenunterschied berücksichtigt werden. Da für keine der eingesetzten Skalen eine verwendbare MID für den Gruppenunterschied vorlag, wurde eine Berechnung von Cohen's d durchgeführt. Für Cohen's d wurde eine Relevanzgrenze von 0,2 angenommen, da nach einer Interpretation von Cohen's d eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleiner Effekt angesehen wird [53]. Bei der Interpretation der Effektstärken wurde das Konfidenzintervall zu dieser Relevanzgrenze in Relation gesetzt. Lag das Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Relevanzgrenze wurde von einer relevanten Effektgröße ausgegangen und ein Nutzenbeleg oder -hinweis attestiert. Lag das Konfidenzintervall teilweise oder komplett unterhalb dieser Grenze, so konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit ausreichender Sicherheit eingeschätzt werden. Es blieb somit unklar, ob die Effektstärke eine so relevante Größenordnung erreichte, dass von einem Nutzen gesprochen werden konnte. In diesen Fällen war der Nutzen nicht belegt.

#### **4.4.1 Charakterisierung der Studien**

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Zahl der randomisierten und ausgewerteten Patienten, relevante Zielgrößen und Endpunkte) beschrieben. Darüber hinaus wurden die Testintervention(en) und die Vergleichsbehandlung(en) dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demographische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der demenziellen Erkrankung (Alzheimer Demenz oder Mischformen, Krankheitsschwere) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

#### **4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Zielgrößen und Studienendpunkten geordnet gegenübergestellt und deskriptiv verglichen.

Wurden in den Studien zu einer Zielgröße (zum Beispiel kognitive Leistungsfähigkeit) mehrere Skalen berichtet, wurden für den vorliegenden Bericht die Ergebnisse zu jeweils nur einer Skala (vorzugsweise diejenige, die am häufigsten verwendet wurde) dargestellt und ausgewertet (siehe Tabelle 14 auf Seite 53).

#### **4.4.3 Meta-Analyse**

Daten zu einem Endpunkt sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ.

Die Meta-Analysen erfolgten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten. Modelle mit festen Effekten sollten nur begründet Verwendung finden.

Für die statistische Auswertung fanden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, Verwendung.

Für kontinuierliche Variablen wurde die gewichtete Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen mit dem relativen Risiko sowie dem Odds Ratio durchgeführt. Im Bericht werden die Meta-Analysen mit dem relativen Risiko gezeigt. Das Odds Ratio wird zusätzlich präsentiert, wenn die Ergebnisse der Analyse von den Ergebnissen der Analyse des relativen Risikos nennenswert abweichen.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software von SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt.

#### **4.4.4 Sensitivitätsanalyse**

Sensitivitätsanalysen waren – soweit durchführbar – bezüglich folgender Faktoren vorgesehen:

- Bewertung der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität (siehe Abschnitt 4.3),
- sofern möglich, die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen) sowie für die
- Studiendauer (speziell für den 6-Monats-Zeitraum, angelehnt an die entsprechende Empfehlung der Europäischen Zulassungsbehörde [EMA] [1]).

Nach der Zusammenstellung der verfügbaren Daten zeigte sich, dass, abgesehen von der Studie MZR-9605, für keine der Studien Ergebnisse einer Per-Protokoll-Auswertung zur Verfügung standen, sodass eine Sensitivitätsanalyse nach Auswertungsstrategie nicht durchgeführt werden konnte.

#### **4.4.5 Subgruppenanalyse**

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Schweregrad der Demenz
- Vorliegen unterschiedlicher Begleiterkrankungen
- Dosierung

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität ( $I^2$ -Wert > 50 % [54] beziehungsweise  $p < 0,2$  bei einem statistischen Interaktionstest [55]) in einer Meta-Analyse sollte gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden.

#### **4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan**

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich folgende Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan Version 2.0 vom 11.02.2008 dargestellten Methodik:

Die Bewertung der Relevanz von Effekten auf kontinuierlichen Skalen wurde im Methodenteil ausführlich beschrieben (Abschnitt 4.4). Bei fehlendem Nachweis eines relevanten Effekts wurde, im Gegensatz zum Vorbericht, auch kein Hinweis auf einen Nutzen ausgesprochen.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die folgenden Abschnitte beschreiben das Ergebnis der systematischen Informationsbeschaffung gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

#### **5.1.1 Literaturrecherche**

Aus der Suche in bibliografischen Datenbanken ergaben sich nach Ausschluss von 1666 Duplikaten insgesamt 2803 Treffer. Von diesen wurden 2649 Zitate von beiden Reviewern übereinstimmend bereits aufgrund des Abstracts beziehungsweise Titels als nicht relevant eingestuft. Grund des Ausschlusses war in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle fehlende Themenrelevanz, d. h. es handelte sich nicht um Studien bei Patienten mit AD, es wurde nicht Memantin untersucht oder in der Publikation wurde gar keine Studie beschrieben.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 154 potenziell relevante Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Von diesen wurden 101 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate dieser im Volltext gesichteten, nicht relevanten Publikationen finden sich mit der Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Insgesamt 22 der 101 ausgeschlossenen Zitate wurden von beiden Reviewern übereinstimmend als „keine Vollpublikation“ bewertet. Dabei handelte es sich zumeist um Abstractpublikationen bereits anderweitig identifizierter potenziell relevanter Studien. Bei 5 der 22 Publikationen konnte auf Basis der vorliegenden Informationen eine solche Zuordnung nicht vorgenommen werden [56-60]. Entsprechende Autorenanfragen blieben unbeantwortet (siehe Anhang G).

Von den verbliebenen 53 Publikationen waren 16 Publikationen zu 7 relevanten Studien (siehe Abschnitt 5.1.7), 37 waren relevante Sekundärpublikationen.

Aus der Sichtung der 37 Sekundärpublikationen (siehe Anhang C) ergaben sich Hinweise auf 1 weitere potenziell relevante, aber laut Angaben in der betreffenden systematischen Übersicht [61] nicht veröffentlichte Studie. Bei dieser Studie (MEDUSA) wurde durch Kontrolle der angegebenen Quelle ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)) festgestellt, dass die Studie inzwischen abgeschlossen wurde [62]. Es wurde eine entsprechende Autorenanfrage durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1.5).

Eine Gesamtübersicht über das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings zeigt Abbildung 1.

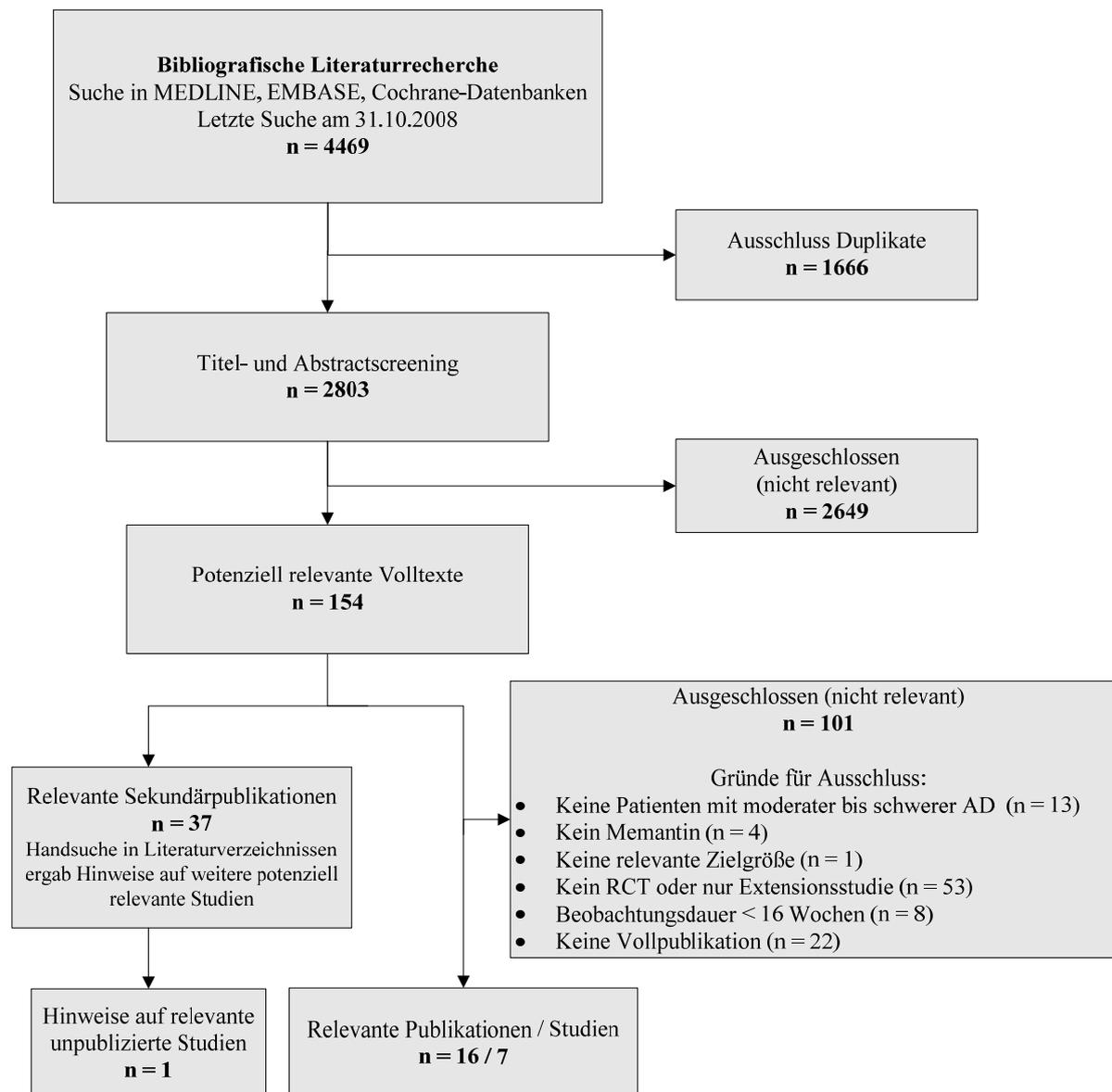


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

### 5.1.2 Herstellerdaten

Im Verlauf des Projekts wurden die Hersteller der in Deutschland zugelassenen Memantinarzneimittel angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihren Präparaten gebeten. Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer ersten Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dann dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an. Die Vereinbarung, die die Verwendung dieser Informationen in der Nutzenbewertung regelt [52], wurde von beiden Herstellern unterzeichnet.

### **Firma Lundbeck GmbH, Hamburg**

In der von der Firma Lundbeck GmbH, dem Hersteller von Ebixa<sup>®</sup> (Memantin), zugesandten Studienliste sowie in den Zulassungsunterlagen (Clinical Expert Report [63], Clinical Overview [64], Summary of Clinical Efficacy [65]) wurden keine zusätzlichen potenziell relevanten Studien identifiziert.

Angefragt wurde ein Studienbericht zur Studie 10116, die bei der Studienregistersuche identifiziert wurde (siehe Abschnitt 5.1.3). Diese Studie war zum Zeitpunkt der Übersendung der Studienliste im Februar 2006 bereits beendet (last patient last visit: 05.04.2005 [66]). Auf Nachfrage wurde diese Studie nach Angaben der Firma Lundbeck nicht in der Studienliste erwähnt, da der Studienbericht noch nicht erstellt war. (Der Studienbericht trägt das Erstellungsdatum 22.09.2006 [67].) Im Rahmen der Bearbeitung der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden zudem Subgruppenanalysen zum Merkmal AD-Schweregrad der 3 eingeschlossenen Studien mit moderat und schwer erkrankten Patienten (MRZ-9605, MEM-MD-01 und MEM-MD-02) angefordert (Tabelle 5).

### **Firma Merz Pharmaceuticals GmbH & Co. KGaA, Frankfurt am Main**

Die Firma Merz Pharmaceuticals, Hersteller von Axura<sup>®</sup> (Memantin), stellte eine Liste publizierter und unpublizierter Studien sowie Zulassungsunterlagen (Clinical Expert Report [63], Clinical Overview [64]) zur Verfügung. Neben den in der Literaturrecherche identifizierten Studien 99679, MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und MRZ-9605 enthielten die Unterlagen zunächst keinen Hinweis auf weitere potenziell relevante Studien. Im weiteren Verlauf der Korrespondenz wurde noch über den Abschluss der potenziell relevanten Studie IE2101 informiert.

Angefragt wurden mehrere Studienberichte und Subgruppenanalysen einschließlich des Studienberichtes zur Studie MEM-MD-22, die nicht in der Studienliste enthalten war. Diese Studie wurde erst 6 Wochen nach Zusendung der Studienliste durch die Firma Merz beendet [68] und in der Studienregistersuche identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.3).

Bei der Studie MEM-MD-02 wurde der Cholinesterasehemmer Donepezil zulassungsüberschreitend auch bei schwerer AD eingesetzt. Deshalb wurde eine Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer mit einem MMSE-Wert  $\geq 10$  angefragt, entsprechend dem Vorgehen bei der Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern bei AD [69]. Für diese Studie wurde für den Vorbericht keine vollständige Subgruppenanalyse zur Verfügung gestellt (unvollständige Angaben zu unerwünschten Ereignissen). Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden die fehlenden Daten von den Herstellerfirmen jedoch nachgereicht.

In den Studien MEM-MD-10, MEM-MD-12 und 99679 wurde Memantin zulassungsüberschreitend auch bei leichter AD angewandt. Deshalb wurde eine Analyse der zulassungskonformen Subgruppen angefragt. Als Kriterium zur Auswahl der Patienten diente

der entsprechende MMSE-Wert von  $\leq 19$  aus den Memantin-Zulassungsdokumenten der EMEA [70,71]. Daraufhin sandte die Firma Merz einen Vorabdruck der Publikation Winblad 2007 [49], welche nach Angaben der Firmenvertreter entsprechende Subgruppenanalysen – allerdings lediglich die Observed-Cases(OC)-Werte – für die Wirksamkeitsparameter darstellt. Da diese Publikation zusätzlich Daten zu Studienabbrüchen und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse enthielt, wurde sie dennoch in die Bewertung eingeschlossen.

Zusätzlich wurden die Basisdaten der Subgruppen und die Gründe für Studienabbruch zugesandt, die in der Publikation nicht enthalten sind. Es wurden aber keine weiteren subgruppenspezifischen Daten zu unerwünschten Ereignissen zur Verfügung gestellt. Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden die subgruppenspezifischen ITT-LOCF-Ergebnisdaten und die entsprechenden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nachgereicht.

Im Rahmen der Bearbeitung der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden zudem Subgruppenanalysen zum Merkmal AD-Schweregrad der drei eingeschlossenen Studien mit moderat und schwer erkrankten Patienten (MRZ-9605, MEM-MD-01 und MEM-MD-02) angefordert (Tabelle 6).

#### **5.1.2.1 Übermittlung von Daten**

Tabelle 5 und Tabelle 6 listen die von den Herstellern zu potenziell relevanten Studien übermittelten Dokumente, deren Inhalte hinsichtlich der Nutzenbewertung nicht vertraulich sind und daher Eingang in den vorliegenden Bericht finden können.

Enthalten sind zudem die Daten, die für den Vorbericht nicht vorlagen, aber von den Herstellern im Rahmen der Anhörung des Vorberichts eingereicht wurden (siehe Abschnitt 5.1.6).

Tabelle 5: Datenübermittlung durch die Hersteller: Firma Lundbeck

<b>Studie</b>	<b>angefragtes Dokument</b>	<b>übermitteltes Dokument</b>
10116	Studienbericht	Studienbericht
99679	-	Subgruppenanalyse (MMSE von $\leq 19$ ) <sup>a</sup>
MEM-MD-01	Subgruppenanalyse (MMSE von $\geq 10$ vs. $< 10$ ) <sup>b</sup>	Subgruppenanalyse (MMSE von $\geq 10$ vs. $< 10$ )
MEM-MD-02	-	Subgruppenanalyse (MMSE von $\geq 10$ ) <sup>a</sup>
	Subgruppenanalyse (MMSE von $\geq 10$ vs. $< 10$ ) <sup>b</sup>	Subgruppenanalyse (MMSE von $\geq 10$ vs. $< 10$ )
MEM-MD-10	-	Subgruppenanalyse (MMSE von $\leq 19$ ) <sup>a</sup>
MEM-MD-12	-	Subgruppenanalyse (MMSE von $\leq 19$ ) <sup>a</sup>
MEM-MD-22	Studienbericht <sup>b</sup>	angefragtes Dokument nicht übermittelt
MRZ-9605	Subgruppenanalyse (MMSE von $\geq 10$ vs. $< 10$ ) <sup>b</sup>	Subgruppenanalyse (MMSE von $\geq 10$ vs. $< 10$ )
a: Daten im Rahmen der Anhörung eingereicht ohne NPI-D- und RUD-Ergebnisse (RUD bei Studie 99679 nicht erhoben). b: Anfrage im Rahmen der Bearbeitung der Stellungnahmen zum Vorbericht. MMSE: Mini Mental State Examination		

Tabelle 6: Datenübermittlung durch die Hersteller: Firma Merz

<b>Studie</b>	<b>angefragtes Dokument</b>	<b>übermitteltes Dokument</b>
99679	Studienbericht Analyse der zulassungs- konformen Subgruppe (MMSE von $\leq 19$ )	Studienbericht (ohne Anhang zusätzlicher Tabellen) Publikation: Winblad 2007 [49] <sup>a</sup> Subgruppenanalyse (MMSE von $\leq 19$ ) <sup>b</sup>
IE2101	Studienbericht	Poster: Homma 2007 [72] angefragter Studienbericht nicht übermittelt
MEM-MD-01	Studienbericht	Studienbericht (ohne RUD- und NPI-D-Ergebnisse) NPI-D-Ergebnistabelle <sup>b</sup>
MEM-MD-02	Subgruppenanalyse (MMSE von $\geq 10$ vs. $< 10$ ) <sup>c</sup> Studienbericht	Subgruppenanalyse (MMSE von $\geq 10$ vs. $< 10$ ) Studienbericht (ohne RUD- und NPI-D-Ergebnisse)
MEM-MD-10	Subgruppenanalyse (MMSE von $\geq 10$ vs. $< 10$ ) <sup>c</sup> Studienbericht	Subgruppenanalyse (MMSE von $\geq 10$ vs. $< 10$ ) Studienbericht (ohne Anhang zusätzlicher Tabellen)
MEM-MD-12	Studienbericht	Studienbericht (ohne Anhang zusätzlicher Tabellen)
MEM-MD-22	Studienbericht	angefragtes Dokument nicht übermittelt
MRZ-9605	Studienbericht	Studienbericht (unvollständige RUD-Ergebnisse)
	Subgruppenanalyse (MMSE von $\geq 10$ vs. $< 10$ ) <sup>c</sup>	Subgruppenanalyse (MMSE von $\geq 10$ vs. $< 10$ )
<p>a: Zum Zeitpunkt der Übermittlung noch im Druck.                      b: Zum Vorbericht nicht bzw. unvollständig vorliegend, Daten im Rahmen der Anhörung vervollständigt bis auf die RUD-Daten (bei Studie 99679 nicht erhoben).                      c: Anfrage im Rahmen der Bearbeitung der Stellungnahmen zum Vorbericht.                      MMSE: Mini Mental State Examination, RUD: Resource Utilization in Dementia, NPI-D: Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale.</p>		

### **5.1.2.2 Konsequenzen der Übermittlung von Daten seitens der Hersteller**

#### **Firma Lundbeck GmbH, Hamburg**

Aufgrund des von der Firma Lundbeck zur Verfügung gestellten Studienberichts wurde die Studie 10116 in die Nutzenbewertung einbezogen. Die weiteren von der Firma Lundbeck übermittelten Unterlagen wurden auch von der Firma Merz bereitgestellt. Der Umgang mit ihnen ist im folgenden Abschnitt beschrieben.

#### **Firma Merz Pharmaceuticals GmbH & Co. KGaA, Frankfurt am Main**

Aufgrund der von der Firma Merz übermittelten Dokumente zu den Studien 99679, MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und MRZ-9605 wurden diese Studien in die Bewertung eingeschlossen.

Für 2 große, herstellergesponserte Studien (IE-2101 und MEM-MD-22) mit zusammen 580 Teilnehmern wurden keine für die Bewertung ausreichenden Dokumente zur Verfügung gestellt, obwohl dies in Schreiben der Firma Merz angekündigt wurde. So hieß es am 15.03.2007, eine Erstveröffentlichung zur Studie IE-2101 (Last patient visit April 2004) sei für Herbst 2007 vorgesehen. Es wurde allerdings weder eine entsprechende Publikation in der bibliografischen Recherche identifiziert noch wurden Unterlagen im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht vorgelegt. Der Studienbericht der Studien IE-2101 wurde nicht übermittelt mit der Begründung, dass der Lizenznehmer Daiichi Asubio Wert darauf lege, dass der Bericht zu der Studie IE-2101 vertraulich bleibe. Bei der Studie MEM-MD-22 (last patient visit März 2006) wurde der angekündigte Termin für die Finalisierung des Studienberichts verschoben (15.02.2008: „im Laufe des Jahres“, 07.01.2009: „nicht vor dem 2. Quartal 2009“). Folglich konnten beide Studien nicht in die Nutzenbewertung einfließen. Charakteristika dieser Studien werden in Tabelle 29 in Anhang H dargestellt.

Lediglich in einer Publikation der Studie MRZ-9605 [73] fanden sich relevante Ergebnisse zum Endpunkt Resource Utilization in Dementia (RUD), und zwar zum Betreuungsaufwand. (Zur ebenfalls mit der RUD erfassten Institutionalisierungsrate wurde dort lediglich das Ergebnis der Per-Protokoll-Analyse berichtet.) Dieser ebenfalls in den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 erhobene Endpunkt konnte daher wegen fehlender Daten bis auf die oben genannte Ausnahme nicht bewertet werden (siehe auch Tabelle 14 auf Seite 53). Die Firma Merz erklärte in ihrer Stellungnahme zum Vorbericht, die entsprechenden RUD-Erhebungen seien aufgrund „fehlender Daten in einer Größenordnung zwischen 35 % und 50 %“ nicht auswertbar gewesen.

### **5.1.3 Studienregister**

In Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken fanden sich neben den bereits in der Literaturrecherche und den Unterlagen der Hersteller identifizierten Studien

Studienregisterberichte zu 2 weiteren relevanten Studien [66,68]. Zu diesen Untersuchungen mit den Studiennummern MEM-MD-22 und 10116 wurden weitere Unterlagen bei den Herstellern angefragt (siehe Tabelle 5 und Tabelle 6 in Abschnitt 5.1.2.1). Eine weitere Studie, die zunächst als potenziell relevant erachtet wurde, fand keinen Eingang in den Studienpool, da es sich nach Aussage des Studienleiters bei den 64 Teilnehmern zumeist um Patienten mit leichter AD handelte [74].

#### **5.1.4 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen**

In den Zulassungsdokumenten auf den Webseiten der FDA [75-77] und der EMEA [70,71,78,79] wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

#### **5.1.5 Anfrage an Autoren**

In mehreren Fällen wurden Autoren potenziell relevanter Publikationen kontaktiert, da nur ein Poster oder ein Abstract vorlag, das sich nicht eindeutig einer bereits identifizierten Studie zuordnen ließ. Alle Anfragen wurden kombiniert mit der Frage nach Informationen zu weiteren Studien des Autors zu berichtsrelevanten Themen.

Dabei wurde eine zusätzliche potenziell relevante Studie identifiziert. Die Alzheimer-COMBI-Studie [80,81] wurde laut Autorenanfrage zwar Dezember 2008 beendet, die Studie befand sich aber zum Zeitpunkt der Fertigstellung des vorliegenden Berichts noch in der Auswertungsphase. Charakteristika dieser Studie werden in Tabelle 29 in Anhang H dargestellt.

Alle anderen Antworten von Autoren führten lediglich zur Zuordnung von Abstract-beziehungsweise Posterpublikationen zu (bereits identifizierten) Veröffentlichungen beziehungsweise zum Ausschluss der darin beschriebenen Studien.

Für 2 potenziell relevante Studien (MEDUSA [62], Hu 2006 [82]) lag bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts keine Antwort auf eine Anfrage nach einer Vollpublikation beziehungsweise nach einer Subgruppenanalyse der zulassungskonform behandelten Studienteilnehmer mit moderater AD vor. Charakteristika dieser Studien werden in Tabelle 29 in Anhang H dargestellt.

Mehrere weitere Autorenanfragen wurden ebenfalls nicht beantwortet. Diese sind in Anhang G aufgeführt.

#### **5.1.6 Informationen aus der Anhörung**

Im Folgenden werden die im Rahmen der Anhörung eingereichten Daten beschrieben, die für die Nutzenbewertung relevant waren.

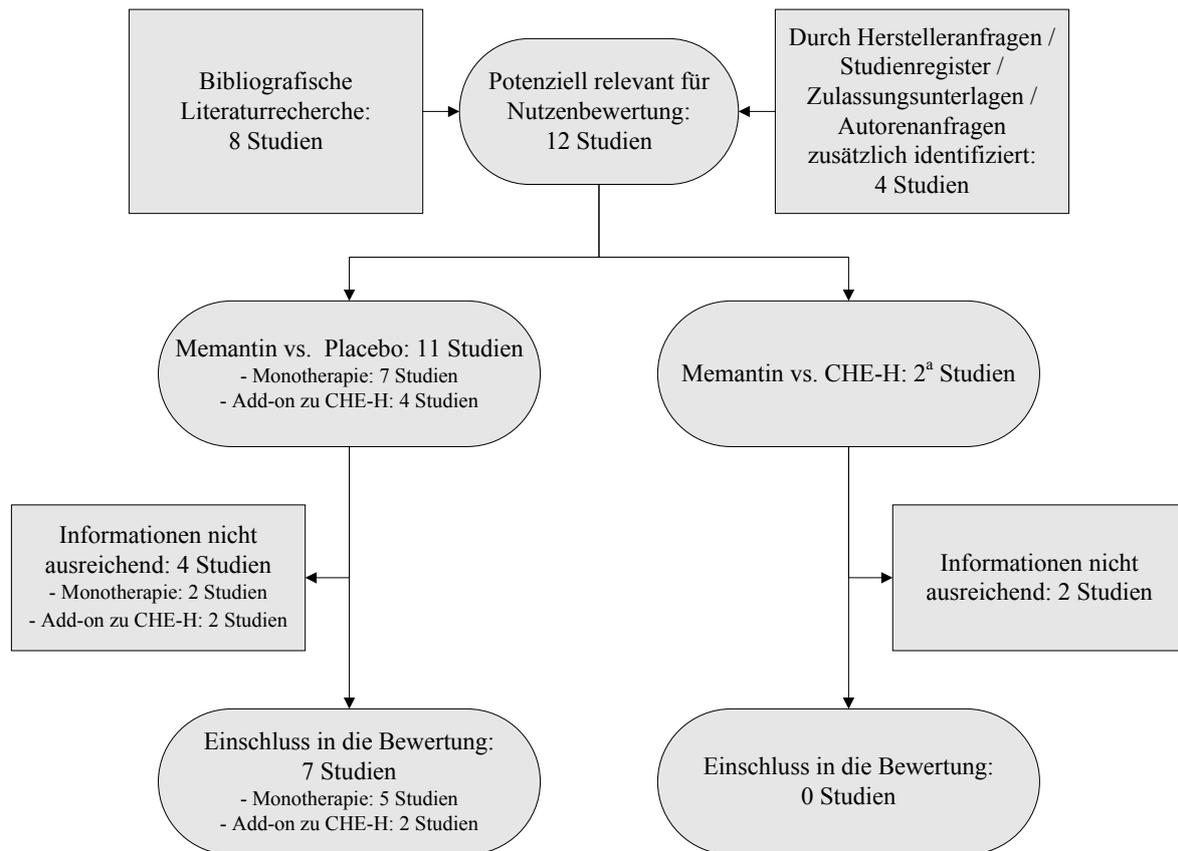
- Von den Firmen Lundbeck und Merz wurden bisher fehlende Daten zu Subgruppenanalysen zulassungskonform behandelter Teilnehmer der Studien 99679, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 nachgereicht.
- Von der Firma Merz wurden die Ergebnisse zum Endpunkt NPI-D der Studie MEM-MD-01 übermittelt.
- Von den Firmen Lundbeck und Merz wurden Subgruppenanalysen moderat und schwer an Alzheimer Demenz erkrankter Teilnehmer der Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605 übermittelt.
- In mehreren Stellungnahmen wurde auf 3 weitere relevante Publikationen zu eingeschlossenen Studien hingewiesen [46-48], die auch bei der Nachrecherche am 31.10.2008 in den bibliografischen Datenbanken identifiziert wurden.

Die in einer Stellungnahme erwähnte Studie MEM-MD-50 [83], die auch bei der Studienregistersuche identifiziert wurde [84], wurde wegen nicht zulassungskonformer Memantin-Dosierung (28 mg/d) ausgeschlossen.

Weitere im Rahmen der Anhörung übermittelte Informationen ohne Auswirkung auf die Nutzenbewertung werden in Kapitel 6 „Diskussion“ aufgegriffen.

#### **5.1.7 Resultierender Studienpool**

Die Recherche in bibliografischen Datenbanken, Studienregistern und öffentlichen Zulassungsunterlagen, Anfragen an Hersteller und Autoren sowie die Informationen aus der Anhörung ergaben den Pool aus Studien von sicherer und potenzieller Relevanz, wie er in Tabelle 7 dargestellt ist. Abbildung 2 zeigt zuvor die Aufteilung der Studien in verschiedene Studienkonzepte. Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien mit den berücksichtigten Unterlagen werden nochmals zusammenfassend in Kapitel 8 aufgelistet.



a: Mehrarmige MEDUSA-Studie zweimal genannt.

Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung von Memantin bei Alzheimer Demenz (CHE-H: Cholinesterasehemmer)

Tabelle 7: Studienpool

Studien- bezeichnung	Relevante Unterlagen		Identifikations- quelle	Einschluss in den Bericht
	Publikation	Zusätzliche Unterlagen		
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>				
10116	nein	Studienbericht Lundbeck 2006 [67] Studienregisterbericht Lundbeck [66]	Studienregister	ja
99679	Bakchine 2007 [85] Bakchine 2008 [47] Gauthier 2008 [48] Winblad 2007 [49]	Studienbericht Lundbeck 2004 [86] Studienregisterbericht Lundbeck 2007 [87] Subgruppenanalysen Merz 2007 [88] Vorbericht-Stellungnahmen der Firmen Merz und Lundbeck	Literatur- recherche	ja
MEM-MD-01	Gauthier 2008 [48] van Dyk 2007 [89]	Studienbericht Forest Laboratories 2004 [90] Studienregisterbericht Forest Laboratories 2005 [91] Vorbericht-Stellungnahmen der Firmen Merz und Lundbeck	Literatur- recherche	ja
MRZ-9605	Gauthier 2008 [48] Reisberg 2003 [92] Rive 2004 [93] Wimo 2003 [73]	Studienbericht Merz 2000 [94] Vorbericht-Stellungnahmen der Firmen Merz und Lundbeck	Literatur- recherche	ja
MEM-MD-10	Gauthier 2008 [48] Peskind 2006 [95] Pomara 2007 [96] Winblad 2007 [49]	Studienbericht Forest Laboratories 2004 [97] Studienregisterbericht Forest Laboratories 2005 [98] Subgruppenanalyse Merz 2007 [99] Vorbericht-Stellungnahmen der Firmen Merz und Lundbeck	Literatur- recherche	ja
IE-2101	nein	nein <sup>a</sup>	Hersteller	nein
MEM-MD-22	nein	Studienregisterbericht Forest Laboratories 2006 [68] <sup>a</sup>	Studienregister	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Studienpool (Fortsetzung)

Studien- bezeichnung	Relevante Unterlagen		Identifikations- quelle	Einschluss in den Bericht
	Publikation	Zusätzliche Unterlagen		
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>				
MEM-MD-02	Cummings 2006 [100] Feldman 2006 [101] Gauthier 2008 [48] Schmitt 2006 [102] Tariot 2004 [103]	Studienbericht Forest Laboratories 2002 [104] Subgruppenanalyse Merz 2007 [105] Studienregisterbericht Forest Laboratories 2005 [106] Vorbericht-Stellungnahmen der Firmen Merz und Lundbeck	Literatur- recherche	ja
MEM-MD-12	Gauthier 2008 [48] Porsteinsson 2008 [46] Winblad 2007 [49]	Studienbericht Forest Laboratories 2004 [107] Studienregisterbericht Forest Laboratories 2005 [108] Subgruppenanalysen Merz 2007 [109] Vorbericht-Stellungnahmen der Firmen Merz und Lundbeck	Literatur- recherche	ja
Alzheimer- COMBI- Studie	nein	nein <sup>b</sup>	Autorenanfrage	nein
MEDUSA <sup>c</sup>	nein	nein <sup>a</sup>	Literatur- recherche	nein
<b>Intervention: Memantin vs. CHE-H</b>				
Hu 2006	Hu 2006 [82]	nein <sup>a</sup>	Literatur- recherche	nein
MEDUSA <sup>c</sup>	nein	nein <sup>a</sup>	Literatur- recherche	nein
a: Für die Bewertung notwendiges Dokument wurde nicht bereitgestellt, siehe Abschnitt 5.1.2.1 und Abschnitt 5.1.5. b: Laut Autorenanfrage Studie noch in der Auswertungsphase (siehe Abschnitt 5.1.5). c: Fünfarmige Studie, daher zweimal aufgeführt, AD-Schweregrad der Teilnehmer nicht angegeben [56]. CHE-H: Cholinesterasehemmer.				

### Bewertung von Studien anhand des Zulassungsstatus der Test- und Vergleichsinterventionen

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Studien eingeschlossen, in denen die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe in Deutschland für das Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassen waren. Für die Prüfmedikation(en) (Interventions- und Kontrollgruppe), auf deren Vergleich die jeweilige Studie ausgerichtet war, wurde der Zulassungsstatus anhand der jeweiligen Fachinformation detailliert geprüft.

Studien, in denen das Prüfpräparat nicht im Rahmen der in der jeweiligen Fachinformation genannten Bedingungen eingesetzt wurde, gingen nicht als Gesamtstudie in die Nutzenbewertung ein. Dies betraf im vorliegenden Fall die Studien, bei denen Memantin zulassungsüberschreitend auch bei leichter AD eingesetzt wurde. Dabei handelte es sich um die Studien 99679, Alzheimer-COMBI-Studie, Hu 2006, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und eventuell auch MEDUSA, bei der der Schweregrad der behandelten Patienten unbekannt war.

Zu den Studien 99679, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 wurden bei der Herstellerfirma Merz Subgruppenanalysen der Patienten mit zulassungskonformen Schweregraden angefragt (siehe Abschnitt 5.1.2). Da die erforderlichen Subgruppenanalysen der 3 Studien 99679, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 von den Firmen Merz und Lundbeck im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht nachgereicht wurden (siehe dazu Abschnitt 5.1.6), konnten die Studien in die Bewertung eingeschlossen werden.

Für die Studien Alzheimer-COMBI-Studie, Hu 2006 und MEDUSA lagen auch nach Autorenanfragen keine für die Bewertung ausreichenden Dokumente vor (siehe Abschnitt 5.1.5). Deshalb konnten diese nicht eingeschlossen werden.

Für etwaige Kombinationspartner, die in allen Studienarmen (Interventions- und Kontrollgruppe) eingesetzt wurden bzw. werden konnten, wurde ebenfalls anhand der jeweiligen Fachinformation geprüft, ob der Einsatz im Rahmen der dort beschriebenen Bedingungen erfolgte. War dies der Fall oder bei weniger als 20 % der Patienten nicht der Fall, erfolgte keine gesonderte Darstellung dieser Studien. War dies bei mindestens 20 % der Patienten nicht der Fall, führte dies nicht zum Ausschluss der Studie, sondern wurde gesondert bei der Ergebnisdarstellung berücksichtigt. Dies betraf im Vorbericht die Studie MEM-MD-02, bei der Donepezil zulassungsüberschreitend auch bei schwerer AD eingesetzt wurde. Da jedoch von den Firmen Merz und Lundbeck im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht entsprechende Subgruppenanalysen dieser Studie nachgereicht wurden (siehe dazu Abschnitt 5.1.6), konnten diese Ergebnisse der Patienten mit moderater AD ohne gesonderte Ergebnisdarstellung in die Bewertung einfließen.

### **Benennung und Verwendung der unterschiedlichen Informationsquellen**

Für die einzelnen Informationsquellen werden im Weiteren folgende Begriffe verwendet: „Studienberichte“ für von den Herstellern übermittelte Studienberichte einschließlich Studienprotokoll und Statistical Report; „Publikation“ für öffentlich zugängliche Dokumente in Fachzeitschriften.

Als primäre Informationsquelle wurde in der Regel, sofern vorhanden, die Publikation als öffentlich zugängliche Quelle betrachtet. Vorhandene Studienberichte und zusätzlich eingereichte Daten der Hersteller wurden ebenfalls herangezogen. Diskrepante Angaben zwischen Publikation, Studienbericht und zusätzlichen Daten wurden gegebenenfalls dargestellt, sofern sie für die Bewertung erhebliche Bedeutung hatten. Studienregisterberichte

wurden nicht allein als vollwertige Quelle für eine Nutzenbewertung akzeptiert. Sie wurden aber als öffentlich zugängliche Quelle ergänzend ausgewertet und in diesem Falle in Tabelle 7 gelistet.

## 5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

### 5.2.1 Demenzgradeinteilung mithilfe der MMSE-Skala

Im November 2005 erfolgte durch die EMEA eine Indikationserweiterung von Memantin, das zuvor nur für mittelschwere bis schwere AD zugelassen war [70,71]. Seither reicht das Anwendungsspektrum von moderater bis schwerer AD.

Die Begriffe zum Schweregrad der Erkrankung orientieren sich an der häufig verwendeten Einteilung, wie sie beispielsweise in einem Bericht des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) dargestellt ist [110]. Diese definiert die AD-Schweregrade anhand von Schwellenwerten der MMSE-Skala.

Diese Einteilung wirft jedoch 2 Probleme auf. Erstens stellt der Schweregrad „moderately severe“ (mittelschwer) (MMSE 10-14) eine Teilmenge des Grades „moderate“ (moderat) (MMSE 10-20) dar. Zweitens kann es sich bei den festgelegten Schwellenwerten immer nur um Konventionen handeln, für die aber keine einheitliche Definition identifiziert werden konnte.

In den oben erwähnten Zulassungsdokumenten der EMEA [70,71] findet sich der Hinweis, dass unter moderater bis schwerer („moderate to severe“) AD der Bereich  $MMSE \leq 19$  verstanden wird, also nicht wie bei der oben erwähnten NICE-Einteilung der Bereich  $MMSE \leq 20$ .

Dieser folglich zulassungsrelevante Schwellenwert von einem MMSE von  $\leq 19$  wurde im vorliegenden Bericht bei der Anforderung zulassungskonformer Subgruppenanalysen berücksichtigt und auch bei der Begriffswahl beachtet (Tabelle 8).

Tabelle 8: Alzheimer-Demenz-Gradeinteilung mit der MMSE-Skala, modifiziert nach [110]

<b>MMSE-Wert</b>	<b>AD-Schweregrad, englischer Begriff</b>	<b>AD-Schweregrad, Bezeichnung in diesem Bericht</b>
20–25	mild	leicht
10–19	moderate	moderat
10–14	moderately severe	moderat
< 10	severe	schwer
AD: Alzheimer Demenz, MMSE: Mini Mental State Examination.		

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht stellte sich heraus, dass sich die in der Studie MRZ-9605 verwendete Schweregradstufe MMSE 10-14 und der dafür im Studienbericht [94] verwendete Begriff „moderately severe“ in der Praxis nicht durchgesetzt haben. Darum wird auch in diesem Abschlussbericht auf eine Untergliederung des mittleren Schweregrades verzichtet. Obwohl laut Stellungnehmenden aus der Ärzteschaft dieser Bereich im Deutschen in der klinischen Praxis zumeist als „mittelschwer“ bezeichnet wird, wird der mittlere Schweregrad in diesem Bericht zulassungsgemäß, wie in den entsprechenden Fachinformationen [111], als „moderat“ bezeichnet.

### **5.2.2 Studiendesign und Studienpopulationen**

In Tabelle 9 bis Tabelle 11 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils untersuchten Studienkollektiv der 7 in den Bericht eingeschlossenen Studien dargestellt.

#### **Design**

Alle 7 Studien waren randomisierte Parallelgruppen-Multicenterstudien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Memantin untersuchten. 5 wurden in den USA, 1 in China und 1 in Europa durchgeführt, wobei keines der europäischen Zentren in Deutschland lag (siehe Tabelle 9).

In allen Studien wurde eine Dosierung von täglich 20 mg Memantin verwendet, wobei zumeist die volle Dosis nach den Vorgaben der Fachinformation erst nach einer Titrierungsphase von 3 Wochen erreicht wurde. Nur bei den Patienten in der Studie 10116 wurde diese Dosis bereits nach 2 Wochen gegeben. Die Medikation wurde in allen Studien oral als zweimal tägliche Gabe von je 10 mg verabreicht, bis auf die Studie MEM-MD-12, bei der die gesamte Tagesdosis auf einmal eingenommen wurde.

In den Studien MEM-MD-02 und MEM-MD-12 wurde Memantin beziehungsweise Placebo als Add-on zu einem Cholinesterasehemmer gegeben. Die 5 anderen Studien untersuchten Memantin als Monotherapie. Bei der Studie 10116 betrug die Dauer der Behandlung 16 Wochen, bei den Studien 99679, MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 24 Wochen und bei der Studie MRZ-9605 28 Wochen.

Die von den Studien untersuchten Endpunkte werden zu Beginn des Abschnitts 5.3 beschrieben.

#### **Patienten**

In allen Studien wurden Patienten eingeschlossen, die älter als 50 Jahre waren und bei denen eine wahrscheinliche Demenz des Alzheimer-Typus nach den Kriterien der NINCDS-ADRDA bestand (siehe Tabelle 10). Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten lag, bezogen auf die zulassungskonform behandelten Patientengruppen, je nach Studie zwischen 233 und 350. Insgesamt wurden 1913 Patienten eingeschlossen (991 in die Memantingruppen und 922

in die Placebogruppen). Das mittlere Alter lag zwischen 72 (Memantingruppe der Studie 10116) und 78 Jahren (Placebogruppe der Studie MEM-MD-01) und unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Gruppen innerhalb der einzelnen Studien. Der Anteil von Frauen variierte zwischen 51 % in der Placebogruppe der Studie MEM-MD-12 und 73 % in der Memantingruppe der Studie MEM-MD-01. Innerhalb der einzelnen Studien war die Geschlechterverteilung in den Gruppen vergleichbar.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren zwischen den Studien im Wesentlichen vergleichbar (siehe Tabelle 10). Es bestanden folgende Ausnahmen:

- In die Add-on-Studien MEM-MD-02 und MEM-MD-12 wurden nur Patienten eingeschlossen, die bereits eine Behandlung mit einem Cholinesterasehemmer erhielten (bei der Studie MEM-MD-02 beschränkt auf Donepezil). Die Behandlung sollte seit mindestens 6 Monaten bestehen, mit einer stabilen Dosierung seit mindestens 3 Monaten. In den anderen Studien war die Einnahme von Cholinesterasehemmern ein Ausschlussgrund.
- Nur die Studie 10116 erlaubte den Einschluss von institutionalisierten Patienten, sofern diese nur von einer Person und über einen Großteil des Tages versorgt wurden, und schloss als einzige nicht explizit Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen aus. Zudem war nur bei dieser Studie die Gehfähigkeit der Patienten kein Einschlusskriterium.
- Die Studie MRZ-9605 schloss als einzige Patienten mit Major Depression, mit relevanten, nicht AD-bedingten psychotischen Episoden mit Krankenhausaufenthalt oder mehr als zweiwöchiger Therapie sowie Patienten mit epileptischen Anfällen oder solche, die Antiepileptika einnahmen, aus. Zusätzlich zur Demenzstadienauswahl durch die MMSE wurden bei dieser Studie nur Patienten eingeschlossen, die auf der GDS einen Wert von 5 oder 6 erzielten sowie beim Functional Assessment Staging (FAST) einen Wert von  $\geq 6a$ . Laut Reisberg 2007 [112] sollte das Erkrankungsstadium der Patienten des eingeschlossenen MMSE-Bereichs innerhalb dieser Spanne der beiden Skalen liegen. Wolfson 2000 [8] empfiehlt jedoch, die GDS nicht zur Stadieneinteilung bei Studien einzusetzen, da sich unter anderem psychiatrische und funktionale Störungen bereits in frühen Demenzstadien zeigen könnten, was die GDS nicht abbilde. Die Konsequenz dieses Einschlusskriteriums für die Vergleichbarkeit der Patienten mit denen der anderen Studien ist insgesamt unklar.
- Bei den Studien MEM-MD-10 und MEM-MD-12 wurden nur Patienten mit einer höchstens leichten Form einer Depression eingeschlossen, operationalisiert durch einen Wert von unter 22 auf der Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala.

Alle Studien schlossen entweder Patienten mit moderater bis schwerer Demenz oder leichter bis moderater Demenz ein. Umgesetzt wurde dieses Kriterium durch den Einschluss von Personen mit MMSE-Werten einer bestimmten Spanne.

Gemäß den Einschlusskriterien bezüglich der MMSE-Werte variierte der Mittelwert des Schweregrades der Demenz zwischen den Studien von rund 8 bei der Studie MRZ-9605 bis rund 16 bei der Studie 99679 (zulassungskonforme Subgruppe, siehe Tabelle 11). Innerhalb der einzelnen Studien gab es keine wesentlichen Unterschiede im MMSE-Wert zwischen den Behandlungsgruppen. Die Werte der 3 zentralen Domänen ADL, Kognition und psychopathologische Symptomatik zu Studienbeginn (gemessen mit ADCS-ADL, SIB beziehungsweise ADAS-cog und NPI) waren in den einzelnen Studien zwischen der Interventions- und Placebogruppe vergleichbar. Im Vergleich aller Studien untereinander zeigte sich, dass diese Basiswerte größtenteils mit den MMSE-Basiswerten korrelierten. Es fiel lediglich auf, dass beim Patientenkollektiv der Studie 10116 bessere kognitive Basiswerte mit der MMSE-Skala gemessen wurden als bei den Patienten der Studien MEM-MD-01 und MEM-MD-02, aber niedrigere alltagspraktische Fähigkeiten (ADCS-ADL-sev) und niedrigere kognitive Leistungen mit der SIB-Skala. Dies könnte an den Differenzen der Studie 10116 zu allen anderen eingeschlossenen Studien liegen; siehe hierzu den Einführungsteil von Abschnitt 5.3.

Bei den Studien MRZ-9605 und MEM-MD-02 war die Abbruchrate in der Placebogruppe deutlich erhöht gegenüber der Memantingruppe. Mögliche Ursachen dieses Unterschieds werden in Abschnitt 5.2.3 dargestellt.

In Tabelle 11 sind für die Studien 99679, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 die Charakteristika der von den Herstellern zur Verfügung gestellten, zulassungskonform behandelten Subgruppen der Patienten mit einem MMSE-Wert zwischen 10 und 19 gelistet (siehe Abschnitt 5.1.2.25.1.2.1), die die Grundlage der Bewertung dieser Studien darstellten. Die abgebildeten Merkmale zeigen keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, abgesehen vom Unterschied in der Patientenzahl bei der Studie MEM-MD-02 (um 19 % größere Placebogruppe).

Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Design	Hypothese	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	AD-Schweregrad MMSE-Score
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD</b>						
10116	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	16 Wochen	Memantin 20 mg: n = 128 Placebo: n = 130	China (8)	<i>moderat bis schwer</i> („moderate to severe“) 5–18
MEM-MD-01	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	24 Wochen	Memantin 20 mg: n = 178 Placebo: n = 172	USA (37)	moderat bis schwer („moderate to severe“) 5–14
MRZ-9605	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	28 Wochen	Memantin 20 mg: n = 126 Placebo: n = 126	USA (32)	<i>moderat bis schwer</i> („moderately severe to severe“) 3–14
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit leichter bis moderater AD</b>						
99679	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	24 Wochen	Memantin 20 mg: n = 318 Placebo: n = 152  Subgruppe Patienten mit moderater AD: <i>Memantin 20 mg: n = 169</i> <i>Placebo: n = 77</i>	Europa (65)	leicht bis moderat („mild to moderate“) 11–23  <i>moderat</i> 11–19
MEM-MD-10	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	24 Wochen	Memantin 20 mg: n = 201 Placebo: n = 202  Subgruppe Patienten mit moderater AD: <i>Memantin 20 mg: n = 130</i> <i>Placebo: n = 143</i>	USA (42)	leicht bis moderat („mild to moderate“) 10–22  <i>moderat</i> 10–19

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Design	Hypothese	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	AD-Schweregrad MMSE-Score
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H – Patienten mit moderater bis schwerer AD</b>						
MEM-MD-02	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	24 Wochen	Memantin 20 mg + Donepezil 5–10 mg: n = 202 <sup>a</sup>  Placebo + Donepezil 5–10 mg: n = 201	USA (37)	moderat bis schwer („moderate to severe“) 5–14
	Subgruppe Patienten mit moderater AD:			<i>Memantin 20 mg + Donepezil 5–10 mg: n = 106</i>  <i>Placebo + Donepezil 5–10 mg: n = 126</i>		<i>moderat 10–14</i>
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H – Patienten mit leichter bis moderater AD</b>						
MEM-MD-12	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	24 Wochen	Memantin 20 mg + CHE-H: n = 217  Placebo + CHE-H: n = 216	USA (38)	leicht bis moderat („mild to moderate“) 10-22
	Subgruppe Patienten mit moderater AD:			<i>Memantin 20 mg + CHE-H: n = 154</i>  <i>Placebo + CHE-H: n = 148</i>		<i>moderat 10–19</i>
<i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).						
a: 203 Patienten randomisiert, 1 Abbrecher vor erster Einnahme der Studienmedikation.						
AD: Alzheimer Demenz, CHE-H: Cholinesterasehemmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, MMSE: Mini Mental State Examination.						

Tabelle 10: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD</b>		
10116	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA, DSM-IV)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 30 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE: 5–18</li> <li>– <i>stabiler klinischer Zustand</i></li> <li>– <i>nicht institutionalisierte Patienten und institutionalisierte, falls von nur einer Person versorgt, die Großteil des Tages mit Patient verbringt</i></li> <li>– <i>Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– <i>bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</i></li> <li>– <i>Einnahme von Cholinesterasehemmern</i></li> </ul>
MEM-MD-01	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE: 5–14</li> <li>– stabiler klinischer Zustand</li> <li>– nicht institutionalisiert</li> <li>– <i>gefähig, gegebenenfalls mit Gehhilfe</i></li> <li>– <i>Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– <i>bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</i></li> <li>– <i>Einnahme von Cholinesterasehemmern</i></li> <li>– <i>andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen</i></li> <li>– <i>unter Risiko einer Institutionalisierung innerhalb der nächsten 6 Monate</i></li> </ul>
MRZ-9605	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA, DSM-IV)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 12 Monaten <i>kompatibel mit AD</i></li> <li>– MMSE: 3–14</li> <li>– GDS: Stadium 5 oder 6<sup>b</sup></li> <li>– FAST: Stadium <math>\geq</math> 6a<sup>c</sup></li> <li>– nicht institutionalisiert</li> <li>– <i>gefähig, gegebenenfalls mit Gehhilfe</i></li> <li>– <i>Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– <i>bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</i></li> <li>– <i>Einnahme von Cholinesterasehemmern</i></li> <li>– <i>andere neurologische Erkrankungen</i></li> <li>– <i>Major Depression</i></li> <li>– <i>relevante, nicht AD-bedingte psychotische Episoden mit Krankenhausaufenthalt oder mehr als zweiwöchiger Therapie</i></li> <li>– <i>epileptische Anfälle oder Einnahme von Antiepileptika</i></li> <li>– <i>unter Risiko einer Institutionalisierung innerhalb der nächsten 6 Monate</i></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit leichter bis moderater AD</b>		
99679	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA, DSM-IV)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE <math>\geq</math> 11 und <math>\leq</math> 23</li> <li>– stabiler klinischer Zustand</li> <li>– nicht institutionalisiert</li> <li>– <i>gehfähig, ggf. mit Gehhilfe</i></li> <li>– Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</li> <li>– Einnahme von Cholinesterasehemmern</li> <li>– andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen</li> <li>– <i>unter Risiko einer Institutionalisation innerhalb der nächsten 6 Monate</i></li> </ul>
MEM-MD-10	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE: 10–22</li> <li>– MADRS <math>&lt;</math> 22<sup>d</sup></li> <li>– stabiler klinischer Zustand</li> <li>– nicht institutionalisiert</li> <li>– <i>gehfähig, ggf. mit Gehhilfe</i></li> <li>– Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</li> <li>– andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen</li> <li>– Einnahme von Cholinesterasehemmern</li> <li>– <i>unter Risiko einer Institutionalisation innerhalb der nächsten 6 Monate</i></li> </ul>
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H – Patienten mit moderater bis schwerer AD</b>		
MEM-MD-02	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE: 5–14</li> <li>– stabiler klinischer Zustand</li> <li>– nicht institutionalisiert</li> <li>– <i>gehfähig, gegebenenfalls mit Gehhilfe</i></li> <li>– Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</li> <li>– bestehende Donepezil-Therapie seit mind. 6 Monaten, stabile Dosierung seit mind. 3 Monaten (5/10 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</li> <li>– andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen</li> <li>– <i>unter Risiko einer Institutionalisation innerhalb der nächsten 6 Monate</i></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H – Patienten mit leichter bis moderater AD</b>		
MEM-MD-12	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE: 10–22</li> <li>– MADRS <math>&lt;</math> 22<sup>d</sup></li> <li>– stabiler klinischer Zustand</li> <li>– nicht institutionalisiert</li> <li>– gehfähig, ggf. mit Gehhilfe</li> <li>– Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</li> <li>– bestehende Cholinesterasehemmer-Therapie seit mind. 6 Monaten, stabile Dosierung seit mind. 3 Monaten: Donepezil (5/10 mg), Rivastigmin (6/9/12 mg) oder Galantamin (16/24 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</li> <li>– andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen</li> <li>– <i>unter Risiko einer Institutionalisierung innerhalb der nächsten 6 Monate</i></li> </ul>
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p>a: Hachinski-Score <math>&gt;</math> 4.</p> <p>b: Klinischer Demenzgrad, entspricht Einschränkungen bedingt durch mittelschwere bis schwere kognitive Leistungseinbußen.</p> <p>c: Klinischer Demenzgrad, entspricht der Funktionseinschränkung, bei der bei manchen alltäglichen Dingen Hilfe benötigt wird (z. B. Kleidung anziehen).</p> <p>d: Die MADRS dient der Schweregradeinteilung einer Depression. Ein Wert unter 22 bedeutet, dass maximal eine leichte Form vorliegt.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, CHE-H: Cholinesterasehemmer, CCT: kraniale Computertomografie, DSM-IV: Diagnostic Statistic Manual – 4th Edition, FAST: Functional Assessment Staging, GDS: Global Deterioration Scale, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MMSE: Mini Mental State Examination, MRI: Magnetic Resonance Imaging, NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association.</p>		

Tabelle 11: Charakteristika der Studienpopulation

Studie Studienarme	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Geschlecht weiblich N (%)	MMSE <sup>b</sup>	ADCS-ADL-sev / ADCS-ADL <sub>23</sub> <sup>b</sup>	NPI <sup>b</sup>	SIB / ADAS-cog <sup>b</sup>	Studien- abbruch N (%)
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD</b>								
10116					ADCS-ADL-sev		SIB	
Memantin	128	71,9 (9,0)	69 (53,9)	11,5 (4,2)	30,0 (11,9) [n = 124]	16,2 (15,9) [n = 124]	70,9 (21,0) [n = 124]	11 (8,6)
Placebo	130	72,7 (8,6)	81 (62,3)	11,8 (4,1)	30,2 (12,2) [n = 125]	12,5 (11,7) [n = 125]	71,1 (17,8) [n = 125]	11 (8,5)
MEM-MD-01					ADCS-ADL-sev		SIB	
Memantin	178	78,1 (8,2)	129 (72,5)	10,0 (2,8)	33,1 (11,0) [n = 171]	20,3 (15,7) [n = 171]	77,2 (16,5) [n = 170]	44 (24,7)
Placebo	172	78,3 (7,6)	121 (70,3)	10,3 (3,1)	33,6 (10,6) [n = 165]	17,5 (16,4) [n = 165]	75,6 (19,7) [n = 165]	46 (26,7)
MRZ-9605					ADCS-ADL-sev		SIB	
Memantin	126	75,9 (8,40)	91 (72,2)	7,7 (3,72)	26,8 (9,2)	21,4 (15,8)	65,9 (22,6)	29 (23,0)
Placebo	126	76,3 (7,76)	79 (62,7)	8,1 (3,6)	27,4 (10,9)	19,5 (15,6)	68,3 (20,8)	42 (33,3)
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit leichter bis moderater AD</b>								
99679					ADCS-ADL <sub>23</sub>		ADAS-cog	
Memantin	318	74,0 (7,4)	206 (64,8)	18,6 (3,3)	n. g.	n. g.	25,9 (10,4)	47 (14,8)
Placebo	152	73,3 (6,9)	91(59,9)	18,9 (3,2)	n. g.	n. g.	24,9 (9,7)	14 (9,2)
<b>Subgruppe Patienten mit moderater AD (MMSE 11–19):</b>								
Memantin	169	74,6 (7,5)	123 (72,8)	16 (2,2)	50,2 (14,5)	14,2 (11,2)	31,4 (9,9)	23 (13,6)
Placebo	77	73,8 (6,9)	53 (68,8)	16,3 (2,3)	52,4 (12,7)	14,3 (12,8)	30 (9,9)	12 (15,6)
MEM-MD-10					ADCS-ADL <sub>23</sub>		ADAS-cog	
Memantin	201	78,0 (7,3)	121 (60,2)	17,4 (3,7)	57,2 (14,77) [n = 196]	11,5 (13,20) [n = 196]	27,2 (11,01) [n = 195]	36 (17,9)
Placebo	202	77,0 (8,2)	116 (57,4)	17,2 (3,4)	56,2 (13,11) [n = 198]	12,2 (13,00) [n = 198]	27,3 (9,74) [n = 198]	35 (17,3)
<b>Subgruppe Patienten mit moderater AD (MMSE 10–19):</b>								
Memantin	130	78,4 (6,8)	83 (63,8)	15,3 (2,8)	52,3 (14,7)	13,4 (15,1)	31,5 (10,7) [n = 129]	24 (18,5)
Placebo	143	76,6 (8,5)	85 (59,4)	15,5 (2,6)	53,5 (13,3)	14,1 (14,4)	30,9 (9,3)	26 (18,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie Studienarme	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Geschlecht weiblich N (%)	MMSE <sup>b</sup>	ADCS-ADL-sev / ADCS-ADL <sub>23</sub> <sup>b</sup>	NPI <sup>b</sup>	SIB / ADAS-cog <sup>b</sup>	Studien- abbruch N (%)
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H – Patienten mit moderater bis schwerer AD</b>								
MEM-MD-02					ADCS-ADL-sev		SIB	
Memantin +Donepezil	202 <sup>c</sup>	75,5 (8,5)	128 (63,4)	9,9 (3,1)	35,9 (9,8) [n = 198]	13,7 (14,1) [n = 198]	77,8 (15,5) [n = 198]	30 (14,9)
Placebo +Donepezil	201	75,5 (8,7)	134 (66,7)	10,2 (3,0)	36,2 (9,3) [n = 197]	13,8 (12,8) [n = 197]	79,8 (14,2) [n = 197]	51 (25,4)
<b>Subgruppe Patienten mit moderater AD (MMSE 10–14):</b>								
Memantin +Donepezil	104	77,3 (8,0)	72 (69,2)	12,3 (1,4)	38,3 (8,3)	12,8 (13,9)	86,4 (8,8)	11 (10,4)
Placebo +Donepezil	124	76,6 (8,4)	86 (69,4)	12,2 (1,4)	38,4 (8,5)	13,9 (13,2)	86,0 (9,3)	33 (26,2)
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H – Patienten mit leichter bis moderater AD</b>								
MEM-MD-12					ADCS-ADL <sub>23</sub>		ADAS-cog	
Memantin + CHE-H	217	74,9 (7,6)	117 (53,9)	16,7 (3,7)	54,7 (14,44) [n = 214]	11,8 (13,11) [n = 214]	27,9 (10,98) [n = 212]	23 (10,6)
Placebo + CHE-H	216	76,0 (8,4)	109 (50,5)	17,0 (3,6)	54,8 (13,08) [n = 213]	12,3 (13,28) [n = 213]	26,8 (9,88) [n = 212]	25 (11,6)
<b>Subgruppe Patienten mit moderater AD (MMSE 10–19):</b>								
Memantin + CHE-H	154	74,8 (8)	90 (58,4)	14,9 (2,6)	51,6 (15)	13,6 (14,4)	31,9 (10,1) [n = 152]	18 (11,7)
Placebo + CHE-H	148	75,5 (8,9)	78 (52,7)	15,1 (2,8)	52 (13,4)	12,9 (14)	30 (9,9) [n = 147]	22 (14,9)
<i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).								
a: Zahl randomisierter Patienten. b: Mittelwert (Standardabweichung). c: 203 Patienten randomisiert, 1 Abbrecher vor erster Einnahme der Studienmedikation.								
AD: Alzheimer Demenz, ADCS-ADL-sev: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment, CHE-H: Cholinesterasehemmer, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt, NPI: Neuropsychiatric Inventory.								

### 5.2.3 Studien- und Publikationsqualität

Tabelle 12 fasst die Informationen zur Studien- beziehungsweise Publikationsqualität der 7 eingeschlossenen Studien zusammen, die die Grundlage für die abschließende Qualitätsbewertung bildeten.

Bei keiner der Studien war unter Hinzuziehung der Herstellerunterlagen in den Bereichen Randomisierungsprozess, Zuteilungsverdeckung, Verblindung, Fallzahlplanung und Transparenz von Studienabbrüchen ein Mangel zu erkennen. Das Gleiche gilt für die Transparenz von Studienabbrüchen bei den bewerteten, zulassungskonform behandelten Subgruppen der Studien 99679, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12. In allen Studien erfolgte eine Auswertung der Ergebnisse nach dem ITT-Prinzip, wobei die Imputation für fehlende Werte immer dem LOCF-Prinzip folgte.

In der Studie MRZ-9605 wurde laut Studienbericht [94] die ITT-Population als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert. In der Publikation Reisberg 2003 [92] wurden jedoch nur Patienten ausgewertet, für die mindestens eine Erhebung der Zielparameter nach der Baselineerhebung durchgeführt wurde. Laut der Vorbericht-Stellungnahme eines Koauthors der Publikation wurde dies vom Peer Review gefordert. In diesem Bericht werden ausschließlich die Werte aus dem Studienbericht dargestellt, abgesehen von der RUD, die ausschließlich in einer Publikation (Wimo 2003 [73]) und nicht im Studienbericht verfügbar war (siehe Abschnitt 5.3.9).

Alle anderen Studien schlossen durchgängig in alle ITT-Analysen nur die Patienten ein, die an mindestens einer Erhebung der Zielparameter nach der Baselineerhebung teilgenommen hatten. Nach dieser Definition blieben im Höchstfall 10 % der randomisierten Patienten in den Analysen der primären Endpunkte unberücksichtigt (NPI bei Studie MEM-MD-01). Zwischen den Behandlungsrmen einer Studie betrug die Differenz der Anteile nicht ausgewerteter Patienten maximal 3 Prozentpunkte. Damit lag keine relevante Abweichung vom ITT-Prinzip in den Studien vor.

Bei der Studie 10116 wurde wegen inadäquater Endpunkterhebung ein grober Mangel konstatiert. Bei der Analyse der Daten nach Entblindung wurde in der Studie 10116 festgestellt, dass bei der Erhebung der Daten in einem Studienzentrum offensichtlich ein systematischer Fehler vorlag, da sich die Messwerte in Form eines ungewöhnlich hohen Placeboeffektes bei der primären Zielgröße Kognition statistisch signifikant von denen aller anderen Zentren unterschieden. Die Ergebnisse einer gerechtfertigten und wünschenswerten Post-hoc-ITT-LOCF-Analyse unter Ausschluss der Daten des besagten Zentrums wurden aber nicht im Studienbericht dargestellt. Präsentiert wurde lediglich eine Post-hoc-Completer-Analyse, bei der nicht nur die Daten dieses Zentrums, sondern auch Ausreißer und Patienten mit einem MMSE-Wert >14 ausgeschlossen wurden.

Bei den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 war die

Erhebung des Endpunkts RUD geplant, die Ergebnisse sind jedoch nicht in den zur Verfügung gestellten Studienberichten dargestellt. Es konnte auch keine entsprechende Publikation identifiziert werden. Laut Vorbericht-Stellungnahme der Firma Merz waren die RUD-Ergebnisse wegen Abbruchraten zwischen 35 und 50 % nicht auswertbar.

Auch bei der Studie MRZ-9605 fand sich im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt das Instrument RUD. Im zur Verfügung gestellten Studienbericht fehlten die dazu gehörenden Ergebnisse, und in der entsprechenden Publikation wurden weder die ITT-Werte für den Unterschied in der Institutionalisierungsquote noch die RUD-Basiswerte der Behandlungsarme für die Institutionalisierungsquote und die benötigte Pflegezeit präsentiert [73].

Bei den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605 fielen die Abbruchraten von über 20 % auf, wobei in den beiden letztgenannten Studien der Anteil der Studienabbrecher in der Placebogruppe den in der Memantingruppe deutlich überstieg (vergleiche Tabelle 11). Bei der Studie MRZ-9605 ließ sich diese Diskrepanz den Angaben im Studienbericht zufolge in erster Linie auf Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zurückführen. Bei der Studie MEM-MD-02 ließ sich in den Dokumenten zur Gesamtstudie neben unerwünschten Ereignissen die Begründung „Rückzug der Einverständniserklärung“ als Ursache für die Differenz feststellen. Diese beiden Faktoren wurden auch bei der Studie MEM-MD-01 als Ursache für die in beiden Behandlungsarmen ähnlich hohen Abbruchraten angegeben.

Um zu prüfen, ob zwischen dem Anteil von Patienten, die nicht vollständig nachbeobachtet wurden, und den Ergebnissen ein Zusammenhang besteht, wurden Sensitivitätsanalysen nach Abbruchraten durchgeführt. Diese sind jeweils im Zusammenhang mit den Einzelergebnissen dargestellt.

Abgesehen von der Studie 10116 lagen bei allen bewerteten Studien Dateninkonsistenzen zwischen verschiedenen Herstellerunterlagen vor. Zum einen waren bei den Subgruppenanalysen nach AD-Schweregrad gegenüber früheren Datenlieferungen leicht diskrepante Patientenzahlen festzustellen, und die Datenauswertung wurde nicht immer mit der im Studienplan vorgesehenen Methode durchgeführt. Zum anderen wurden auch die Analysen der Subgruppen der zulassungskonform behandelten Patienten bei der Zielgröße klinisches Globalurteil nicht mit der im Studienplan vorgesehenen Methode durchgeführt.

Zudem wurden von den Herstellern NPI-D-Daten der Studien MEM-MD-10 und MEM-MD-12 zur Verfügung gestellt, obwohl sich in den entsprechenden Studienberichten kein Hinweis darauf fand, dass dieser Endpunkt erhoben wurde.

Es ist davon auszugehen, dass diese Datendiskrepanzen keinen Einfluss auf das qualitative Ergebnis der entsprechenden Analysen haben. Deshalb führte die aus diesen Dateninkonsistenzen resultierende Ergebnisunsicherheit bei den Studien 99679, MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und MRZ-9605 zur Bewertung der Gesamtstudie mit „leichte Mängel“.

Tabelle 12: Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierungsprozess / Zuteilungsverdeckung adäquat	Verblindung adäquat			Fallzahlplanung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Relevante Abweichung vom ITT-Prinzip	Relevante Dateninkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität <sup>a</sup>
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>									
10116	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	grobe Mängel <sup>b</sup>
99679	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
MEM-MD-01	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja<sup>d</sup></i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
MEM-MD-10	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja<sup>d</sup></i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
MRZ-9605	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja<sup>e</sup></i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>									
MEM-MD-02	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja<sup>d</sup></i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
MEM-MD-12	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja<sup>d</sup></i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
<p><i>kursiv</i>: Bewertung anhand von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p>a: Bewertung des Einflusses hoher Abbruchraten in dieser Tabelle nicht enthalten: Darstellung der Sensitivitätsanalysen nach Abbruchraten im jeweiligen Ergebnisabschnitt.</p> <p>b: Systematischer Fehler bei Erhebung der Daten in einem Studienzentrum ohne adäquate Berücksichtigung in der Auswertung.</p> <p>c: Geringfügige Dateninkonsistenzen (siehe Text) führten zum Urteil „leichte Mängel“ für die Gesamtstudie, endpunktspezifisch zum Teil hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>d: Ergebnisse zu geplantem Endpunkt RUD laut Firmenaussage nicht auswertbar (siehe Abschnitt 5.1.2.2).</p> <p>e: Ergebnisse zu geplantem Endpunkt RUD fehlen im zur Verfügung gestellten Studienbericht und sind lediglich partiell in Wimo 2003 [73] publiziert.</p> <p>CHE-H: Cholinesterasehemmer, ITT: intention to treat.</p>									

### **5.3 Ergebnisse zu den Zielgrößen**

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Zielgrößen aus den eingeschlossenen Studien berichtet. Die Darstellung folgt der unter 4.1.3 gewählten Reihenfolge der Zielgrößen. Es wird angegeben, ob die berichtete Zielgröße beziehungsweise der Endpunkt als primäre oder sekundäre Größe geplant wurde. Es werden, sofern vorhanden, nur die entsprechenden Ergebnisse der ITT-Analysen dargestellt. Die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 0 dargestellt.

Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien erhoben worden sind und sich den Zielgrößen gemäß Abschnitt 4.1.3 zuordnen ließen. Tabelle 14 listet die eingeschlossenen Studien mit allen entsprechenden Studienendpunkten. Die bei Vorliegen mehrerer Skalen zu einer Zielgröße aus Gründen der Redundanz (siehe Abschnitt 4.4.2) jeweils nicht in die Auswertung eingeflossenen Endpunkte sind in runde Klammern gesetzt. In den Studien erhobene Endpunkte, die im vorliegenden Bericht nicht ausgewertet werden konnten, da die Ergebnisse weder Publikationen noch von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten entnommen werden konnten, sind in eckigen Klammern aufgeführt.

Tabelle 13: Relevante Zielgrößen und zugeordnete Studienendpunkte

Zielgröße	Studienendpunkte / Operationalisierung
<b>Patientenrelevante Zielgrößen</b>	
Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (alltagspraktische Fähigkeiten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment (ADCS-ADL-sev)</li> <li>▪ Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADL23)</li> <li>▪ Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients (BGP)</li> <li>▪ Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients – Care Dependency Subscale (BGP-D)</li> </ul>
kognitive Leistungsfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Severe Impairment Battery (SIB)</li> <li>▪ Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale (ADAS-Cog)</li> <li>▪ Mini Mental State Examination (MMSE)</li> <li>▪ Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients – Cognitive Subscale (BGP-C)</li> </ul>
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten vorhanden
begleitende psychopathologische Symptome <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychiatric Inventory (NPI)</li> </ul>
Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resource Utilization in Dementia (RUD)</li> </ul>
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dokumentation im Rahmen der Sicherheitsevaluation</li> </ul>
unerwünschte Arzneimittelwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unerwünschte Ereignisse, insgesamt</li> <li>▪ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>▪ Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> <li>▪ medikamentenassoziierte relevante unerwünschte Ereignisse</li> </ul>
<b>Angehörigenrelevante Zielgrößen</b>	
Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D)</li> </ul>
Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resource Utilization in Dementia (RUD)</li> </ul>
<b>Ergänzende Informationen</b>	
klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Clinician's Interview-based Impression of Change mit Input des Betreuenden (CIBIC-plus) in den Versionen der Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) und der New York University (NYU)</li> <li>▪ Global Deterioration Scale (GDS)</li> <li>▪ Functional Assessment Staging Scale (FAST)</li> </ul>
a: Verkürzter Begriff für die Zielgröße andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (zum Beispiel Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit).	

Tabelle 14: Verwendete Messinstrumente in den einzelnen Studien

Studie	Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens <sup>a</sup>	Kognitive Leistungsfähigkeit <sup>a</sup>	Begleitende psychopathologische Symptome <sup>a</sup>	Notwendigkeit vollstationärer Pflege <sup>a</sup>	Lebensqualität der betreuenden Angehörigen <sup>b</sup>	Betreuungs-aufwand <sup>b</sup>	Klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck <sup>c</sup>
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
99679	ADCS-ADL <sub>23</sub>	<b>ADAS-cog</b>	NPI		<i>NPI-D</i>		<b>ADCS-CGIC-CIBIC-plus</b>
10116	ADCS-ADL-sev	<b>SIB</b> (MMSE)	NPI				
MEM-MD-01	<b>ADCS-ADL-sev</b> (BGP, BGP-D)	<b>SIB</b> (BGP-C)	NPI	[RUD]	<i>NPI-D</i>	[RUD]	ADCS-CGIC-CIBIC-plus (FAST)
MEM-MD-10	ADCS-ADL <sub>23</sub>	<b>ADAS-cog</b>	NPI	[RUD]	<i>NPI-D</i>	[RUD]	<b>ADCS-CGIC-CIBIC-plus</b>
MRZ-9605	<b>ADCS-ADL-sev</b>	SIB (MMSE)	NPI	[RUD]	NPI-D	RUD	<b>NYU-CIBIC-plus</b> (GDS, FAST)
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	<b>ADCS-ADL-sev</b> (BGP, BGP-D)	<b>SIB</b> (BGP-C)	NPI	[RUD]	NPI-D	[RUD]	ADCS-CGIC-CIBIC-plus (FAST)
MEM-MD-12	ADCS-ADL <sub>23</sub>	<b>ADAS-cog</b> (MMSE)	NPI	[RUD]	<i>NPI-D</i>	[RUD]	<b>ADCS-CGIC-CIBIC-plus</b>
<p><b>Fettdruck:</b> primärer Endpunkt, ( ) : im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgewerteter Endpunkt zur Vermeidung von Redundanz, [ ] : im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgewerteter Endpunkt wegen nicht zur Verfügung stehender Daten.</p> <p><i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p>a: Patientenrelevante Zielgröße.</p> <p>b: Angehörigenrelevante Zielgröße.</p> <p>c: Ergänzende Information.</p> <p>CHE-H: Cholinesterasehemmer, Skalen-Abkürzungen: siehe Tabelle 13 auf Seite 52.</p>							

In allen bewerteten Studien wurden die alltagspraktischen Fähigkeiten, die kognitive Leistungsfähigkeit und begleitende psychopathologische Symptome erfasst. Abgesehen von der Studie 10116 wurden zudem immer auch die Lebensqualität der betreuenden Angehörigen und das klinische Globalurteil erhoben. Primärer Endpunkt war zumeist die Kognition, teilweise auch die alltagspraktischen Fähigkeiten und das klinische Globalurteil.

In keiner der Studien wurde die Lebensqualität der Patienten untersucht.

In 5 der Studien (MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12, MRZ-9605) wurde der Betreuungsaufwand als sekundäre Zielgröße mithilfe der RUD erhoben. Das gleiche Instrument erfasst zudem die Institutionaliserungsrate, aus der sich Schlüsse auf die Zielgröße Notwendigkeit vollstationärer Pflege ziehen lassen. Allerdings wurden die Ergebnisse zumeist nicht berichtet (laut Hersteller aufgrund sehr hoher Nichtberücksichtigungsraten).

In allen Studien wurden neben den genannten Endpunkten außerdem die während der Beobachtungszeit aufgetretenen unerwünschten Ereignisse erfasst.

Alle Studien führten zu Studienbeginn entweder ein allgemeines Training der Untersucher zur Endpunkterhebung durch (99679, MEM-MD-01, MEM-MD-10, MEM-MD-12) oder ein spezielles Training zu einzelnen Skalen: 10116 (SIB), MEM-MD-02 (ADCS-CGIC-CIBIC-plus), MRZ-9605 (SIB, ADCS-ADL-sev, NYU-CIBIC-plus). Eine kurze Erläuterung aller ausgewerteten Skalen findet sich in Anhang E.

Mit allen Studien wurden, sofern Daten vorlagen, jeweils Meta-Analysen zu den einzelnen Endpunkten durchgeführt. Dabei wurden die Ergebnisse der Monotherapiestudien und die der Add-on-Therapiestudien, die Memantin als Add-on zu einem Cholinesterasehemmer untersuchten, gemeinsam ausgewertet und innerhalb der Gesamt-Meta-Analyse getrennt dargestellt. Lagen keine Anzeichen für einen unterschiedlichen Effekt vor, wurde jeweils die Gesamtanalyse zur Bewertung herangezogen. Unterschiedliche Effekte wurden mittels eines Tests auf Heterogenität zwischen den Subgruppen untersucht, falls zwischen den Studien einer Therapieform Homogenität vorlag ( $I^2 = 0$ ). Ansonsten erfolgte eine qualitative Einschätzung.

Da sich die Studie 10116 in mehreren Aspekten von den anderen Studien unterschied (Studiendurchführung in chinesischem Versorgungskontext, kürzere Studiendauer, verkürzte Dosisitrationsphase, kein Ausschluss von Patienten mit psychopathologischen Erkrankungen, auch Einschluss von institutionalisierten sowie von nicht gehfähigen Patienten und invalide Messungen in einem Zentrum), wurden jeweils Sensitivitätsanalysen ohne diese Studie durchgeführt, um die Robustheit des Ergebnisses zu prüfen. Diese Konstellation (alle Studien außer 10116) entsprach auch den vorgesehenen Sensitivitätsanalysen bezüglich der von der EMEA empfohlenen Mindeststudiendauer von 6 Monaten [1] und bezüglich der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität.

Bei der Bewertung der Studien- und Publikationsqualität (siehe Abschnitt 5.2.3) fielen die Abbruchraten von über 20 % bei den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605 auf. Zusätzlich wurden daher Sensitivitätsanalysen ohne Einbeziehung diese Studien durchgeführt.

### **5.3.1 Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens**

Die alltagspraktischen Fähigkeiten wurden in allen eingeschlossenen Studien untersucht und mittels der Skala ADCS-ADL-sev beziehungsweise ADCS-ADL<sub>23</sub> erhoben, wobei diese in 3 Studien (MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605) als primärer Endpunkt definiert wurden. Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse zu den alltagspraktischen Fähigkeiten.

Tabelle 15: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten

Studie	Gruppe	Endpunkt	N <sup>a</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo Differenz [95 %-KI]	Effekt- richtung	p-Wert
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
10116	Memantin	ADCS-ADL-sev	124	-0,3 (6,7)	0,47 <sup>b</sup> [-1,08; 2,02]	↗	0,55 <sup>b</sup>
	Placebo		125	-0,8 (6,2)			
99679	Memantin	ADCS-ADL <sub>23</sub>	163	-2,76 <sup>b</sup> (10,34 <sup>c</sup> )	1,68 <sup>b</sup> [-0,93; 4,29] <sup>d</sup>	↗	0,206 <sup>b</sup>
	Placebo		71	-4,45 <sup>b</sup> (9,69 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-01	Memantin	ADCS-ADL-sev	171	-2,0 <sup>b</sup> (7,85 <sup>c</sup> )	0,7 <sup>b</sup> [-0,6; 2,0]	↗	0,282 <sup>b</sup>
	Placebo		165	-2,7 <sup>b</sup> (7,71 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-10	Memantin	ADCS-ADL <sub>23</sub>	126	-4,12 <sup>b</sup> (10,78 <sup>c</sup> )	1,14 <sup>b</sup> [-1,09; 3,37] <sup>d</sup>	↗	0,321 <sup>b</sup>
	Placebo		140	-5,26 <sup>b</sup> (10,65 <sup>c</sup> )			
MRZ-9605	Memantin	ADCS-ADL-sev	126	-3,02 (6,75)	2,06 [0,4; 3,7]	↗	0,022 <sup>e</sup>
	Placebo		126	-5,08 (6,30)			
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	ADCS-ADL-sev	104	-1,4 <sup>b</sup> (6,73 <sup>c</sup> )	1,3 <sup>b</sup> [-0,46; 3,06] <sup>f</sup>	↗	0,100 <sup>b</sup>
	Placebo + Donepezil		124	-2,7 <sup>b</sup> (6,79 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-12	Memantin + CHE-H	ADCS-ADL <sub>23</sub>	151	-4,15 <sup>b</sup> (8,97 <sup>c</sup> )	0,36 <sup>b</sup> [-1,44; 2,16] <sup>d</sup>	↗	0,700 <sup>b</sup>
	Placebo + CHE-H		146	-4,51 <sup>b</sup> (9,18 <sup>c</sup> )			
<p><b>Fettdruck:</b> Endpunkte, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten.                  b: ANCOVA adjustiert nach Baseline und Zentrum.                  c: Eigene Berechnung aus Standardfehler.                  d: Eigene Berechnung aus Angaben zu Effekt und SE.                  e: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.                  f: Eigene Berechnung, asymptotisch.</p> <p>ADCS-ADL<sub>23</sub>: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, ADCS-ADL-sev: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment, CHE-H: Cholinesterasehemmer, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung.</p>							

Die Werte nahmen in allen 7 Studien sowohl in den Interventions- als auch in den Placebogruppen ab, entwickelten sich also in Richtung abnehmende alltagspraktische Fähigkeiten. Dabei fiel die Veränderung in den Memantingruppen jeweils numerisch geringer aus als in den Placebogruppen, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war aber nur bei der Studie MRZ-9605 statistisch signifikant mit einer standardisierten Effektgröße von 0,31 (95 %-KI [0,06; 0,56]).

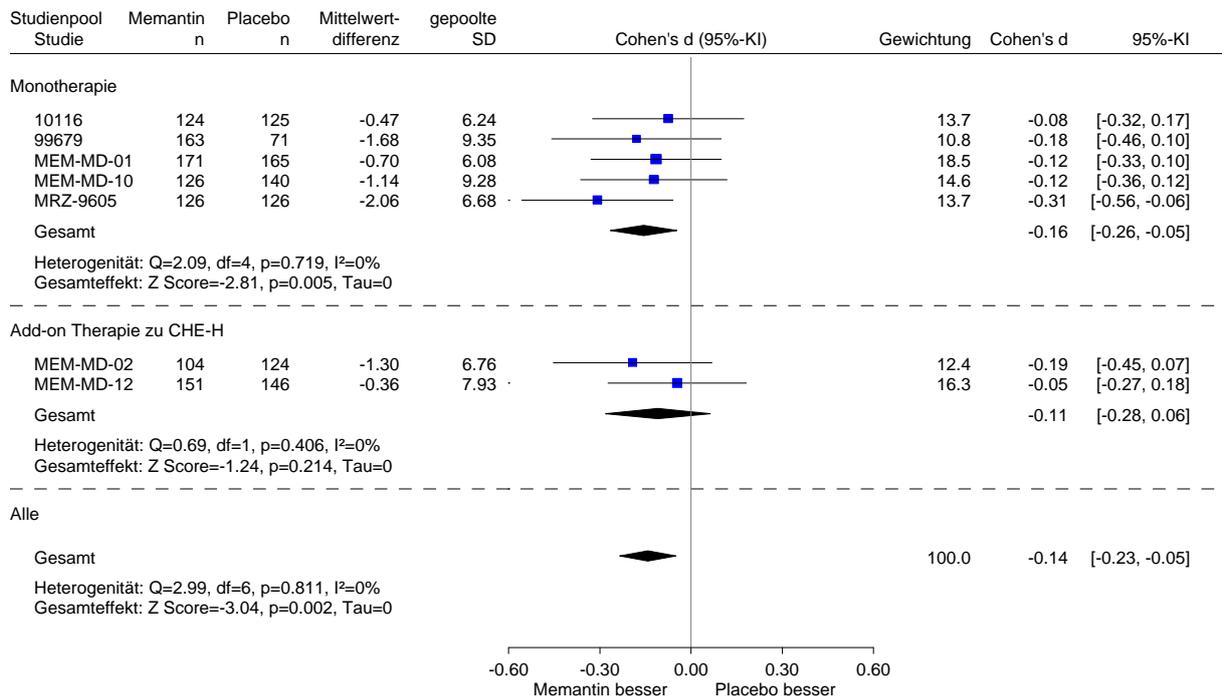
Die Meta-Analyse der beiden Add-on-Therapiestudien zeigte im Gegensatz zu der der Monotherapiestudien keinen statistisch signifikanten Unterschied. Da die Effekte aber vergleichbar waren (Abbildung 3), wurde die Gesamtanalyse zur Bewertung herangezogen. Die Meta-Analyse aller 7 Studien zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Memantin.

Eine Meta-Analyse ohne die Studie 10116 zeigte als Sensitivitätsanalyse ein nahezu gleiches Ergebnis (Anhang F, Abbildung 12). Eine Sensitivitätsanalyse der Studien, getrennt nach Abbruchraten von über und unter 20 %, ließ keinen Zusammenhang dieses Faktors mit dem Effekt erkennen (Anhang F, Abbildung 20).

Zur Frage der Bewertung der Relevanz der beobachteten Effektstärke fanden sich anhand der Literatur keine Angaben für die ADCS-ADL-Skalen, wie z. B. eine MID für den Gruppenunterschied. Daher wurde für die Interpretation der Effekte ein statistisches Maß herangezogen. Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag bei 0,14 (95 %-KI [0,05; 0,23]). Hierbei reichte sowohl der Effektschätzer als auch die untere Grenze des Konfidenzintervalls in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts (Cohen's  $d < 0,2$ ). Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Memantin im Bereich alltagspraktische Fähigkeiten.

Die Sicherheit der Aussage wird zusätzlich dadurch verringert, dass mehrere Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen werden konnten, insbesondere 2 größere, herstellergesponserte Studien (IE2101 und MEM-MD-22) mit zusammen 580 Patienten, zu denen keine ausreichenden Daten zur Verfügung gestellt wurden.

Memantin vs. Placebo  
 alltagspraktische Fähigkeiten: ADCS-ADL-23, ADCS-ADL-sev  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=0.21, df=1, p=0.648, I<sup>2</sup>=0%

Abbildung 3: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten (Ergebnisse mit -1 multipliziert)

### 5.3.2 Kognitive Leistungsfähigkeit

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde in allen eingeschlossenen Studien untersucht und mittels SIB oder ADAS-cog erhoben. Mit Ausnahme der Studie MRZ-9605 wurden diese Skalen als primärer Endpunkt definiert. Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit.

Tabelle 16: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit

Studie	Gruppe	Endpunkt	N <sup>a</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		
					Differenz [95 %-KI]	Effekt-richtung	p-Wert
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
10116	Memantin	<b>SIB</b>	124	1,4 (10,4)	-0,13 <sup>b</sup> [-2,73; 2,47]	↘	0,923 <sup>b</sup>
	Placebo		125	1,4 (10,9)			
99679	Memantin	<b>ADAS-cog</b>	166	-0,89 <sup>b</sup> (7,86 <sup>c</sup> )	-1,11 <sup>b</sup> [-3,01; 0,79] <sup>d</sup>	↗	0,251 <sup>b</sup>
	Placebo		76	0,22 <sup>b</sup> (7,32 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-01	Memantin	<b>SIB</b>	170	-2,0 <sup>b</sup> (13,04 <sup>c</sup> )	0,6 <sup>b</sup> [-1,7; 2,8]	↗	0,616 <sup>b</sup>
	Placebo		165	-2,5 <sup>b</sup> (12,85 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-10	Memantin	<b>ADAS-cog</b>	125	-0,53 <sup>b</sup> (7,49 <sup>c</sup> )	-2,42 <sup>b</sup> [-3,99; -0,85] <sup>d</sup>	↗	0,003 <sup>b</sup>
	Placebo		140	1,89 <sup>b</sup> (7,45 <sup>c</sup> )			
MRZ-9605	Memantin	<b>SIB</b>	126	-3,93 (11,26)	5,91 [2,84; 8,99]	↗	<0,001 <sup>c</sup>
	Placebo		126	-9,84 (13,43)			
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	<b>SIB</b>	104	1,6 <sup>b</sup> (8,06 <sup>c</sup> )	1,7 <sup>b</sup> [-0,41; 3,81] <sup>f</sup>	↗	0,074 <sup>b</sup>
	Placebo + Donepezil		123	-0,1 <sup>b</sup> (8,10 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-12	Memantin + CHE-H	<b>ADAS-cog</b>	149	0,65 <sup>b</sup> (7,20 <sup>c</sup> )	-1,05 <sup>b</sup> [-2,5; 0,40] <sup>d</sup>	↗	0,157 <sup>b</sup>
	Placebo + CHE-H		145	1,71 <sup>b</sup> (7,35 <sup>c</sup> )			
<p><b>Fettdruck:</b> Zielparameter, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).                  Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.                  a: Anzahl ausgewerteter Patienten.                  b: ANCOVA adjustiert nach Baseline und Zentrum.                  c: Eigene Berechnung aus Standardfehler.                  d: Eigene Berechnung aus Angaben zu Effekt und SE.                  e: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.                  f: Eigene Berechnung, asymptotisch.                  ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale, CHE-H: Cholinesterasehemmer, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SIB: Severe Impairment Battery.</p>							

Mit Ausnahme der Studie 10116 entwickelten sich in allen Placeboarmen die Werte in Richtung Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Bei den Studien MEM-MD-01, MRZ-9605 und MEM-MD-12 war dies auch unter Memantin der Fall. Außer bei der Studie 10116 zeigte sich hinsichtlich der mittleren Differenz zur Baseline jeweils ein numerischer Unterschied zugunsten von Memantin, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war aber nur bei den Studien MEM-MD-10 und MRZ-9605 statistisch signifikant. Die standardisierte Effektgröße betrug -0,37 (95 %-KI [-0,62; -0,13]) beziehungsweise 0,47 (95 %-KI [0,22; 0,73]).

Bei der Studie MEM-MD-01 ist zu beachten, dass primär eine Analyse mittels einer für Zentrums- und Baselineeffekte adjustierten Kovarianzanalyse (ANCOVA) geplant war, deren Ergebnisse in diesem Bericht auch dargestellt sind. Allerdings berichteten die Autoren der Studie, dass sich bei der Datenanalyse die Annahme der Normalverteilung der Residuen des ANCOVA-Modells für die SIB-Werte als nicht gerechtfertigt erwies. Eine post hoc durchgeführte explorative Analyse mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests führte zu einem statistisch signifikanten Ergebnis.

Obwohl der  $I^2$ -Wert als Indikator für das Ausmaß der Heterogenität bei der Meta-Analyse der Monotherapiestudien 50 % überschritt, wurde der Schätzer dargestellt, da bei der Gesamt-Meta-Analyse eine geringere Heterogenität vorlag ( $I^2 = 46,7 \%$ , Abbildung 4). Die Meta-Analyse der Monotherapiestudien und die der beiden Add-on-Therapiestudien zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied. Da die Effekte von Mono- und Add-on-Therapie vergleichbar waren, wurde die Gesamtanalyse zur Bewertung herangezogen. Die Meta-Analyse aller 7 Studien zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Memantin.

Eine Meta-Analyse ohne die Studie 10116 zeigte als Sensitivitätsanalyse ein nahezu gleiches Ergebnis (Anhang F, Abbildung 13). Eine Sensitivitätsanalyse der Studien, getrennt nach Abbruchraten von über und unter 20 %, ließ keinen Zusammenhang dieses Faktors mit dem Effekt erkennen (Anhang F, Abbildung 21).

Zur Frage der Bewertung der Relevanz der beobachteten Effektstärke fanden sich anhand der Literatur keine Angaben für die ADAS-cog- beziehungsweise SIB-Skala, wie z. B. eine MID für den Gruppenunterschied. Eine Grenze von 4 Punkten auf der ADAS-cog wurde mehrfach als MID für die individuelle Veränderung vorgeschlagen (siehe dazu auch Abschnitt 6.8). Eine entsprechende Responderanalyse lag für die eingeschlossenen Studien nicht vor. Daher wurde für die Interpretation der Effekte ein statistisches Maß herangezogen. Die Effektgröße zugunsten von Memantin, gemessen in Standardabweichungen, lag bei 0,20 (95 %-KI [0,07; 0,33]). Hierbei reichte die untere Grenze des Konfidenzintervalls in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts (Cohen's  $d < 0,2$ ). Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Daher ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Memantin im Bereich kognitive Leistungsfähigkeit.

Die Sicherheit der Aussage wird zusätzlich dadurch verringert, dass mehrere Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen werden konnten, insbesondere 2 größere, herstellergesponserte Studien (IE2101 und MEM-MD-22) mit zusammen 580 Patienten, zu denen keine ausreichenden Daten zur Verfügung gestellt wurden.

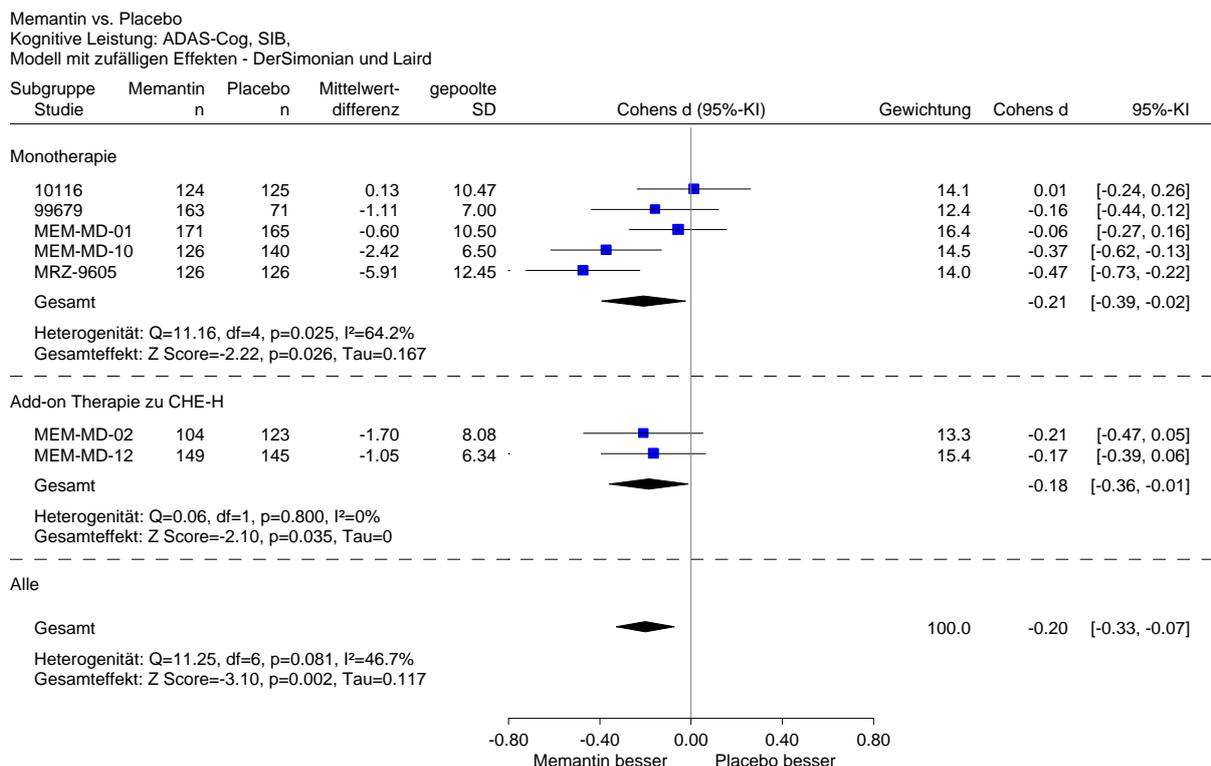


Abbildung 4: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit (SIB-Ergebnisse mit -1 multipliziert)

### 5.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Zielgröße definiert. Folglich ergibt sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für einen Nutzen von Memantin in diesem Bereich.

### 5.3.4 Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (zum Beispiel Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit)

In allen Studien wurde die psychopathologische Symptomatik der AD als sekundäre Zielgröße mit dem NPI erfasst.

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen.



Aus den Einzelstudien ließ sich keine eindeutige Tendenz zugunsten oder zuungunsten von Memantin erkennen. In keiner Studie war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

Weder die Meta-Analyse der Monotherapiestudien noch die der beiden Add-on-Therapiestudien zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied. Da die Effekte vergleichbar waren (Abbildung 5), wurde die Gesamtanalyse zur Bewertung herangezogen. Die Meta-Analyse aller 7 Studien zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Meta-Analyse ohne die Studie 10116 als Sensitivitätsanalyse (Anhang F, Abbildung 14) zeigte ein vergleichbares Ergebnis. Eine Sensitivitätsanalyse der Studien, getrennt nach Abbruchraten von über und unter 20 %, ließ keinen Zusammenhang dieses Faktors mit dem Effekt erkennen (Anhang F, Abbildung 22).

Insgesamt ergibt sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für einen Nutzen von Memantin im Bereich begleitende psychopathologische Symptome.

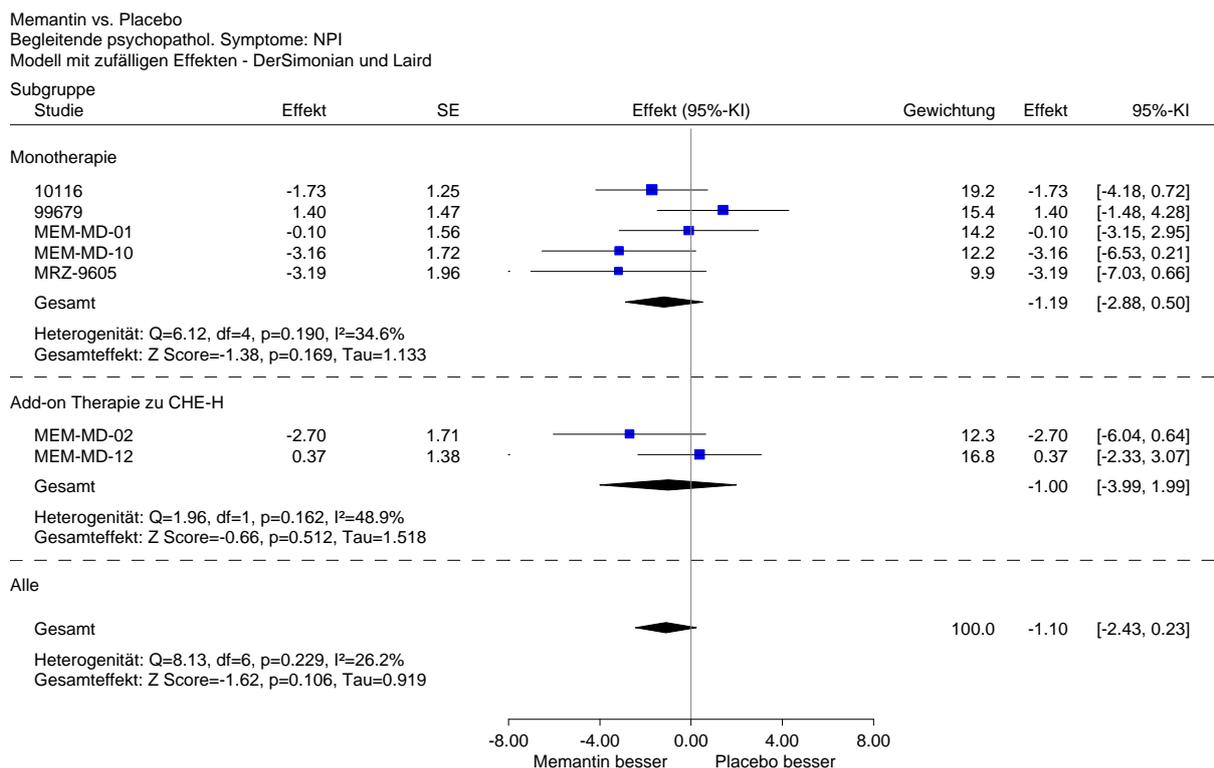


Abbildung 5: Meta-Analyse begleitende psychopathologische Symptome

### **5.3.5 Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)**

Im Rahmen der Erhebung des Ressourcenverbrauchs für die Kostenanalyse mit dem Instrument Resource Utilization in Dementia (RUD) wurde auch die Institutionalisierungsrate erfasst. In den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und MRZ-9605 wurde die RUD als sekundärer Endpunkt laut jeweiligem Studienbericht erhoben. Die Auswertung sollte laut Studienplanung per ITT-LOCF-Analyse erfolgen. Die entsprechenden Werte der Institutionalisierungsrate waren jedoch weder in den zur Verfügung gestellten Studienberichten noch in einer Publikation vollständig enthalten. Laut Vorbericht-Stellungnahme der Firma Merz wurden die Daten der Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 nicht ausgewertet, da lediglich für 35 bis 50 % der Patienten das benötigte Messdatenpaar von Anfang und Ende der Studie vorlag.

Zusammenfassend ergibt sich damit aus den vorliegenden Daten kein Beleg für einen Nutzen von Memantin bezüglich der Notwendigkeit einer vollstationären Pflege.

### **5.3.6 Mortalität**

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde die Mortalität als Zielgröße definiert. Im Rahmen der Bewertung der Sicherheit der Medikation wurden jedoch Todesfälle berichtet. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt.

Insgesamt starben 15 Patienten in den Memantingruppen und 16 Patienten in den Placebogruppen (siehe Tabelle 18 auf Seite 66). Weder die Meta-Analyse der Monotherapiestudien noch die der beiden Add-on-Therapiestudien zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied. Da beide Effekte vergleichbar waren (Abbildung 6), wurde die Gesamtanalyse zur Bewertung herangezogen. Die Meta-Analyse aller Studien zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Auch die Meta-Analyse ohne die Studie 10116 als Sensitivitätsanalyse (Anhang F, Abbildung 16) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Eine Sensitivitätsanalyse der Studien, getrennt nach Abbruchraten von über und unter 20 %, ließ keinen Zusammenhang dieses Faktors mit der Zahl der Todesfälle erkennen (Anhang F, Abbildung 23).

Memantin vs. Placebo

Todesfälle

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

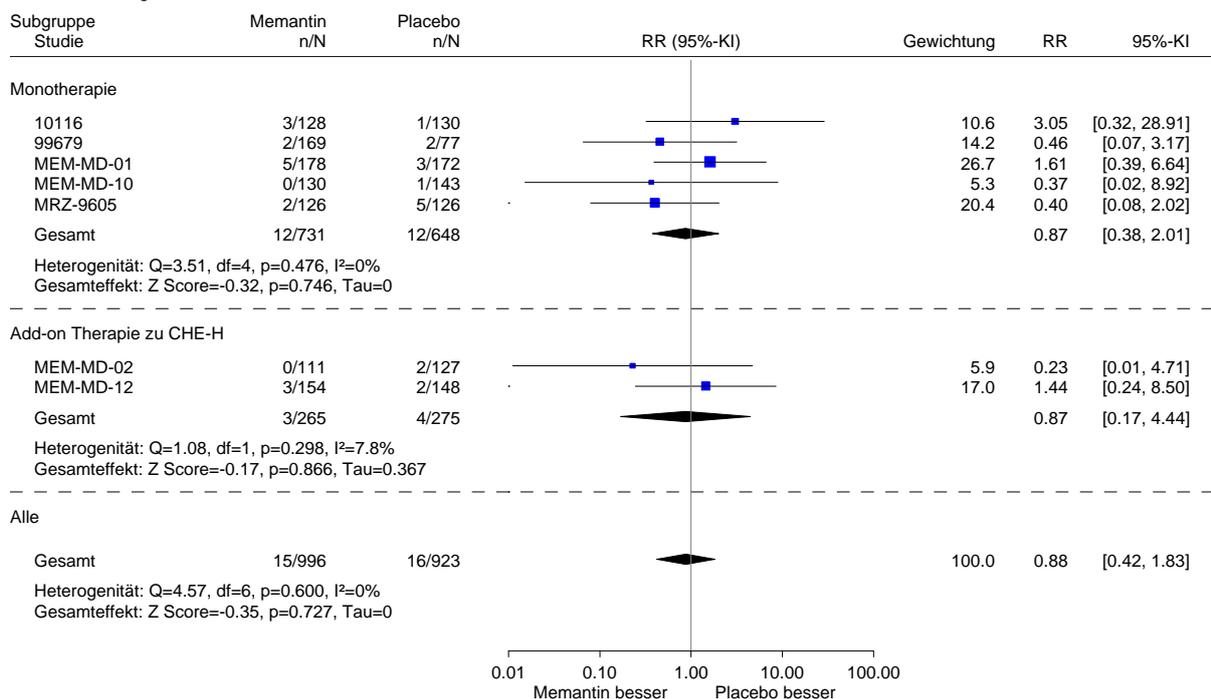


Abbildung 6: Meta-Analyse Todesfälle

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für eine gegenüber Placebo veränderte Mortalität unter einer Memantin-Therapie. Allerdings lagen nur wenige Daten und insbesondere keine auf diesen Endpunkt ausgerichteten Studien vor.

### 5.3.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Weder die vorliegenden Daten zu den einzelnen Studien noch die entsprechenden Diskussionen in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen gaben einen spezifischen Hinweis auf spezielle, gegebenenfalls entscheidungsrelevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei der Therapie mit Memantin. Deshalb wurde auf eine detaillierte Darstellung des Auftretens einzelner unerwünschter Ereignisse (abgesehen von Todesfällen, siehe oben) verzichtet.

Für einen zusammenfassenden Überblick über die Schadaspekte von Memantin werden im Folgenden die Ergebnisse zu den Werten bezüglich der Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse und der Rate von Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis beziehungsweise einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis dargestellt. Tabelle 18 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 18: Todesfälle und sonstige unerwünschte Ereignisse

Studie	Gruppe	N <sup>a</sup>	Todesfälle N (%)	Pat. mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis N (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis N (%)
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>						
10116	Memantin	128	3 (2,3)	4 (3,1)	6 (4,7)	19 (14,8)
	Placebo	130	1 (0,7)	4 (3,1)	5 (3,8)	23 (17,7)
99679	Memantin	169	2 (1,2)	13 (7,7)	13 (7,7)	92 (54,4)
	Placebo	77	2 (2,6)	6 (7,8)	4 (5,2)	37 (48,1)
MEM-MD-01	Memantin	178	5 (2,8)	26 (14,6)	22 (12,4)	131 (73,6)
	Placebo	172	3 (1,7)	29 (16,9)	23 (13,4)	125 (72,7)
MEM-MD-10	Memantin	130	0 (0)	14 (10,8)	12 (9,2)	88 (67,7)
	Placebo	143	1 (0,7)	14 (9,8)	8 (5,6)	104 (72,7)
MRZ-9605	Memantin	126	2 (1,6)	16 (12,7)	13 (10,3)	106 (84,1)
	Placebo	126	5 (4,0)	23 (18,3)	22 (17,5)	109 (86,5)
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>						
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	111 <sup>b</sup>	0 (0)	15 (13,5)	6 (5,4)	84 (75,7)
	Placebo + Donepezil	127 <sup>b</sup>	2 (1,6)	14 (11,0)	18 (14,2)	89 (70,1)
MEM-MD-12	Memantin + CHE-H	154	3 (1,9)	24 (15,6)	11 (7,1)	126 (81,8)
	Placebo + CHE-H	148	2 (1,4)	20 (13,5)	15 (10,1)	118 (79,7)
<p><i>Kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p>a: Anzahl randomisierter Patienten.</p> <p>b: Zahlen dieser Zeilen sind Tabelle 24 des vorliegenden Berichts entnommen, Patientenzahldiskrepanz zu Tabelle 9 bedingt durch Hersteller-Datenlieferungen mit diskrepanten Zahlen, siehe Abschnitt 5.2.3.</p> <p>CHE-H: Cholinesterasehemmer.</p>						

Abgesehen von der Studie 10116 lag in den Studien der Anteil von Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis zwischen 48 % (Placeboarm der Studie 99679) und 87 % (Placeboarm der Studie MRZ-9605); der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis bewegte sich zwischen 8 % (Memantinarms der Studie 99679) und 18 % (Placeboarm der Studie MRZ-9605); die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse variierten zwischen 5 % (Placeboarm der Studie 99679) und 18 % (Placeboarm der Studie MRZ-9605). Auffällig war, dass die entsprechenden Werte der Studie 10116 in allen 3 Bereichen deutlich unterhalb derer in den anderen eingeschlossenen Studien lagen, was durch die Studiendurchführung im chinesischen Versorgungskontext erklärbar sein könnte. Innerhalb der einzelnen Studien waren die Unterschiede zwischen der Memantin- und der Placebogruppe bis auf 3 Ausnahmen, auf die im Folgenden eingegangen wird, numerisch vergleichbar.

- Sowohl beim Anteil der Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis als auch beim Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen, war der entsprechende Wert bei der Studie MRZ-9605 in der Memantingruppe auffallend niedriger als in der Placebogruppe (13 % vs. 18 % beziehungsweise 10 % vs. 18 %). In beiden Fällen ließ sich aus der Untersuchung der Studienberichtsdaten schließen, dass in erster Linie psychiatrische Störungen für diese Differenz verantwortlich waren. Erklärbar wäre diese Differenz daher gegebenenfalls dadurch, dass Auswirkungen der Grunderkrankung in der Interventionsgruppe in geringerem Maße auftraten.
- Zudem fiel der höhere Anteil an Abbrechern aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Placebogruppe der Studie MEM-MD-02 auf. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ( $p = 0,026$  eigene Berechnung, unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [113]). Die Untersuchung der Daten der Gesamtgruppe inklusive schwer erkrankter Patienten ergab, dass sich die unerwünschten Wirkungen keiner spezifischen Kategorie zuordnen ließen. Aufgrund des Fehlens entsprechend aufgeschlüsselter Daten für die Subgruppe der moderat erkrankten Patienten war eine spezifischere Bewertung dieser Differenz nicht möglich.

Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte weder die Meta-Analyse der Monotherapiestudien noch die der beiden Add-on-Therapiestudien einen statistisch signifikanten Unterschied. Die Analysen lieferten keinen Anhaltspunkt für einen Effektunterschied (Abbildung 7), sodass die Gesamtanalyse zur Bewertung herangezogen wurde. Die Meta-Analyse aller Studien zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Sensitivitätsanalysen ohne die Studie 10116 zeigten ein vergleichbares Ergebnis (Anhang F, Abbildung 17). In einer Sensitivitätsanalyse der Studien, getrennt nach Abbruchraten von über und unter 20 %, ließen sich im Bereich Patienten mit mindestens einem

schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zwar Anzeichen dafür erkennen, dass Studien mit hoher Abbruchrate möglicherweise zugunsten von Memantin verzerrt sind (Anhang F, Abbildung 24). Beschränkt man sich jedoch auf die Studien mit niedrigerer Abbruchrate, besteht in der Bewertung kein Unterschied zu der aus dem Gesamtergebnis abgeleiteten Aussage.

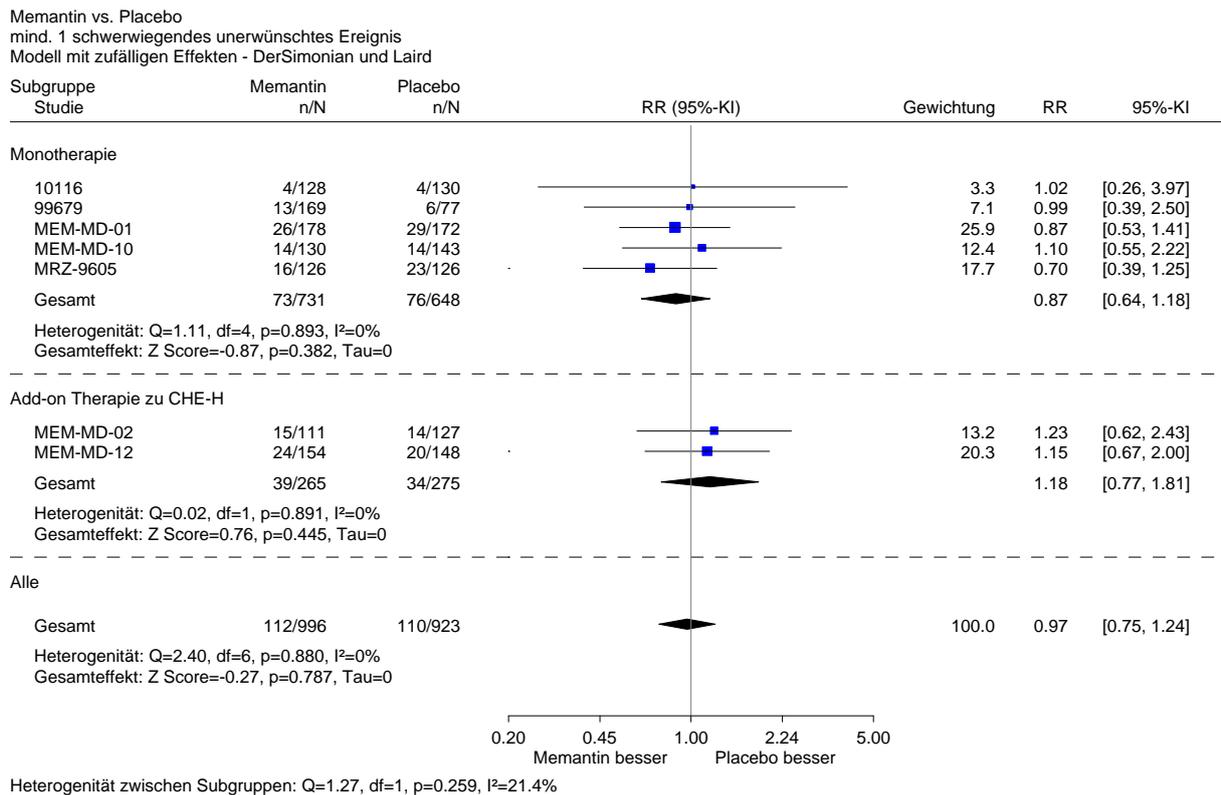


Abbildung 7: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

Beim Endpunkt Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte die Meta-Analyse der beiden Add-on-Therapiestudien im Gegensatz zu der der Monotherapiestudien einen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 8). Da die Meta-Analyse aller Studien aber keine ausgeprägte Heterogenität aufwies ( $I^2 < 50\%$ ), wurde auch hier der Gesamtschätzer zur Bewertung herangezogen. Die Meta-Analyse aller Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Sensitivitätsanalysen ohne die Studie 10116 zeigten ein vergleichbares Ergebnis (Anhang F, Abbildung 18). Eine Sensitivitätsanalyse der Studien, getrennt nach Abbruchraten von über und unter 20 %, ließ keinen Zusammenhang dieses Faktors mit dem Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen erkennen (Anhang F, Abbildung 25).

Memantin vs. Placebo

Abbruch wg UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

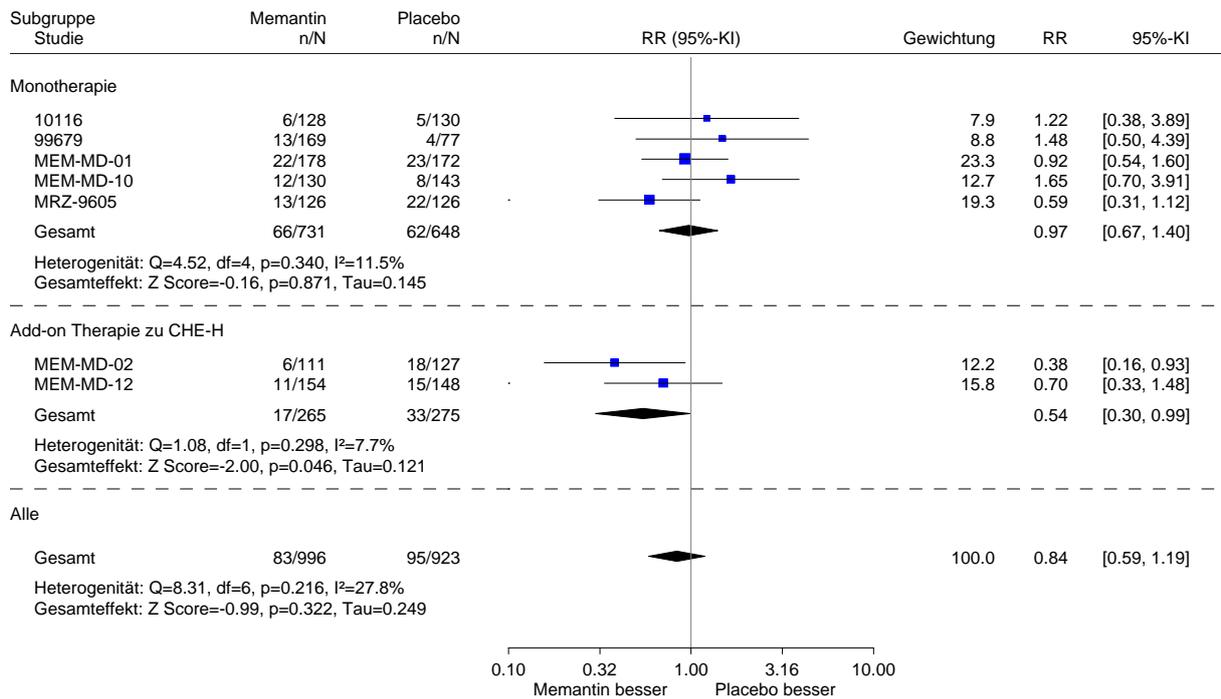
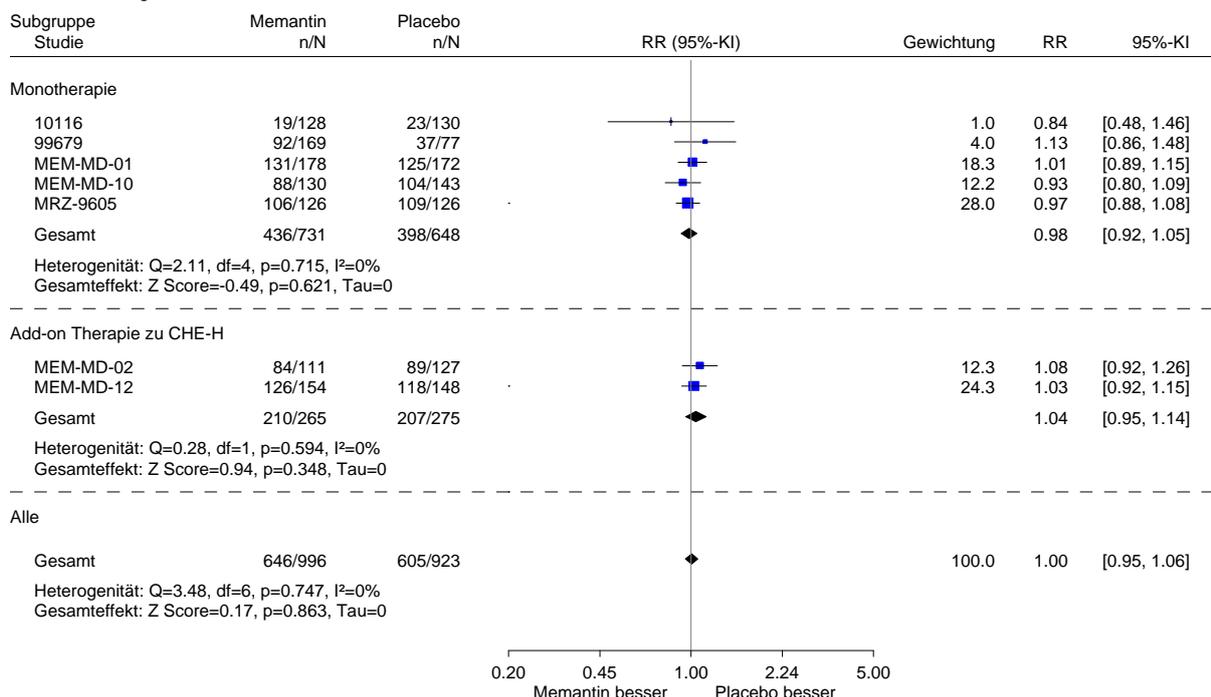


Abbildung 8: Meta-Analyse Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE)

Beim Endpunkt Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis zeigte weder die Meta-Analyse der Monotherapiestudien noch die der beiden Add-on-Therapiestudien einen statistisch signifikanten Unterschied. Die Analysen lieferten keinen Anhaltspunkt für einen Effektunterschied (Abbildung 9), sodass die Gesamtanalyse zur Bewertung herangezogen wurde. Die Meta-Analyse aller Studien zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Sensitivitätsanalysen ohne die Studie 10116 zeigten ein vergleichbares Ergebnis (Anhang F, Abbildung 19). Eine Sensitivitätsanalyse der Studien, getrennt nach Abbruchraten von über und unter 20 %, ließ keinen Zusammenhang dieses Faktors mit diesem Schadenaspekt erkennen (Anhang F, Abbildung 26).

Memantin vs. Placebo  
 Patienten mit mind. 1 UE  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=1.08$ ,  $df=1$ ,  $p=0.299$ ,  $I^2=7.3\%$

Abbildung 9: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für ein erhöhtes Schadenpotenzial von Memantin gegenüber Placebo.

### 5.3.8 Lebensqualität der betreuenden Angehörigen

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde die Lebensqualität der betreuenden Angehörigen als Zielgröße definiert. In den Studien 99679, MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und MRZ-9605 wurde jedoch die Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D) als sekundäre Zielgröße erhoben. Das Instrument erfasst die emotionale beziehungsweise psychische Belastung der Angehörigen, die durch die mit dem NPI abgefragten Verhaltensauffälligkeiten des Patienten bedingt ist. Es bestimmt also zumindest eine Komponente dessen, was zu einer vollständigen Erfassung der Lebensqualität gehört [114]. Deshalb werden im Folgenden die mit diesem Instrument erhaltenen Ergebnisse dargestellt (Tabelle 19).

Tabelle 19: Ergebnisse zur psychischen Belastung der Angehörigen durch Verhaltensauffälligkeiten des Patienten

Studie	Gruppe	End- punkt	N <sup>a</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		
					Differenz [95 %-KI]	Effekt- richtung	p-Wert
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
99679	Memantin	NPI-D	163	-0,45 (4,87)	-0,01 <sup>b</sup> [-1,5; 1,5]	↗	0,989 <sup>b</sup>
	Placebo		71	-0,39 (6,21)			
MEM-MD-01	Memantin	NPI-D	161	-0,6 (7,57)	0,47 <sup>b</sup> [-1,0; 2,0]	↘	0,532 <sup>b</sup>
	Placebo		154	-0,81 (7,4)			
MEM-MD-10	Memantin	NPI-D	123	0,22 (6,16)	-1,07 <sup>b</sup> [-2,7; 0,6]	↗	0,199 <sup>b</sup>
	Placebo		136	1,51 (8,04)			
MRZ-9605	Memantin	NPI-D	122	1,52 (8,03)	1,52 <sup>c</sup> [-0,56; 3,59]	↘	0,116 <sup>d</sup>
	Placebo		119	0,00 (8,33)			
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	NPI-D	102	-0,36 (6,70)	-0,84 <sup>b</sup> [-2,5; 0,8]	↗	0,307 <sup>b</sup>
	Placebo + Donepezil		120	0,43 (6,79)			
MEM-MD-12	Memantin + CHE-H	NPI-D	149	0,85 (6,43)	0,16 <sup>b</sup> [-1,2; 1,6]	↘	0,824 <sup>b</sup>
	Placebo + CHE-H		142	0,51 (6,18)			
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten.                      b: ANCOVA adjustiert nach Baseline und Zentrum.                      c: Eigene Berechnung als Mittelpunkt des Konfidenzintervalls (Angabe fehlt im Studienbericht).                      d: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.</p> <p>CHE-H: Cholinesterasehemmer, KI: Konfidenzintervall, NPI-D: Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale, SD: Standardabweichung.</p>							

In den Einzelstudien ließ sich keine eindeutige Tendenz zugunsten oder zuungunsten von Memantin erkennen. In keiner Studie war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

Weder die Meta-Analyse der Monotherapiestudien noch die der beiden Add-on-Therapiestudien zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 10). Die Analysen lieferten keinen Anhaltspunkt für einen Effektunterschied, sodass die Gesamtanalyse zur Bewertung herangezogen wurde. Die Meta-Analyse aller 6 Studien zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied. Eine Sensitivitätsanalyse der Studien, getrennt nach Abbruchraten von über und unter 20 %, ließ zwar Anzeichen dafür erkennen, dass Studien mit hoher Abbruchrate möglicherweise zugunsten von Placebo verzerrt sind (Anhang F, Abbildung 27), beschränkt man sich jedoch auf die Studien mit niedrigerer Abbruchrate, besteht in der Bewertung kein Unterschied zu der aus dem Gesamtergebnis abgeleiteten Aussage.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Effekt von Memantin im Bereich Lebensqualität der betreuenden Angehörigen erkennen.

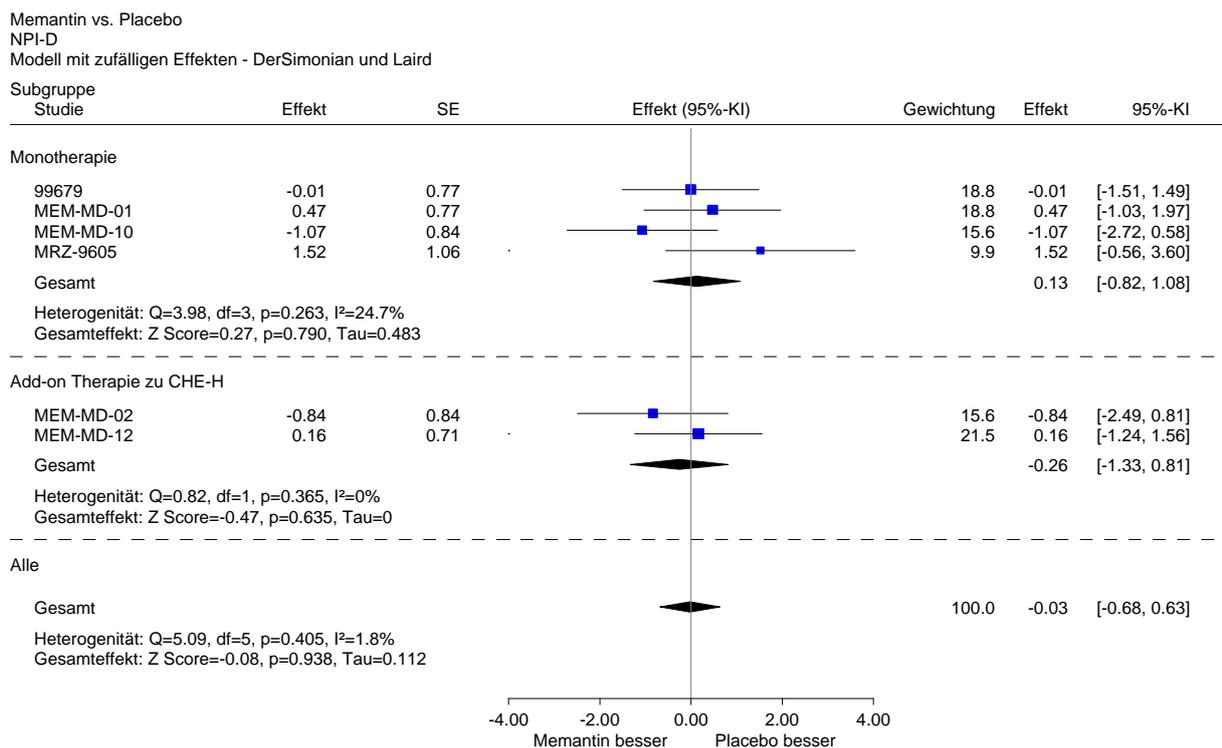


Abbildung 10: Meta-Analyse psychische Belastung der Angehörigen durch Verhaltensauffälligkeiten des Patienten (NPI-D)

### 5.3.9 Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)

In den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und MRZ-9605 wurde die RUD laut jeweiligem Studienbericht als sekundärer Endpunkt erhoben. Bei diesem Instrument wird unter anderem der Betreuungsaufwand in Stunden im Rahmen der Erhebung des Ressourcenverbrauchs für eine Kostenanalyse erfasst. Die entsprechenden Werte waren jedoch in den zur Verfügung gestellten Studienberichten nicht enthalten. Laut Vorbericht-Stellungnahme der Firma Merz wurden die Daten der Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 nicht ausgewertet, da lediglich für 35 bis 50 % der Patienten das benötigte Messdatenpaar von Anfang und Ende der Studie vorlag.

Lediglich für die Studie MRZ-9605 wurden Ergebnisse der RUD-Erhebung zum Betreuungsaufwand unvollständig in Wimo 2003 [73] dargestellt (Tabelle 20).

Tabelle 20: Ergebnisse RUD: Betreuungsaufwand in Betreuungsstunden

Studie	Gruppe	Endpunkt	N <sup>a</sup>	Betreuungsstunden / Monat (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo Differenz [95 %-KI]	Effekt-richtung	p-Wert
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
MEM-MD-01	Memantin	RUD	n. g.	n. g.	n. g.		n. g.
	Placebo		n. g.	n. g.			
MEM-MD-10	Memantin	RUD	n. g.	n. g.	n. g.		n. g.
	Placebo		n. g.	n. g.			
MRZ-9605	Memantin	RUD	126	n. g.	-45,82 [-81,27; -10,37]	↗	0,01 <sup>b</sup>
	Placebo		126	n. g.			
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	RUD	n. g.	n. g.	n. g.		n. g.
	Placebo + Donepezil		n. g.	n. g.			
MEM-MD-12	Memantin + CHE-H	RUD	n. g.	n. g.	n. g.		n. g.
	Placebo + CHE-H		n. g.	n. g.			
Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: ANCOVA adjustiert nach Betreuungszeit und Wohnstatus zu Baseline, Geschlecht des Patienten und des betreuenden Angehörigen, Beziehung zwischen betreuendem Angehörigen und Patienten. KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt, RUD: Resource Utilization in Dementia, SD: Standardabweichung.							

Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied von rund 46 Stunden weniger Betreuungsaufwand pro Monat in der Memantingruppe berichtet (95 %-KI [-81,27; -10,37]). Aufgrund der weitgehend unvollständigen Datenlage lässt sich kein Effekt von Memantin bezüglich des zeitlichen Betreuungsaufwandes erkennen.

### **5.3.10 Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck**

In 6 Studien (99679, MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und MRZ-9605) wurde eine CIBIC-plus-Skala zur Dokumentation einer klinisch relevanten Veränderung des Krankheitszustandes des Patienten aus Sicht des behandelnden Arztes oder des Betreuers eingesetzt. In der Studie MRZ-9605 wurde die Version der New York University (NYU-CIBIC-plus) als primärer Endpunkt definiert. Bei den anderen Studien wurde die Version Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC-CIBIC-plus) als primärer (99679, MEM-MD-10, MEM-MD-12) beziehungsweise als sekundärer (MEM-MD-01, MEM-MD-02) Endpunkt erhoben.

Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse der CIBIC-plus-Erhebung.

Tabelle 21: Ergebnisse zum klinischen Globalurteil

Studie	Gruppe	Endpunkt	N <sup>a</sup>	Mittlerer Score am Studienende (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		
					Differenz [95 %-KI]	Effekt-richtung	p-Wert
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
99679	Memantin	ADCS-CGIC-CIBIC-plus	166	4,2 <sup>b</sup> (1,42 <sup>c</sup> )	-0,25 <sup>b</sup> [-0,58; 0,08] <sup>d</sup>	↗	0,131 <sup>b</sup>
	Placebo		76	4,5 <sup>b</sup> (1,31 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-01	Memantin	ADCS-CGIC-CIBIC-plus	171	4,3 (1,0)	-0,30 [-0,51; -0,09]	↗	0,182 <sup>e</sup>
	Placebo		163	4,6 (1,0)			
MEM-MD-10	Memantin	ADCS-CGIC-CIBIC-plus	126	4,28 <sup>b</sup> (1,12 <sup>c</sup> )	-0,30 <sup>b</sup> [-0,54; -0,07] <sup>d</sup>	↗	0,014 <sup>b</sup>
	Placebo		139	4,58 <sup>b</sup> (1,18 <sup>c</sup> )			
MRZ-9605	Memantin	NYU-CIBIC-plus	126	4,48 (1,09)	-0,25 [-0,5; 0,0]	↗	0,064 <sup>f</sup>
	Placebo		126	4,73 (1,07)			
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	ADCS-CGIC-CIBIC-plus	104	4,2 (1,01)	n. g.	↗	0,144 <sup>e</sup>
	Placebo + Donepezil		123	4,5 (0,99)			
MEM-MD-12	Memantin+ CHE-H	ADCS-CGIC-CIBIC-plus	151	4,49 <sup>b</sup> (1,11 <sup>c</sup> )	-0,06 <sup>b</sup> [-0,30; 0,18] <sup>d</sup>	↗	0,585 <sup>b</sup>
	Placebo+ CHE-H		146	4,55 <sup>b</sup> (1,21 <sup>c</sup> )			
<p><b>Fettdruck:</b> Zielparameter, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).                  Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.                  a: Anzahl ausgewerteter Patienten.                  b: ANCOVA adjustiert nach Zentrum (entspricht nicht der geplanten Auswertung laut Studienprotokoll, siehe Abschnitt 5.2.3).                  c: Eigene Berechnung aus Standardfehler.                  d: Eigene Berechnung aus Angaben zu Effekt und SE.                  e: Van-Elteren-Test adjustiert nach Zentrum.                  f: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.                  ADCS-CGIC: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change, CHE-H: Cholinesterasehemmer, CIBIC-plus: Clinician's Interview Based Impression of Change with additional caregiver input, KI: Konfidenzintervall, NYU: New York University, n. g.: nicht genannt, SD: Standardabweichung.</p>							

Die Werte für die CIBIC-plus nahmen in allen 6 Studien in allen Behandlungsgruppen zu, entwickelten sich also in Richtung eines schlechteren Globalurteils. Dabei fiel die Veränderung in den Memantingruppen zwar immer numerisch geringer aus als in den Placebogruppen, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war aber nur bei der Studie MEM-MD-10 statistisch signifikant mit einer standardisierten Effektgröße von -0,26 (95 %-KI [-0,50; -0,02]).

Bei den Studien MEM-MD-01 und MEM-MD-02 wurde lediglich der p-Wert des für Zentren adjustierten Van-Elteren-Tests für den Gruppenunterschied berichtet, nicht aber der entsprechend adjustierte Gruppenunterschied selbst. Ein solcher nach Zentren adjustierter Effektschätzer mit 95 %-Konfidenzintervall war aus den berichteten Daten nicht zu berechnen. Allerdings zeigte ein zum Vergleich durchgeführter t-Test, dass diese Zentrumsseffekte einen relevanten Einfluss auf das Testergebnis hatten. Auf einen Einschluss der beiden Studien in die Meta-Analyse zur Zielgröße klinisches Globalurteil wurde daher verzichtet.

Die Meta-Analyse der 3 verbleibenden Monotherapiestudien zeigte im Gegensatz zu der Add-on-Therapiestudie einen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 11). Da die Gesamt-Meta-Analyse aber keine Heterogenität aufwies ( $I^2 = 0\%$ ), wurde die Gesamtanalyse zur Bewertung herangezogen. Diese zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Memantin. Eine Sensitivitätsanalyse der Studien, getrennt nach Abbruchraten von über und unter 20 %, ließ keinen Zusammenhang dieses Faktors mit dem Effekt erkennen (Anhang F, Abbildung 28).

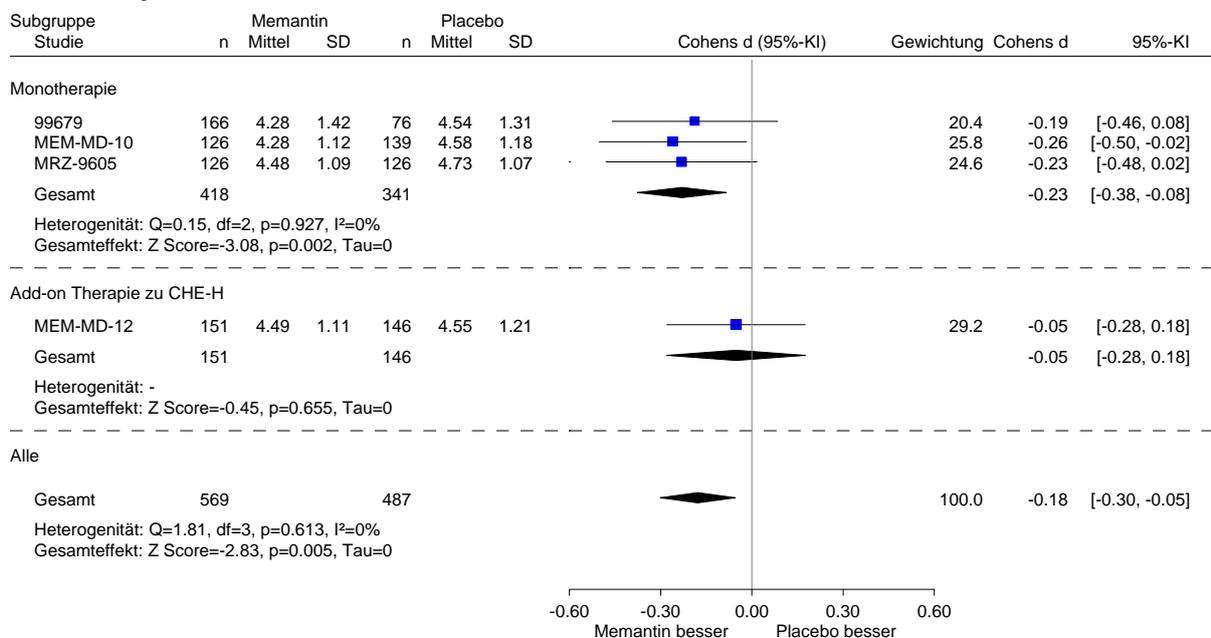
Zur Frage der Bewertung der Relevanz der beobachteten Effektstärke fanden sich anhand der Literatur keine Angaben für CIBIC-plus-Skalen, wie z. B. eine MID für den Gruppenunterschied. Bei CIBIC-plus-Skalen ergibt sich zwar per Definition eine MID für die individuelle Veränderung von einem Scorepunkt, entsprechende Responderanalysen lagen jedoch für die eingeschlossenen Studien nicht vor.

Daher wurde für die Interpretation der Effekte ein statistisches Maß herangezogen. Die Effektgröße zugunsten von Memantin, gemessen in Standardabweichungen, lag bei 0,18 (95 %-KI [0,05; 0,30]). Hierbei reichte sowohl der Effektschätzer als auch die untere Grenze des Konfidenzintervalls in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts (Cohen's  $d < 0,2$ ). Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Hinzu kommt, dass mehrere Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen werden konnten, insbesondere 2 herstellergesponserte Studien (IE2101 und MEM-MD-22) mit zusammen 580 Patienten, zu denen keine ausreichenden Daten zur Verfügung gestellt wurden.

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg, dass Memantin zu einem relevanten Effekt im Bereich klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck führt.

Memantin vs. Placebo  
 Klinisches Globalurteil: ADCS-CGIC-CBIC-plus, NYU-CIBIC-plus  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=1.66$ ,  $df=1$ ,  $p=0.198$ ,  $I^2=39.6\%$

Abbildung 11: Meta-Analyse klinisches Globalurteil

### 5.3.11 Subgruppenauswertungen

Auf Grundlage vorliegender Publikationen und Studienberichte war die Durchführung eigener Subgruppenanalysen – so wie im Berichtsplan vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4.5) – nur eingeschränkt möglich, da kaum entsprechende Daten vorlagen.

Nur bei der Studie MRZ-9605 fanden sich vorab geplante Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Alter, Geschlecht und Schweregrad der Demenz für die Zielgrößen alltagspraktische Fähigkeiten (gemessen mit der ADCS-ADL-sev) und Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck (gemessen mit der NYU-CIBIC-plus).

Für die Subgruppenanalyse bezüglich des Alters wurde eine Grenze von unter 75 Jahren beziehungsweise ab 75 Jahren gewählt, wobei unklar blieb, warum. Da zudem ein mit Cochranes Q-Statistik berechneter Interaktionstest für keinen der Endpunkte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Altersgruppen lieferte (jeweils  $p > 0,2$ ), wird auf die detailliertere Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Auch für das Merkmal Geschlecht lieferte ein solcher Interaktionstest für keinen der beiden Endpunkte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte (jeweils  $p > 0,2$ ), sodass auch auf diese Ergebnisse nicht weiter eingegangen wird.

Für den Schweregrad wurde je eine Subgruppe von Patienten mit einem MMSE-Wert von unter 10 beziehungsweise ab 10 definiert. Für das Merkmal AD-Schweregrad lieferte der aus Cochranes Q-Statistik berechnete Interaktionstest auf Basis der aggregierten Daten im Bereich alltagspraktische Fähigkeiten einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte ( $p < 0,2$ ). Es bestand der Verdacht, dass der Effekt einer Memantin-Therapie eventuell auf Patienten mit moderater AD beschränkt ist. Deshalb wurden im Rahmen der Bearbeitung der Stellungnahmen zum Vorbericht bei den Herstellern entsprechende Subgruppenanalysen mit Interaktionstest der 3 eingeschlossenen Studien mit schwer erkrankten Patienten (MRZ-9605, MEM-MD-01 und MEM-MD-02) angefordert. Für eine gemeinsame Aussage aus allen 3 Studien wurde ein Interaktionstest (Meta-Regression) durchgeführt. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

### **Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens**

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Merkmal AD-Schweregrad im Bereich alltagspraktische Fähigkeiten sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten: ADCS-ADL-sev, Subgruppen nach AD-Schweregrad

Studie	Gruppe	MMSE-Wert der Subgruppe	N <sup>a</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SE)	Gruppenunterschied zu Placebo		Interaktions-test
					Differenz (SE)	Effekt-richtung	
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
MEM-MD-01	Memantin	< 10	75	-2,15 (0,75)	1,25 (1,04)	↗	0,440 <sup>b</sup>
	Placebo		64	-3,40 (0,81)			
	Memantin	≥ 10	96	-0,61 (0,66)	0,21 (0,87)	↗	
	Placebo		101	-0,82 (0,64)			
MRZ-9605	Memantin	< 10	79	-5,36 (0,82)	0,90 (1,06)	↗	0,139 <sup>b</sup>
	Placebo		73	-6,26 (0,82)			
	Memantin	≥ 10	45	-0,77 (1,06)	3,52 (1,36)	↗	
	Placebo		50	-4,29 (0,95)			
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	< 10	89	-2,93 (0,66)	1,87 (0,98)	↗	0,655 <sup>b</sup>
	Placebo + Donepezil		72	-4,80 (0,74)			
	Memantin + Donepezil	≥ 10	109	-1,12 (0,60)	1,31 (0,81)	↗	
	Placebo + Donepezil		125	-2,42 (0,56)			
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten.</p> <p>b: Aus ANCOVA (diskrepante Herstellerangaben, siehe Abschnitt 5.2.3).</p> <p>CHE-H: Cholinesterasehemmer, SE: Standardfehler.</p>							

Der Interaktionstest ergab bei 1 der 3 Einzelstudien (MRZ-9605) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad ( $p < 0,2$ ).

Die Daten der 3 Studien wurden gemeinsam mittels Interaktionstest (Meta-Regression) untersucht. Es ergab sich daraus kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad ( $p = 0,886$ ).

Da keine Interaktion bestand, wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Schweregrad durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt im Bereich alltagspraktische Fähigkeiten gilt damit für beide Schweregrade.

### Kognitive Leistungsfähigkeit

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Merkmal AD-Schweregrad im Bereich kognitive Leistungsfähigkeit sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: SIB, Subgruppen nach AD-Schweregrad

Studie	Gruppe	MMSE-Wert der Subgruppe	N <sup>a</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SE)	Gruppenunterschied zu Placebo		Interaktions-test
					Differenz (SE)	Effekt-richtung	
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
MEM-MD-01	Memantin	< 10	75	-5,23 (1,27)	0,38 (1,70)	↗	0,528 <sup>b</sup>
	Placebo		64	-5,61 (1,45)			
	Memantin	≥ 10	96	1,19 (1,09)	1,77 (1,42)	↗	
	Placebo		101	-0,58 (1,05)			
MRZ-9605	Memantin	< 10	79	-5,92 (1,70)	5,97 (2,05)	↗	0,688 <sup>b</sup>
	Placebo		73	-11,89 (1,65)			
	Memantin	≥ 10	45	1,59 (2,26)	7,34 (2,63)	↗	
	Placebo		50	-5,75 (2,00)			
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	< 10	89	-0,29 (0,96)	6,23 (1,30)	↗	0,012 <sup>b</sup>
	Placebo + Donepezil		72	-6,52 (1,03)			
	Memantin + Donepezil	≥ 10	109	1,92 (0,83)	1,96 (1,07)	↗	
	Placebo + Donepezil		124	-0,04 (0,78)			
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten.</p> <p>b: Aus ANCOVA (diskrepante Herstellerangaben, siehe Abschnitt 5.2.3).</p> <p>CHE-H: Cholinesterasehemmer, SE: Standardfehler.</p>							

Der Interaktionstest war bei 1 der 3 Einzelstudien (MEM-MD-02) statistisch signifikant ( $p = ,012$ ).

Die Daten der 3 Studien wurden gemeinsam mittels Interaktionstest (Meta-Regression) untersucht. Es ergab sich daraus kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad ( $p = 0,678$ ).

Da keine Interaktion bestand, wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Schweregrad durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt im Bereich kognitive Leistungsfähigkeit gilt damit für beide Schweregrade.

#### **Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (zum Beispiel Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit)**

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Merkmal AD-Schweregrad im Bereich begleitende psychopathologische Symptome sind nicht dargestellt, da sich weder aus den jeweiligen Interaktionstests der 3 Einzelstudien noch aus der entsprechenden Meta-Regression ( $p = 0,526$ ) ein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen dem Schweregrad und dem Behandlungseffekt ergab.

Da keine Interaktion bestand, wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Schweregrad durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt im Bereich begleitende psychopathologische Symptome gilt damit für beide Schweregrade.

#### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Zusätzlich zu den angeforderten Subgruppenanalysen zum Merkmal AD-Schweregrad bei den Wirksamkeitsendpunkten wurden auch entsprechende Analysen zu Schadenaspekten (ohne Interaktionstest) von den Herstellern zur Verfügung gestellt (Tabelle 24).

Tabelle 24: Ergebnisse Schadenaspekte, Subgruppen nach AD-Schweregrad

Studie	Gruppe	MMSE-Wert der Subgruppe	N <sup>a</sup>	Todesfälle N (%)	Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE N (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Patienten mit mindestens einem UE N (%)
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
MEM-MD-01	Memantin	< 10	78	3 (4)	9 (12)	9 (12)	55 (71)
	Placebo		67	2 (3)	10 (15)	10 (15)	54 (81)
	Memantin	≥ 10	100	2 (2)	17 (17)	13 (13)	76 (76)
	Placebo		105	1 (1)	19 (18)	13 (12)	71 (68)
MRZ-9605	Memantin	< 10	81	1 (1)	12 (15)	9 (11)	71 (88)
	Placebo		74	4 (5)	15 (20)	16 (22)	66 (89)
	Memantin	≥ 10	45	1 (2)	4 (9)	4 (9)	35 (78)
	Placebo		52	1 (2)	8 (15)	6 (12)	43 (83)
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	< 10	91	1 (1)	10 (11)	9 (10)	74 (81)
	Placebo + Donepezil		74	0 (0)	6 (8)	7 (10)	55 (74)
	Memantin + Donepezil	≥ 10	111	0 (0)	15 (14)	6 (5)	84 (76)
	Placebo + Donepezil		127	2 (2)	14 (11)	18 (14)	89 (70)
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten.</p> <p>CHE-H: Cholinesterasehemmer, UE: unerwünschtes Ereignis.</p>							

Die Daten der 3 Studien wurden gemeinsam mittels Interaktionstest (Meta-Regression) untersucht. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse für den Vergleich von Memantin und Placebo bei Todesfällen ( $p = 0,845$ ), Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis ( $p = 0,710$ ), Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ( $p = 0,989$ ) und Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis ( $p = 0,399$ ).

Damit ergibt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis darauf, dass sich das Schadenpotential von Memantin zwischen moderat und schwer erkrankten AD-Patienten unterscheidet.

### **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen**

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Merkmal AD-Schweregrad bei der NPI-D-Skala sind nicht dargestellt, da sich weder aus den jeweiligen Interaktionstests der 3 Einzelstudien noch aus der entsprechenden Meta-Regression ( $p = 0,308$ ) ein Hinweis auf eine relevante Interaktion zwischen dem Schweregrad und dem Behandlungseffekt ergab.

Da keine Interaktion bestand, wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Schweregrad durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt im Bereich Lebensqualität der betreuenden Angehörigen gilt damit für beide Schweregrade.

### **Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck**

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Merkmal AD-Schweregrad im Bereich klinisches Globalurteil sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Klinisches Globalurteil: CIBIC-plus, Subgruppen nach AD-Schweregrad

Studie	Gruppe	MMSE-Wert der Subgruppe	N <sup>a</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SE)	Gruppenunterschied zu Placebo		Interaktions-test
					Differenz (SE)	Effekt-richtung	
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
MEM-MD-01	Memantin	< 10	75	4,43 (0,12)	-0,47 (0,17)	↗	0,087 <sup>b</sup>
	Placebo		63	4,90 (0,13)			
	Memantin	≥ 10	96	4,11 (0,11)	-0,09 (0,14)	↗	
	Placebo		100	4,20 (0,11)			
MRZ-9605	Memantin	< 10	75	4,78 (0,14)	-0,16 (0,18)	↗	0,253 <sup>b</sup>
	Placebo		70	4,93 (0,14)			
	Memantin	≥ 10	43	4,22 (0,18)	-0,51 (0,24)	↗	
	Placebo		48	4,73 (0,16)			
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	< 10	89	4,67 (0,11)	-0,22 (0,16)	↗	0,617 <sup>b</sup>
	Placebo + Donepezil		72	4,90 (0,12)			
	Memantin + Donepezil	≥ 10	109	4,19 (0,10)	-0,33 (0,13)	↗	
	Placebo + Donepezil		124	4,52 (0,09)			
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten.</p> <p>b: Aus ANCOVA.</p> <p>CHE-H: Cholinesterasehemmer, SE: Standardfehler.</p>							

Der Interaktionstest ergab bei 1 der 3 Einzelstudien (MEM-MD-01) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad ( $p < 0,2$ ).

Die Daten der 3 Studien wurden gemeinsam mittels Interaktionstest (Meta-Regression) untersucht. Es ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen dem AD-Schweregrad und dem Behandlungseffekt ( $p = 0,883$ ). Da keine Interaktion bestand, wurden auch keine Meta-Analysen getrennt nach Schweregrad durchgeführt. Der in der Gesamtpopulation beobachtete Effekt im Bereich klinisches Globalurteil gilt damit für beide Schweregrade.

### 5.3.12 IPD-Meta-Analysen

#### NPI-Meta-Analyse nach Gauthier 2008 [48]

Durch die bibliografische Nachrecherche wurde eine Publikation von Gauthier 2008 [48] identifiziert, die auch von mehreren Stellungnehmenden im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht eingereicht wurde. Die Autoren berichten in ihrer Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD) einen statistisch signifikanten Effekt von Memantin bei der NPI-Skala ( $p = 0,008$ ). Sie schließen dabei alle Patienten der Studien 99679, MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und MRZ-9605 mit einem MMSE-Baselinewert von  $< 20$  ein.

Im Vergleich zu der vom IQWiG durchgeführten Analyse (Abbildung 5) bestehen bei Gauthier 2008 insbesondere folgende methodische Unterschiede:

- Bei der Analyse fehlt die Studie 10116.
- Die Autoren greifen auf die individuellen Patientendaten zurück. Dabei werten sie insgesamt 55 Patienten mehr aus als die Zahl, die sich aus den Zusendungen der Herstellerfirma Merz errechnen lässt.
- Zudem wurden bei der Studie MEM-MD-02 auch die nicht zulassungskonform behandelten Patienten mit einem MMSE-Basiswert von  $< 10$  in die Analyse eingeschlossen. Dies ist von Bedeutung, da die Gesamtstudie durch die höhere Patientenzahl ein größeres Gewicht in der Meta-Analyse bekommt und zugleich einen größeren Effektschätzer zeigt als die Subgruppenanalyse der Patienten mit einem MMSE-Wert von  $\geq 10$  und der Effekt im Gegensatz zur Subgruppenanalyse statistisch signifikant ist.

Eine entsprechende Meta-Analyse der dem IQWiG vorliegenden Daten – inklusive der MEM-MD-02-Gesamtpopulation, exklusive der Studie 10116 – stellt Abbildung 15 in Anhang F dar. Diese Meta-Analyse zeigt eine statistisch signifikante Heterogenität ( $p = 0,042$ ), sodass die Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers nicht sinnvoll ist. Daher ist es zweifelhaft, ob die gemeinsame Analyse dieses Patientenpools inklusive der Patienten der Studie MEM-MD-02 mit einem MMSE-Basiswert von  $< 10$ , wie bei Gauthier 2008, gerechtfertigt ist.

Rechnet man darüber hinaus das bei Gauthier 2008 publizierte Ergebnis, das nur einer Grafik zu entnehmen ist, in die standardisierte Effektgröße zugunsten von Memantin um, so ergibt sich ein Cohen's d von etwa 0,10 (95 %-KI [0,01; 0,19]; Approximation der SD aus Angaben zum SE und zur Fallzahl). Zur Frage der Bewertung der Relevanz dieser Effektstärke fanden sich anhand der Literatur keine Angaben für die NPI-Skala, wie z. B. eine MID für den Gruppenunterschied. Zieht man daher für die Interpretation des Effekts ein statistisches Maß

heran, so liegt das gesamte Konfidenzintervall unterhalb der Grenze eines kleinen Effekts (Cohen's  $d < 0,2$ ). Damit kann die Relevanz des von Gauthier 2008 gefundenen Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Unter Berücksichtigung der für den vorliegenden Bericht erstellten Meta-Analysen auf Basis der aggregierten Daten (siehe Abschnitt 5.3.4) und der oben beschriebenen Differenzen der publizierten Meta-Analyse von Gauthier 2008 ergibt sich auch aus dieser IPD-Analyse kein Beleg für einen Nutzen von Memantin im Bereich begleitende psychopathologische Symptome.

### 5.3.13 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mittels einer Literaturrecherche in den relevanten bibliografischen Datenbanken, der Sichtung von Sekundärpublikationen, der Suche in Studienregistern und öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen sowie Kontaktaufnahme zu Herstellern und Autoren wurden 12 relevante Studien identifiziert.

Von den 7 eingeschlossenen Studien verglichen 5 eine Memantin-Monotherapie mit Placebo (10116, 99679, MEM-MD-01, MEM-MD-10, MRZ-9605); die Studien MEM-MD-02 und MEM-MD-12 untersuchten Memantin gegen Placebo als Add-on zu einem Cholinesterasehemmer. Keine der eingeschlossenen Studien untersuchte Memantin im Vergleich zu einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Behandlung. Bei 4 dieser Studien erfolgte der Einsatz von Memantin teilweise nicht zulassungskonform aufgrund der Anwendung von Memantin beziehungsweise der Cholinesterasehemmer-Begleitmedikation bei einem nicht zugelassenen AD-Schweregrad. Für die Bewertung innerhalb der Zulassung wurden von den Herstellern entsprechende Subgruppenanalysen zur Verfügung gestellt. Keine der eingeschlossenen Studien hatte eine Beobachtungsdauer von mehr als 28 Wochen.

5 Studien konnten nicht in die Bewertung einfließen, da keine für die Bewertung ausreichenden Daten vorlagen. Bei 2 dieser Studien erfolgte keine Antwort auf eine Autorenanfrage nach Subgruppenanalysen zulassungskonform behandelter Teilnehmer (Hu 2006) beziehungsweise einer Publikation der Gesamtergebnisse (MEDUSA). Bei der dritten Studie (Alzheimer-COMBI) lag zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch keine Auswertung vor. Für 2 herstellergesponserte Studien wurde trotz Anfrage der Studienbericht vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt (MEM-MD-22 und IE-2101). Insbesondere die beiden herstellergesponserten Studien sind aufgrund ihrer Größe potenziell geeignet, das Ergebnis der Bewertung zu verändern, allerdings vermutlich höchstens dahin gehend, dass die Signifikanz in den Bereichen alltagspraktische Fähigkeiten und kognitive Leistungsfähigkeit nicht mehr gegeben wäre.

Die Studien 99679, MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und MRZ-9605 wiesen leichte Mängel auf. Die Studie 10116 wies grobe Mängel auf, da festgestellt wurde, dass bei der Erhebung der Daten in einem Studienzentrum offensichtlich ein systematischer Fehler vorlag. Die Ergebnisse einer wünschenswerten Post-hoc-ITT-LOCF-Analyse unter Ausschluss der Daten des besagten Zentrums wurden jedoch nicht im Studienbericht dargestellt.

Tabelle 26 fasst die Ergebnisse der Nutzenbewertung zu den einzelnen Zielgrößen zusammen.

Tabelle 26: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen

<b>Therapieziel</b>	<b>Memantin vs. Placebo (als Mono- oder CHE-H-Add-on-Therapie)</b>	<b>Memantin vs. andere medikamentöse oder nichtmedikamentöse Therapieoptionen</b>
<b>Patientenrelevante Zielgrößen</b>		
Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	↔	Keine Daten
Kognitive Leistungsfähigkeit	↔	Keine Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine Daten	Keine Daten
Begleitende psychopathologische Symptome	↔	Keine Daten
Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)	Daten erhoben, nicht vorliegend bzw. größtenteils nicht auswertbar	Keine Daten
Mortalität	(↔)	Keine Daten
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	↔	Keine Daten
<b>Angehörigenrelevante Zielgrößen</b>		
Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	↔	Keine Daten
Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)	Daten erhoben, größtenteils nicht auswertbar	Keine Daten
<b>Ergänzende Information</b>		
Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck	↔	Keine Daten
↑↑, ↓↓ = Beleg für einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt. ↑, ↓ = Hinweis auf einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt. ↔ = Kein Beleg für einen Unterschied. () = Wenige Daten vorhanden.		

Bei den Meta-Analysen zu den einzelnen Endpunkten wurden die Ergebnisse der Mono- und Add-on-Therapiestudien, die Memantin als Add-on zu einem Cholinesterasehemmer

untersuchten, innerhalb der Gesamt-Meta-Analyse getrennt dargestellt. In keinem Fall war dabei eine getrennte Aussage für die Mono- und die Add-on-Therapie erforderlich.

Für die Zielgrößen **Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens** und **kognitive Leistungsfähigkeit** wurden jeweils in der Meta-Analyse statistisch signifikante Effekte zugunsten von Memantin gefunden. Die standardisierten Effektgrößen zugunsten von Memantin betragen 0,14 (95 %-KI [0,05; 0,23]) beziehungsweise 0,20 (95 %-KI [0,07; 0,33]). Da für die verwendeten Skalen keine Angaben zur Einschätzung der Relevanz dieser Effekte bzw. der beobachteten Effektstärken identifiziert werden konnten, wurde eine standardisierte Effektgröße von 0,2 als Grenzwert zur Bewertung herangezogen. In beiden Fällen lag die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb dieser Grenze. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte daher nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Damit liegt in den Bereichen alltagspraktische Fähigkeiten und Kognition kein Beleg für einen Nutzen von Memantin vor. Die Sicherheit der Aussage wird zusätzlich dadurch verringert, dass mehrere Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen werden konnten, insbesondere 2 größere, herstellergesponserte Studien (IE2101 und MEM-MD-22) mit zusammen 580 Patienten, zu denen keine ausreichenden Daten zur Verfügung gestellt wurden.

Zum Therapieziel **gesundheitsbezogene Lebensqualität** lagen keine Daten vor, deshalb liegt kein Beleg für einen Nutzen von Memantin in diesem Bereich vor.

Im Bereich **begleitende psychopathologische Symptome** zeigte sich in der Meta-Analyse aufgrund der vorliegenden Daten kein statistisch signifikanter Effekt. Dies steht im Gegensatz zu einer publizierten Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten (IPD). Die Aussagekraft dieser Analyse ist jedoch aus folgenden Gründen eingeschränkt: Es wurden auch nicht zulassungskonform behandelte Patienten der Studie MEM-MD-02 eingeschlossen, das ausgewertete Patientenkollektiv ist größer, als sich aus den vorliegenden Daten errechnen ließe, und die Studie 10116 wurde nicht in die Analyse eingeschlossen. Eine entsprechende Analyse auf Basis der vorliegenden aggregierten Daten zeigt eine große Heterogenität, sodass die Angabe eines Effektschätzers nicht sinnvoll ist. Davon unabhängig war der in der IPD-Meta-Analyse beschriebene Effekt fraglich relevant (standardisierte Effektgröße: 0,10 (95 %-KI [0,01; 0,19])). Darüber hinaus blieben auch die Studien IE2101 und MEM-MD-22 unberücksichtigt, obwohl die Publikation unter Beteiligung einer der Hersteller erstellt wurde. Insgesamt ließ sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für einen Nutzen von Memantin im Bereich begleitende Psychopathologie ableiten.

Zum Therapieziel **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege** (Institutionalisierung) standen keine verwertbaren Daten zur Verfügung. In den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und MRZ-9605 wurden entsprechende Daten erhoben, aber weder publiziert noch durch Herstellerunterlagen zur Verfügung gestellt. Auf dieser Grundlage ließ sich kein Beleg für einen Nutzen von Memantin in diesem Bereich erkennen.

Es ließ sich kein Beleg für eine gegenüber Placebo veränderte **Mortalität** unter einer Memantin-Therapie erkennen. Allerdings lagen nur wenige Daten und insbesondere keine auf diesen Endpunkt ausgerichteten Studien vor.

Die vorliegenden Daten zu Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen ergaben keinen Beleg für ein im Vergleich zu Placebo erhöhtes Risiko **unerwünschter Arzneimittelwirkungen** einer Memantin-Therapie.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde die **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen** als Zielgröße definiert. Die vorliegenden Ergebnisse des Instruments NPI-D, das einen Teilaspekt abbildet, ließen keinen Effekt von Memantin in diesem Bereich erkennen.

Für die zweite angehörigerelevante Zielgröße **Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)** zeigte sich in der Studie MRZ-9605 zwar ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Memantin, bei den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 wurden aber die ebenfalls erhobenen Daten weder publiziert noch durch Herstellerunterlagen zur Verfügung gestellt. Auf Grundlage der vorliegenden Daten ließ sich deshalb kein Effekt von Memantin in diesem Bereich erkennen.

Für die ergänzende Zielgröße **klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck** zeigte die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt. Die standardisierte Effektgröße zugunsten von Memantin betrug 0,18 (95 %-KI [0,05; 0,30]). Für diese Skala konnten keine Angaben zur Einschätzung der Relevanz dieses Effektes bzw. der beobachteten Effektstärken auf Gruppenebene identifiziert werden. Für die per Definition vorliegende Relevanzgrenze auf individueller Ebene lagen keine Responderanalysen vor. Deshalb wurde eine standardisierte Effektgröße von 0,2 als Grenzwert zur Bewertung herangezogen. Da die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb dieser Grenze lag, konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Daher ließ sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für einen relevanten Effekt von Memantin in diesem Bereich ableiten. Die Sicherheit der Aussage wird zusätzlich dadurch verringert, dass mehrere Studien nicht in die Bewertung eingeschlossen werden konnten, insbesondere 2 größere, herstellergesponserte Studien (IE2101 und MEM-MD-22) mit zusammen 580 Patienten, zu denen keine ausreichenden Daten zur Verfügung gestellt wurden.

Bei der Studie 10116 war es aufgrund verschiedener Faktoren, in denen sie sich von den anderen Studien unterscheidet, unklar, ob ihr Einschluss in die Meta-Analyse gerechtfertigt ist. Deshalb wurden jeweils Sensitivitätsanalysen ohne diese Studie durchgeführt, um die Robustheit des Ergebnisses zu prüfen. Dieses Vorgehen entsprach den vorgesehenen Sensitivitätsanalysen bezüglich der von der EMEA empfohlenen Mindeststudiendauer von 6 Monaten [1] und bezüglich der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität. Es wurde bei keiner solchen Sensitivitätsanalyse ein differierendes Ergebnis festgestellt.

Um zu prüfen, ob zwischen dem Anteil von Patienten, die nicht vollständig nachbeobachtet wurden, und den Ergebnissen ein Zusammenhang besteht, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, indem die Effektschätzer der Studien mit Abbruchraten von unter 20 % denen mit Abbruchraten über 20 % gegenübergestellt wurden. Diese Analysen führten in keinem Fall zu einer Änderung der Bewertung.

Weder aus den vorab geplanten **Subgruppenanalysen** noch aus den von den Herstellern auf Anforderung zur Verfügung gestellten Auswertungen zum Einfluss des Krankheitsschweregrades ergaben sich Hinweise auf subgruppenspezifische Effekte einer Memantin-Therapie.

## 6 Diskussion

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Dabei werden die entsprechenden Kommentare aus den Stellungnahmen zum Vorbericht aufgegriffen. Abschließend werden in Abschnitt 6.10 die wesentlichen Themenkomplexe, die in der Anhörung zum Vorbericht adressiert wurden, aufgeführt. In diesem Abschnitt werden zudem Argumente zu Themenkomplexen gewürdigt, die nicht in der Diskussion selber adressiert wurden.

### 6.1 Ergebnisse

Dieser Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über die Ergebnisse der vorliegenden Bewertung. Zugleich wird jeweils in Klammern der Abschnitt angegeben, in dem der jeweilige Aspekt diskutiert wird.

Die Ergebnisse dieses Abschlussberichts unterscheiden sich deutlich vom Vorbericht. Das lag in erster Linie daran, dass umfangreiche Daten nachgereicht wurden (Abschnitte 6.2 und 6.3). Dies hatte insbesondere folgende Konsequenzen:

- Auch aufgrund valider Argumente aus dem Stellungnahmeverfahren erhielt nur noch 1 statt 4 der eingeschlossenen Studien bei der Bewertung der Studien- und Publikationsqualität das Urteil „grobe Mängel“ (Abschnitt 6.7).
- Die Heterogenität der Ergebnisse im Bereich Kognition wurde um ein Maß gesenkt, das eine metaanalytische Auswertung der Daten erlaubte (Abschnitt 6.6).
- In den Bereichen alltagspraktische Fähigkeiten und kognitive Leistungsfähigkeit zeigte sich ein Effekt der Memantin-Therapie. Da jedoch Teile des Konfidenzintervalls der jeweiligen Effektschätzer unterhalb einer Relevanzgrenze (Cohen's  $d < 0,2$ ) lagen, ergab sich kein Beleg für einen Nutzen von Memantin (Abschnitt 6.8).
- Im Bereich begleitende psychopathologische Symptome ergab sich auch auf Basis der größeren Datengrundlage kein Beleg für einen Nutzen. Es wurde zwar im Stellungnahmeverfahren auf eine IPD-Meta-Analyse verwiesen, die einen Effekt demonstriert, die Validität der eigenen Analyse auf Basis aggregierter Daten wurde jedoch als höher bewertet. Darüber hinaus zeigt diese Analyse keinen relevanten Effekt. Beide Sachverhalte werden in Abschnitt 5.3.12 ausführlich dargestellt.
- Für das Fehlen der Daten des Instruments RUD, das die Zielgrößen Notwendigkeit einer vollstationären Pflege und Betreuungsaufwand miterfasst, wurde zwar vonseiten der Hersteller eine Erklärung abgegeben (Abschnitt 6.2). Es ließ sich aber weiterhin kein Effekt in diesen Bereichen erkennen.

- Die Daten zu unerwünschten Ereignissen einer Memantin-Therapie ergaben keinen Hinweis auf ein im Vergleich zu Placebo erhöhtes Schadenpotenzial. Im Vorbericht war eine abschließende Beurteilung des Schadenpotenzials einer Memantin-Add-on-Therapie zu Cholinesterasehemmern aufgrund fehlender Subgruppendaten nicht möglich gewesen (Abschnitt 6.2).
- Für die Zielgröße klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck zeigte sich ein Effekt der Memantin-Therapie. Da jedoch Teile des Konfidenzintervalls der jeweiligen Effektschätzer unterhalb einer Relevanzgrenze (Cohen's  $d < 0,2$ ) lagen, ergab sich kein Beleg für einen relevanten Effekt von Memantin in diesem Bereich.
- Im Gegensatz zum Vorbericht waren die Ergebnisse in den Sensitivitätsanalysen ohne die Studie 10116, die eine Sonderstellung einnimmt, robust (Abschnitt 6.4).
- Der Verdacht, dass der Effekt von Memantin mit dem Erkrankungsschweregrad zusammenhängt, wurde nicht bestätigt (Abschnitt 6.5).

## 6.2 Fehlende Daten zu eingeschlossenen Studien

Im Vorbericht wurde dargelegt, dass zu einigen Endpunkten der eingeschlossenen Studien keine oder nur unvollständige Daten zur Verfügung standen. Ein Großteil der fehlenden Daten wurde im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht von den Herstellern von Memantin nachgereicht.

Im Rahmen der Anhörung wurden von den Herstellern die Daten der NPI-D, die einen Teilaspekt der Lebensqualität der betreuenden Angehörigen abbildet, zu allen eingeschlossenen Studien, die diese erhoben hatten, nachgereicht. Sie konnten daher in die Nutzenbewertung einfließen.

Die Daten der RUD, die die Institutionalisierung und den Betreuungsaufwand erfasst, standen auch weiterhin für 4 der 5 eingeschlossenen Studien, die diese erhoben hatten, nicht zur Verfügung. Laut Vorbericht-Stellungnahme der Firma Merz waren die RUD-Daten der Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 nicht auswertbar, da lediglich für 35 bis 50 % der Patienten das benötigte Messdatenpaar von Anfang und Ende der Studie vorlag.

Für den Vorbericht waren keine Sicherheitsdaten der zulassungskonform behandelten Subgruppe der Studie MEM-MD-02 zur Verfügung gestellt worden (siehe Abschnitt 5.1.2). Deshalb wurden im Vorbericht die Daten der Gesamtpopulation dargestellt und bei allen anderen Endpunkten zusätzlich die vorliegenden Daten dieser Subgruppe. Eine abschließende Beurteilung des Schadenpotenzials einer Add-on-Therapie war aber auf Basis dieser Daten nicht möglich. Diese auf die Subgruppe beschränkte Bewertung wurde von mehreren Stellungnehmenden kritisiert. So sei der Zulassungsstatus der Grundmedikation irrelevant,

und Placebostudien seien zu diesem Zeitpunkt kaum noch durchführbar gewesen. Im Rahmen der Anhörung wurden von den Herstellern die fehlenden Sicherheits-Subgruppendaten nachgereicht: Im Abschlussbericht stützt sich die Bewertung der Studie MEM-MD-02 nun auf die – bis auf die RUD-Ergebnisse – vollständigen Daten der Subgruppe. Damit war die Nutzenbewertung von Memantin im Rahmen der deutschen Zulassung (auch mit Blick auf den Wirkstoff Donepezil) möglich.

### **6.3 Fehlende Daten nicht eingeschlossener Studien**

Die Ergebnisse des Vorberichts wurden unter Vorbehalt gestellt, da insgesamt 7 Studien wegen nicht oder nur unvollständig vorliegender Informationen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten.

#### **Subgruppenanalysen herstellergesponserter Studien**

Die Studien 99679, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 wurden im Vorbericht nicht eingeschlossen, da die subgruppenspezifischen Daten zu unerwünschten Ereignissen nicht vollständig zur Verfügung gestellt wurden. Zudem lagen für die anderen Endpunkte nur OC-Daten vor (siehe dazu Abschnitt 5.1.2.25.1.2.1).

Mehrere Stellungnehmende forderten, die OC-Daten der Studien in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. In der zur Verfügung gestellten Publikation seien aus Platzgründen nur die OC-Daten dargestellt worden, zudem müsse die OC-Analyse berücksichtigt werden, denn sie sei konservativer, aufgrund geringerer Streuung statistisch klarer und werde auch von der EMEA gefordert.

Die EMEA fordert in der Tat eine OC-Analyse, aber lediglich als zusätzliche Sensitivitätsanalyse zu den LOCF-Daten. Die Behauptung, dass eine OC-Analyse konservativer ist, stimmt in diesem Fall nicht: Wie mehrere Stellungnehmende richtig bemerken, führt eine ITT-LOCF-Auswertung bei einer progredienten Erkrankung im Vergleich zur OC-Analyse zu einer Veränderung des Effekts zugunsten von Placebo, wenn – wie hier zum Teil der Fall – in diesem Studienarm die Abbruchrate höher ist. Deshalb ist die ITT-LOCF-Auswertung der konservativere Ansatz; beispielsweise zeigte sich bei den alltagspraktischen Fähigkeiten in der Studie MRZ-9605 eine große Differenz der standardisierten Effektgröße zwischen ITT-LOCF- und OC-Daten (0,31 vs. 0,50). Zudem ist die ITT-Auswertung zu bevorzugen, da sie im Gegensatz zur OC-Auswertung nicht die Gefahr einer Strukturungleichheit der Gruppen birgt.

Mit verschiedenen Argumenten forderten andere Stellungnehmende, die 3 Studien in ihrer Gesamtheit in die Nutzenbewertung einzubeziehen, zumindest im Bereich der Sicherheitsdaten, bei denen entsprechende Subgruppenanalysen nicht vorlagen. Neben allgemeinen Einwänden, die Bewertung von Subgruppen sei nicht nachvollziehbar, wurde angemerkt, die Auswertung post hoc festgelegter Subpopulationen sei biasbehaftet. Darüber

hinaus sei die Verwendung von MMSE-Werten zur Kategorisierung in verschiedene (zulassungsrelevante) Krankheitsschweregrade problematisch und praxisfern. Die Defizite der MMSE-Skala wurden auch noch einmal in der Erörterung unterstrichen. Zudem würde eine Einschränkung der Datenmenge die Reliabilität der Wirksamkeitsaussage verringern.

Die in dieser Nutzenbewertung verwendete Methode zum Ausschluss nicht zulassungskonform behandelter Patienten über einen MMSE-Schwellenwert wurde gewählt, da sie das von der EMEA im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses angewandte Verfahren darstellt. Die Ergebnisse in den mittels MMSE definierten Subgruppen entsprechen damit genau denen, die für die Fragestellung des vorliegenden Berichts relevant sind. Die vorliegenden Daten der eingeschlossenen Studien lassen keine praxisnähere Kategorisierung der Teilnehmer zu. Zudem empfiehlt auch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie in ihrer Leitlinie zur Diagnostik degenerativer Demenzen [115] zur Stadieneinteilung Kurztests wie den Mini-Mental-Status-Test. Auch in der Erörterung wurden keine alternativen Operationalisierungen zur Identifikation zulassungskonform behandelter Patienten genannt.

Es erscheint daher insgesamt zweifelhaft, dass eine Bewertung auf Basis der größeren Gesamtgruppe, die aber nicht der zu beantwortenden Frage entspricht, zu einer „reliableren“ Aussage führt.

Zu den diskutierten Studien 99679, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 wurden im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht von den Herstellern die für die Bewertung notwendigen Subgruppenanalysen eingereicht, sodass die 3 Studien auf Basis dieser Daten in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten.

Begleitend wurden umfangreiche Meta-Analysen und Sensitivitätsanalysen eingereicht, die jedoch keinen Eingang in die Bewertung fanden, da sie größtenteils auf Daten beruhten, die nicht gemäß der Studienplanung ausgewertet, das heißt unadjustiert, waren und zum Teil zusätzlich Daten aus nicht eingeschlossenen Studien enthielten.

### **Studien, die weiterhin nicht eingeschlossen werden konnten**

5 Studien (IE2101, MEM-MD-22, Alzheimer-COMBI-Studie, MEDUSA, Hu 2006) konnten nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Für diese Studien lagen keine für die Bewertung ausreichenden Dokumente vor (siehe Tabelle 7). Tabelle 29 in Anhang H listet Charakteristika dieser Studien.

Bei 3 dieser Studien ist davon auszugehen, dass sie keinen wesentlichen Einfluss auf die Bewertung haben. Die Alzheimer-COMBI-Studie [81] mit insgesamt 53 zulassungskonform behandelten Teilnehmern und die MEDUSA-Studie [62] mit 15 Patienten pro Behandlungsgruppe haben allein aufgrund ihrer Größenordnung nur geringe Bedeutung für diese Bewertung. Die Studie Hu 2006 [82] mit 100 Teilnehmern untersucht zwar als einzige (abgesehen von der fünfarmigen MEDUSA-Studie) den Direktvergleich von Memantin und

Cholinesterasehemmern, ist aber deshalb nur von beschränktem Nutzen, weil durch das offene Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial zu erwarten ist.

Bei den verbleibenden 2 eingeschlossenen Studien handelt es sich um 2 große, herstellergesponserte Studien mit zusammen 580 Teilnehmern (gegenüber 1913 eingeschlossenen Patienten). Es standen keine für die Bewertung ausreichenden Dokumente zur Verfügung, obwohl diese in Schreiben der Firma Merz angekündigt wurden. So hieß es am 15.03.2007, eine Erstveröffentlichung zur Studie IE-2101 (last patient visit April 2004) sei für Herbst 2007 vorgesehen. Es wurde aber keine entsprechende Publikation in der bibliografischen Recherche identifiziert, und eine solche wurde auch nicht im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht eingereicht. Der Studienbericht der Studien IE-2101 wurde nicht übermittelt mit der Begründung, dass der Lizenznehmer Daiichi Asubio Wert darauf lege, dass der Bericht zu der Studie IE-2101 vertraulich bleibe. Bei der Studie MEM-MD-22 (last patient visit März 2006) wurde der angekündigte Termin für die Finalisierung des Studienberichts mehrfach verschoben (15.02.2008: „im Laufe des Jahres“, 07.01.2009: „nicht vor dem 2. Quartal 2009“) und der Bericht selbst bis zur Fertigstellung des Berichts nicht übermittelt.

Die von den Herstellerfirmen in den Stellungnahmen zum Vorbericht eingereichten Sensitivitätsanalysen wurden zum Teil unter Einschluss der Daten der Studien IE-2101 und MEM-MD-22 vorgenommen. Sie zeigen zwar keine relevanten Unterschiede zu den in diesem Bericht berechneten Effektgrößen, trotzdem bleibt festzuhalten, dass die in den Stellungnahmen und den vorliegenden Abstractdokumenten vorliegenden Daten in keiner Weise verifiziert werden können. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass eine Einbeziehung der Daten dieser beiden Studien das Ergebnis dieser Bewertung beeinflussen würde, allerdings vermutlich höchstens dahin gehend, dass die Signifikanz in den Bereichen alltagspraktische Fähigkeiten und kognitive Leistungsfähigkeit nicht mehr gegeben wäre.

#### **6.4 Umgang mit der Studie 10116**

Die Studie 10116 unterscheidet sich in mehreren Aspekten von den anderen eingeschlossenen Studien: Studiendurchführung in chinesischem Versorgungskontext, kürzere Studiendauer, verkürzte Dosistitrationphase, kein Ausschluss von Patienten mit psychopathologischen Erkrankungen und zusätzlich Einschluss von institutionalisierten sowie von nicht gehfähigen Patienten.

Zudem wurde bei der Analyse der Daten nach Entblindung in der Studie 10116 festgestellt, dass bei der Erhebung der Daten in einem Studienzentrum offensichtlich ein systematischer Fehler vorlag, da sich die Messwerte für die Zielgrößen alltagspraktische Fähigkeiten und Kognition statistisch signifikant von denen aller anderen Zentren unterschieden. Anstatt die Ergebnisse einer Post-hoc-ITT-LOCF-Analyse unter Ausschluss der Daten des besagten Zentrums darzustellen, wurde lediglich eine Post-hoc-Completeranalyse präsentiert, bei der zusätzlich noch Ausreißer und Patienten mit einem MMSE-Wert > 14 ausgeschlossen

wurden. Die Begründung, dass das für die Messung der Kognition verwendete Instrument SIB einen Ceiling-Effekt aufweist, schien zwar begründet, dennoch ist die nachträgliche Festlegung eines Schwellenwertes ebenso wie der Ausschluss von Ausreißern bestimmter Größe willkürlich und für Verzerrungen anfällig. Die Auswertung lediglich des Completers-Sets birgt ebenfalls die Gefahr von Verzerrungen. Zur Auswertung im vorliegenden Bericht wurden daher die ITT-LOCF-Daten inklusive der fehlerhaften Daten eines Zentrums herangezogen. Deshalb wurde die Studie – als einzige – mit „grobe Mängel“ bewertet.

Aufgrund dieser Sonderstellung wurde die Studie 10116 zwar in die Meta-Analysen einbezogen, aber zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen ohne die Studie 10116 durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen. Dieses Vorgehen entsprach gleichzeitig den ohnehin vorgesehenen Sensitivitätsanalysen bezüglich der von der EMEA empfohlenen Mindeststudiendauer von 6 Monaten [1] und bezüglich der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität. Im Gegensatz zum Vorbericht hatten diese Sensitivitätsanalysen keinen Einfluss auf die Bewertung, da die Ergebnisse durch die größere Datengrundlage robuster waren.

## **6.5 Einfluss des Krankheitsschweregrades auf den Effekt**

Im Vorbericht war dargestellt worden, dass die Ergebnisse einer bei der Studie MRZ-9605 vorab geplanten Subgruppenanalyse zeigten, dass der Effekt der Gesamtgruppe bei den alltagspraktischen Fähigkeiten fast ausschließlich auf dem Effekt bei den Patienten mit moderater AD beruhte. Ein entsprechender Interaktionstest auf Basis dieser aggregierten Daten lieferte ebenfalls einen Hinweis auf Effektmodifikation ( $p < 0,2$ ). Um den Einfluss des Krankheitsschweregrades auf den Effekt zu prüfen, wurden bei den Herstellern daher entsprechende Subgruppenanalysen der 3 eingeschlossenen Studien mit moderat und schwer erkrankten Patienten (MRZ-9605, MEM-MD-01 und MEM-MD-02) angefordert. Die Analysen ergaben insgesamt keine Anhaltspunkte, dass Memantin bei schwer erkrankten Patienten einen anderen Effekt zeigt als bei moderat erkrankten.

## **6.6 Heterogenität der Ergebnisse im Bereich Kognition**

Trotz zweier zusätzlicher Studien zeigte die Meta-Analyse der 5 Memantin-Monotherapiestudien 10116, 99679, MEM-MD-01, MEM-MD-10 und MRZ-9605 bei der Zielgröße Kognition wie bereits im Vorbericht ein heterogenes Ergebnis ( $I^2 = 64,2\%$ ).

Dabei fiel auf, dass die Monotherapiestudien MEM-MD-10 und MRZ-9605 einen deutlich größeren Effekt zeigten als alle anderen eingeschlossenen Studien. Allerdings fand sich kein Merkmal, das allein für diese beiden Studien zutrifft und das dadurch die Heterogenität hätte erklären können. Lediglich bei der Studie MRZ-9605 wurden die Patienten durch zusätzliche Schwellenwerte mit den Instrumenten GDS und FAS selektiert. Zudem waren nur bei dieser Studie Patienten mit relevanten psychotischen Episoden beziehungsweise mit Epilepsie ausgeschlossen. Die Studie MEM-MD-10 unterscheidet sich von den anderen Studien –

abgesehen von der Studie MEM-MD-12 – dadurch, dass über einen MADRS-Schwellenwert nur maximal leicht depressive Patienten eingeschlossen wurden.

Der Schätzer der Monotherapiestudien wurde trotzdem dargestellt, da bei der Gesamt-Meta-Analyse einschließlich der Studien zur Add-on-Therapie eine geringere Heterogenität vorlag ( $I^2 = 46,7\%$ ). Die Effekte von Mono- und Add-on-Therapie waren vergleichbar, und die Gesamtanalyse wurde zur Bewertung herangezogen.

## **6.7 Bewertung der (Publikations-)Qualität**

Im Vorbericht erhielten neben der Studie 10116 (siehe Abschnitt 6.4) auch die 3 anderen damals eingeschlossenen Studien die Beurteilung „grobe Mängel“. Zum einen resultierte dieses Urteil aus der mangelhaften Publikationsqualität, da die Ergebnisse zu den Instrumenten RUD und NPI-D nur partiell oder gar nicht publiziert wurden. Zum anderen trug die hohe Gesamtabbruchrate von über 20 % zu diesem Urteil bei.

Zu Recht wurde von Stellungnehmenden bemängelt, dass Defizite bei der Publikationsqualität zu einzelnen Endpunkten nicht zwangsläufig die Gesamtaussage der Studie infrage stellen. Angesichts dieses Einwandes und der Tatsache, dass die NPI-D-Daten nachgereicht wurden und für das Fehlen der RUD-Daten eine Erklärung abgegeben wurde, trugen diese Punkte nicht mehr zu einer negativen Bewertung der Studie bei.

Weiterhin wurde in Stellungnahmen erklärt, dass eine hohe Abbruchrate in Studien mit dieser Patientengruppe unvermeidlich sei. Dies zeigt, dass die Bewertung irrtümlich auch als Urteil über die Qualität der Studiendurchführung verstanden wurde und nicht nur als Bewertung der Ergebnissicherheit. Zudem wurde darauf hingewiesen, dass in anderen Berichten des Instituts [69] eine hohe Abbruchrate nicht zu einer derartigen Bewertung geführt habe.

Dieser Kritik wurde Rechnung getragen, indem eine Abbruchrate von über 20 % nicht mehr, wie im Vorbericht, als zwingender Grund für eine Bewertung „grobe Mängel“ angesehen wurde. Zugleich wurden aber Sensitivitätsanalysen nach Abbruchraten von über und unter 20 % zu allen Endpunkten durchgeführt, um zu prüfen, ob zwischen dem Anteil von Patienten, die nicht vollständig nachbeobachtet wurden, und den Ergebnissen ein Zusammenhang besteht. In keinem Fall ließ sich ein Zusammenhang dieses Faktors mit dem Effekt erkennen.

Im Vorbericht wurde zudem dargestellt, dass in der Hauptpublikation zur Studie MRZ-9605 [92] eine andere Definition der ITT-Population verwendet wurde als die im Studienbericht als primär definierte [94]. Hier wurde von Stellungnehmenden erklärt, es habe sich um eine im Peer-Review der Publikation geforderte Änderung gehandelt. Die „marginalen Unterschiede“ zur geplanten Auswertung rechtfertigten kein Urteil „grobe Mängel“. Der (falsche) Eindruck, dass die differierenden ITT-Definitionen im Vorbericht für dieses Urteil ursächlich waren, wurde durch eine missverständliche Fußnote erzeugt. Allerdings bleibt die Kritik, dass eine

solche Änderung und ihre Konsequenzen in der Publikation dargestellt werden sollten. Im gleichen Kontext wurde von Stellungnehmenden darauf hingewiesen, dass bei der Studie MRZ-9605 auch Retrieved-Dropout(RDO)-Analysen durchgeführt wurden. Sensitivitätsanalysen unter Verwendung der vorliegenden RDO-Werte für die Endpunkte ADCS-ADL, SIB und CIBIC-plus der Studie MRZ-9605 ergaben keine relevanten Differenzen zu den für die Bewertung berechneten Meta-Analysen mit den entsprechenden ITT-LOCF-Werten (Abbildung 29 bis Abbildung 31 in Anhang F).

## **6.8 Bewertung der Relevanz der Effekte**

Gleichbedeutend mit dem Beleg von Effekten steht die Frage nach der Größenordnung der gemessenen Effekte, d. h. nach ihrer klinischen Relevanz. In einer aktuellen Übersichtsarbeit zu Maßen der klinischen Relevanz in Demenzstudien wird der Status quo in diesem Bereich als inakzeptabel bezeichnet [116]. Die Autoren halten in zukünftigen RCTs eine Diskussion der Relevanz der Effekte für nötig, gefördert zum Beispiel durch entsprechend gestaltete Qualitätsstandards und Zulassungsprozesse. Umfangreiche Forschung sei nötig, denn derzeit stünden zur Festlegung von MIDs für die individuelle Veränderung nur nicht validierte, meinungsbasierte Maße zur Verfügung, die die Patienten- und Betreuerperspektive nur unzureichend abbildeten.

Für 2 der 3 in diesem Bericht verwendeten Maße, bei denen sich Belege für Effekte von Memantin zeigten, konnte eine MID für die individuelle Veränderung identifiziert werden. Für die ADAS-cog-Skala wurde mehrfach als MID für die individuelle Veränderung eine Grenze von 4 Skalenpunkten vorgeschlagen. Allerdings ist fraglich, ob dies der dazu zitierten Expertenrunde der FDA [117] zu entnehmen ist (siehe dazu [118]). Bei CIBIC-plus-Skalen ergibt sich per Definition eine MID für die individuelle Veränderung von einem Scorepunkt. Entsprechende Responderanalysen, wie sie auch von der EMEA empfohlen werden [1], lagen jedoch für die einzelnen Zielgrößen nicht vor. Warum die publizierte Responderanalyse, die mehrere Zielgrößen verknüpfte, nicht Eingang in die Bewertung fand, wird in Abschnitt 6.10.1 diskutiert.

In keinem Fall konnte eine MID für den Gruppenunterschied identifiziert werden. Daher wurde bereits im Vorbericht für die Interpretation der Effekte folgendes statistisches Maß herangezogen. Das bei Cohen [119] beschriebene Verfahren bezeichnet die Effekte als klein, mittelgroß oder groß („small“, „medium“, „large“) entsprechend den Werten einer standardisierten Effektgröße von 0,2, 0,5 und 0,8.

Da im Vorbericht bei jeder Zielgröße nur jeweils eine Skala ausgewertet wurde, erscheint es nicht notwendig, standardisierte Effektgrößen zu berechnen. Deshalb wurde eine deskriptive Relevanzbewertung gefundener Effekte durch einen Größenvergleich mit der entsprechenden Standardabweichung vorgenommen, wie im Bericht A05-19A [69]. Dieses Vorgehen wurde in mehreren Stellungnahmen aufgegriffen.

So wurde darauf hingewiesen, dass die Betrachtung der standardisierten Effektgröße die Wirkung von Interventionen bei älteren Menschen unterschätzen könne. Bei der zitierten Quelle [120] wird aber diskutiert, dass dies dadurch geschehen kann, dass durch die Multimorbidität von älteren Patienten die Standardabweichung von Skalen steigen kann. Dies gilt jedoch sicher nicht für die stark selektierten Teilnehmer der in diesem Bericht ausgewerteten Studien.

Mehrfach wurde zum Ausdruck gebracht, dass jegliche Verbesserung für Alzheimer-Patienten – und sei es nur 1 Skalenpunkt – erstrebenswert sei. Eine Relevanzgrenze zu setzen, sei willkürlich. Das Urteil, dass die klinische Relevanz fraglich sei, sei unverständlich.

Die Bewertung der Effektgröße wurde auch als eigener Tagesordnungspunkt in der mündlichen Erörterung diskutiert. Dort wurde lediglich zum Ausdruck gebracht, dass Responderanalysen das Mittel der Wahl seien. Zudem wurde argumentiert, in diesem Fall sei eine Grenze von 0,2 für die standardisierte Effektgröße nicht adäquat, da der bei den hier eingesetzten Skalen verwendete Summenscore ein individuelles Ansprechen in einer Subskala nicht entsprechend abbilde. Alternativen zu dieser Bewertung im Fall fehlender Responderanalysen und mangelnder Veränderungssensitivität der Skalen wurden allerdings nicht genannt.

Im vorliegenden Bericht wurden Effektschätzer in den patientenrelevanten Zielgrößen alltagspraktische Fähigkeiten und Kognition im Bereich von 1 bis 2 Skalenpunkten gefunden. Die Bewertung der Größe dieser Effekte wurde aus folgendem Grund als notwendig erachtet: Das Vorliegen eines statistisch signifikanten Unterschiedes beim Vergleich von 2 behandelten Patientengruppen lässt, isoliert betrachtet, keine Aussage darüber zu, ob der Effekt eine Größenordnung hat, die von den Studienteilnehmern überhaupt wahrgenommen wird.

Im Abschlussbericht wurde die Bewertung mithilfe einer Interpretation des Cohen's d von Fayers vorgenommen, die eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen als kleinen Effekt betrachtet [53]. Bei allen 3 belegten Effekten zugunsten von Memantin reichte die untere Grenze des Konfidenzintervalls in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts:

- Alltagspraktische Fähigkeiten: 0,14 (95 %-KI [0,05; 0,23])
- Kognitive Leistungsfähigkeit: 0,20 (95 %-KI [0,07; 0,33])
- Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck: 0,18 (95 %-KI [0,05; 0,30])

Da also unklar ist, ob der Effekt mit Sicherheit eine Grenze überschreitet, bei der die behandelten Patienten merklich profitieren, ist der Nutzen von Memantin in den patientenrelevanten Bereichen alltagspraktische Fähigkeiten und Kognition nicht belegt. Gleiches gilt auch für die ergänzend dargestellte Zielgröße klinisches Globalurteil.

Dieses stringente Bewertungsverfahren wurde in dieser Form erstmals im Bericht A05-20A („Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen“) [121] angewandt. Aus den oben angegebenen Gründen war eine derartige Effektrelevanzbewertung für den vorliegenden Bericht notwendig und entsprach auch den internationalen Entwicklungen hinsichtlich der Bewertung von Effekten auf kontinuierlichen Skalen [116,122].

Davon unabhängig erschien es aber sinnvoll, zu prüfen, ob die resultierenden Gesamtaussagen bezüglich eines Nutzenbelegs kongruent zu den Gesamtaussagen der anderen Institutsberichte zur Alzheimer Demenz waren. Dabei ist festzustellen, dass es für keinen der 4 Bereiche, bei denen einer dieser Berichte einen Beleg für einen Nutzen festgestellt hat, durch die Anwendung einer Relevanzgrenze von einem Cohen's d von 0,2 zu einer anderen Bewertung gekommen wäre, was im Folgenden erläutert wird.

Für die beiden positiven Aussagen zum Nutzen der Cholinesterasehemmer Donepezil und Galantamin bei der kognitiven Leistungsfähigkeit im Bericht A05-19A (Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz) [69] ist dies offensichtlich, da die Konfidenzintervalle der gefundenen Effekte 0,51 (95 %-KI [0,42; 0,60]) beziehungsweise 0,51 (95 %-KI [0,43; 0,59]) über der Relevanzgrenze liegen.

Bei Rivastigmin, dem dritten Vertreter dieser Wirkstoffklasse, wurde ebenfalls im gleichen Bericht ein Nutzen in diesem Bereich festgestellt. Bei diesem Effekt von 0,42 (95 %-KI [0,19; 0,65]) unterschreitet die untere Grenze des dazugehörigen Konfidenzintervalls zwar knapp die Relevanzgrenze, trotzdem hätte sich auch unter Anwendung der genannten Hürde der Beleg für einen Nutzen ergeben. Dies lässt sich damit begründen, dass es keine Anzeichen dafür gab, dass sich der Effekt von Rivastigmin von denen der anderen Cholinesterasehemmern unterscheidet. So gehört die Substanz zur gleichen pharmakologischen Gruppe, und ihr Effekt unterscheidet sich in der Größenordnung nicht substantiell von dem der beiden anderen Stoffe. Diese Einschätzung wird auch dadurch bestätigt, dass sich bei Rivastigmin wie bei Donepezil und Galantamin eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigt.

Bei der vierten in diesem Kontext relevanten Bewertung wurde im Bericht A05-19B (Ginkgo bei Alzheimer Demenz) [123] ein Nutzen von Ginkgo bei der Zielgröße alltagspraktische Fähigkeiten festgestellt. Aufgrund hoher Heterogenität wurde in diesem Fall keine Meta-Analyse durchgeführt; da jedoch „unterschiedliche Effektstärken für verschiedene Patientengruppen“ nahelagen, wurde trotz fehlendem Gesamteffektschätzer ein Nutzen erkannt. Aus diesem Grund wäre auch bei Anwendung der genannten Relevanzgrenze ein Beleg für einen Nutzen erkannt worden, da alle 4 relevanten Studien in eine Effektrichtung wiesen und sich bei 2 Studien Effekte mit einer Größe von 1,00 (95 %-KI [0,71; 1,28]) und 0,67 (95 %-KI [0,45; 0,89]) – das heißt mit Konfidenzintervallen deutlich oberhalb der Relevanzgrenze – zeigten

In mehreren Fällen wurde in den anderen AD-Berichten das Urteil „Hinweis auf einen Nutzen“ vergeben. Bei einigen davon wäre aufgrund der geringen Effektgröße mit der in diesem Bericht angewandten Relevanzgrenze das Urteil „kein Beleg für einen Nutzen“ vergeben worden. Dies wäre aber für die entsprechende Gesamtbewertung von untergeordneter Relevanz gewesen, da auch der Bewertung „Hinweis auf einen Nutzen“ ein fehlender Nutzenbeleg zugrunde liegt.

Insgesamt ist also die Einführung einer Relevanzgrenze in diesem Bericht als unproblematisch zu betrachten, da die Anwendung des gleichen Verfahrens mit Blick auf Nutzenbelege keinen Einfluss auf das jeweilige Gesamtfazit der bereits abgeschlossenen Berichte zu Alzheimer-Therapien gehabt hätte.

## **6.9 Bedarf an zusätzlichen Daten**

Im Hinblick auf den Erkenntnisbedarf für die Nutzenbewertung von Memantin lassen sich folgende Defizite festhalten: Es fehlen separate Daten über institutionalisierte Patienten und den Einfluss von den in der typischen Altersgruppe der AD-Patienten verbreiteten Begleiterkrankungen. Es stehen keine Ergebnisse aus randomisierten klinischen Langzeitstudien zur Verfügung, die Aussagen bezüglich Nutzen und Schaden einer mehr als 6-monatigen Therapie von Memantin ermöglichen.

Im Vorbericht wurde der Stellenwert von Memantin gegenüber anderen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen als unklar bezeichnet. Zu dieser Aussage wurden sehr widersprüchliche Stellungnahmen abgegeben. Zum einen wurde sehr vehement die Auffassung vertreten, dass sich jeglicher Vergleich aufgrund fehlender Head-to-Head-Vergleichsstudien und aufgrund der unterschiedlichen Recherchezeiträume der Berichte verbiete. Dabei wurde bereits die Erwähnung der im Bericht A05-19A [69] gefundenen Effektgrößen von Cholinesterasehemmern im Diskussionsteil kritisiert. Zum anderen wurde bemängelt, dass der Auftrag eines „präzisen und aussagekräftigen bewertenden Vergleichs“ nicht erfüllt sei. Stellungnehmende sehen zum Beispiel in den Berichten Hinweise auf eine geringere Effektstärke von Memantin, verbunden mit einer geringeren Rate an unerwünschten Wirkungen, im Vergleich mit Cholinesterasehemmern. In diesem Zusammenhang wurde von mehreren Stellungnehmenden betont, dass sie Memantin für eine unverzichtbare Therapieoption halten.

Diese in den Stellungnahmen geäußerten Meinungen ändern aber nichts daran, dass Therapieoptionen vergleichende Studien fehlen. Dies gilt im Übrigen nicht nur für den Vergleich von Memantin gegenüber Cholinesterasehemmern, sondern auch gegenüber Ginkgo, zumal für Patienten mit schwerer AD neben Memantin nur Ginkgo zugelassen ist.

## 6.10 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 28 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Es werden nur solche Argumente und Themenkomplexe aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt, welche berichtsspezifisch sind und nicht primär allgemeine Aspekte wie beispielsweise die Auslegung des IQWiG betreffender gesetzlicher Regelungen oder Verfahren adressieren.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-19C“) [124]. Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Themenkomplexe angesprochen, die bereits in der vorhergehenden Diskussion adressiert wurden:

- Umgang mit fehlenden Daten (Abschnitte 6.2 und 6.3)
- Verwendung von OC-Daten (Abschnitt 6.3)
- Ausschluss von Subgruppen aufgrund eines MMSE-Schwellenwertes (Abschnitt 6.3)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität (Abschnitt 6.7)
- Bewertung von Effektgrößen (Abschnitt 6.8)
- Vergleich von Memantin mit anderen Therapieoptionen (Abschnitt 6.9)

Die Stellungnahmen zu anderen Themenkomplexen werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.10.1 bis 6.10.7 gewürdigt.

Weitere Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, sind in Abschnitt 3.2 dargestellt.

### 6.10.1 Responderanalyse zur „klinischen Verschlechterung“

Im Rahmen der Anhörung wurden Auszüge aus einer Responderanalyse, publiziert von Wilkinson 2007 [125], eingereicht. Bei dieser Analyse wurde eine klinische Verschlechterung definiert als eine Verschlechterung, gemessen in  $\geq 4$  Punkten auf der Kognitionsskala ADAS-cog beziehungsweise in  $\geq 5$  Punkten auf der Kognitionsskala SIB, und gleichzeitig Verschlechterung auf der Globalskala CIBIC-plus ( $\geq 1$  Punkt) und gleichzeitig Verschlechterung alltagspraktischer Fähigkeiten, gemessen in  $\geq 1$  Punkt auf der ADCS-ADL. Laut den Stellungnehmenden werde diesen Definitionen, „die eine nachweisliche

Verschlechterung in mehreren Bereichen fordern, eine eindeutige klinische Relevanz und offensichtliche Validität beigemessen“.

Diese Analyse wurde aus folgenden Gründen zum Zwecke dieser Nutzenbewertung als nicht valide angesehen:

Die Definition des (Non-)Responsekriterium schließt die Ergebnisse der CIBIC-plus-Skala mit ein. Diese wurde jedoch im Rahmen dieses Berichts als nicht patientenrelevant eingestuft und nur als Zusatzinformation betrachtet. Durch die UND-Verknüpfung könnte die Differenz der (Non-)Responderraten aber durch die CIBIC-plus-Ergebnisse dominiert sein.

Zur Wahl der Response-Cut-off-Werte ist Folgendes festzustellen: Die Grenze von 4 Punkten auf der ADAS-cog wurde mehrfach als MID für die individuelle Veränderung vorgeschlagen (siehe dazu auch Abschnitt 6.8). Bei der CIBIC-plus ergibt sich die Grenze von 1 Punkt per Definition, ein klinisch relevantes Globalurteil zu fällen. Für die dritte Komponente, die Verschlechterung alltagspraktischer Tätigkeiten, wurde allerdings weder in den Stellungnahmen zum Vorbericht noch in der Erörterung eine Rationale für den gesetzten Schwellenwert genannt.

Die Ergebnisse eines kombinierten Endpunkts können zudem nur abschließend bewertet werden, wenn auch die Ergebnisse der Einzelkomponenten bekannt sind. Die einzelnen (Non-)Responderraten zu Kognition, Globalurteil und alltagspraktischen Fähigkeiten wurden jedoch nicht berichtet.

Obwohl es sich um eine Publikation unter Herstellerbeteiligung handelt, wurden die Daten von nur 6 der 7 für diesen Bericht ausgewerteten Studien verwendet. Die Studie 10116 der Firma Lundbeck wurde nicht eingeschlossen.

Aus den genannten Gründen fand diese Responderanalyse keinen Eingang in die Nutzenbewertung.

### **6.10.2 Differenzierung der Schweregrade mittelschwer und moderat**

In Stellungnahmen und in der mündlichen Erörterung wurde die Anwendung der AD-Schweregrad-Begriffe „mittelschwer“ und „moderat“ im Vorbericht kritisiert. Einerseits wurde darauf hingewiesen, dass die Ärzteschaft in der Praxis lediglich den Begriff „mittelschwer“ verwendet. Andererseits wurde betont, dass der aktuelle deutsche Fachinformationstext den Begriff „moderat“ enthält. Einig waren sich die Erörterungsteilnehmer, dass eine Differenzierung des mittleren Schweregradbereichs angesichts der ohnehin nicht trennscharf durchzuführenden Zuordnung von Patienten zu Schweregraden nicht sinnvoll ist. Die von Reisberg zusätzlich zum Bereich „moderate“ spezifizierte Subgruppe „moderately severe“ habe sich nicht etabliert.

Da die begriffliche Trennung für den vorliegenden Bericht nicht relevant ist, wurde auf die Differenzierung zwischen einem moderaten und einem mittelschweren Erkrankungsstadium im Abschlussbericht verzichtet und einheitlich der in der deutschen Zulassung benutzte Begriff „moderat“ für das mittlere Stadium gewählt.

### **6.10.3 Trennung der Darstellung der Ergebnisse zur Mono- und Add-on-Therapie**

Die getrennte Darstellung und Bewertung der Ergebnisse von Memantin-Monotherapiestudien und Studien, die Memantin als Add-on zu Cholinesterasehemmern untersucht haben, wurde in Stellungnahmen kritisiert und auch in der Erörterung zum Vorbericht diskutiert.

Es wurde argumentiert, dass auch die Zulassung hier keine Differenzierung mache und zudem bei fehlender Heterogenität der Ergebnisse auch kein Anhaltspunkt für eine Effektmodifikation durch die Grundmedikation vorliege. Eine Zerteilung des Studienpools in Subgruppen führe zudem zu einer geringeren Reliabilität der einzelnen Aussagen.

Den berechtigten Einwänden wurde Rechnung getragen, indem die Memantin-Monotherapie und die Add-on-Therapie zu Cholinesterasehemmern innerhalb des Abschnitts zu einer Zielgröße gemeinsam dargestellt wurden. In keinem Fall lagen Anzeichen für einen unterschiedlichen Effekt vor, sodass bei allen entsprechenden Zielgrößen die Gesamtanalyse zur Bewertung herangezogen wurde.

### **6.10.4 Auswahl patientenrelevanter Zielgrößen**

Von Stellungnehmenden wurde „die Bewertung von Memantin hinsichtlich Demenz-üblicher Symptome wie Aggression und Agitation“ vermisst. Diese Zielgrößen wurden in den relevanten Studien allerdings nicht speziell untersucht. Sie wurden lediglich in einer Subskala des NPI erfasst. Es lagen zwar Auswertungen entsprechender Subskalen-Cluster vor, die jedoch nicht validiert waren (siehe Abschnitt 6.10.5).

Weiterhin wurde kritisiert, dass die Erfahrungen von „Angehörigen, Pflegenden und medizinischem Personal“ nicht berücksichtigt würden. Es wurde auch explizit gefordert, eine Angehörigenbefragung in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Neben der Tatsache, dass Erfahrungsberichte und Befragungen außerhalb adäquater vergleichender Studien mit einer hohen Ergebnisunsicherheit behaftet und daher als Nutzenbeleg ungeeignet sind, sei darauf hingewiesen, dass mit Ausnahme der Kognitionsskalen alle ausgewerteten Messinstrumente auf Interviews mit Pflegepersonen beziehungsweise pflegenden Angehörigen basieren.

Es wurde auch auf das Fehlen der Bewertung bestimmter pathophysiologischer Wirkungen von Memantin hingewiesen. Dabei handelte es sich um im Tiermodell gezeigte Effekte (Einfluss auf Tau-Pathologie [126], Neurodegeneration durch  $\beta$ -Amyloid [127] und Plaque-Beladung [128]). Genannt wurde auch eine Humanpilotstudie, die den Einfluss von Memantin

auf den Glukosemetabolismus und das Hippocampusvolumen zeige [129], wobei der Unterschied zur Placebogruppe aber nicht statistisch signifikant war. Solche Effekte wurden nicht bewertet und finden auch im Abschlussbericht nur an dieser Stelle Erwähnung, da es sich nicht um patientenrelevante Endpunkte handelt.

#### **6.10.5 Hinweise in den Stellungnahmen auf im Vorbericht nicht berücksichtigte Studien**

In verschiedenen Stellungnahmen wurden weitere Studien vorgelegt, die nach Ansicht der Stellungnehmenden wertvolle zusätzliche Informationen liefern könnten. Dabei handelte es sich um nicht randomisierte Studien sowie um Post-hoc-Analysen von RCT-Ergebnissen.

Beobachtungsstudien können aufgrund ihres Verzerrungspotenzials nur im Ausnahmefall als Nutzenbeleg dienen, z. B. wenn sich dabei ein dramatischer Effekt zeigt [130]. Diese Bedingung wurde nicht erfüllt von den eingereichten Studien Atri 2008 [131], Calabrese 2005 [132], Calabrese 2006 [133], Martinez 2008 [134], Rainer 2008 [135], Reisberg 2006 [136], Rütther 2000 [137] und Vidal 2008 [138]. Die Studien eignen sich auch nicht, wie teilweise reklamiert, als Beleg für die gute Verträglichkeit von Memantin, sondern nur zur Generierung von Signalen zur Identifikation von Nebenwirkungen im Rahmen der Pharmakovigilanz. Das Gleiche gilt für die von einem Stellungnehmenden genannte Pharmakovigilanz-Datenbank des Arzneimittelsicherheit-in-der-Psychiatrie(AMSP)-Projekts. 3 weitere zitierte, nicht randomisierte Studien sind zudem für die Nutzenbewertung nicht von Relevanz, da sie keinen patientenrelevanten Endpunkt erhoben haben (Fillit 2008 [139], Rieke 1996 [140], Vidal 2008 [141]).

Bei den im Rahmen der Anhörung eingereichten Post-hoc-Analysen von RCTs (Doody 2004 [142], Emre 2008 [143], Feldmann 2006 [101], Gauthier 2008 [48], Pomara 2007 [96], Rive 2004 [93], Schmitt 2006 [102]) handelte es sich ausschließlich um Auswertungen von nicht validierten Subskalen-Clustern. Diese fanden keinen Eingang in die Nutzenbewertung, die Publikationen wurden aber gegebenenfalls für sonstige Zusatzinformationen zu den eingeschlossenen Studien herangezogen.

#### **6.10.6 Vergleich mit anderen Bewertungen**

Es wurde in mehreren Stellungnahmen die fehlende inhaltliche Auseinandersetzung mit anderen Bewertungen kritisiert. So stehe die Nutzenbewertung des IQWiG im Gegensatz zu anderen Bewertungen, die zu differierenden Ergebnissen kämen. Genannt wurden die systematische Übersicht der Cochrane Collaboration von MCS Shane 2006 [61], diverse Leitlinien [50,144-146] und eine publizierte gepoolte Analyse von Winblad [49]. Diese Arbeiten hätten Effekte von Memantin festgestellt. Zusammen mit diesen Dokumenten werden im Folgenden auch noch 4 weitere systematische Übersichten diskutiert, die im Rahmen dieser Nutzenbewertung identifiziert wurden, nach 2005 publiziert wurden und Meta-Analysen aus mehreren der eingeschlossenen Studien berichten (Smith 2006 [147], Doody 2007 [148], Raina 2008 [149], Maidmant 2008 [150]).

Die Diskrepanz hinsichtlich belegter Effekte gegenüber anderen Bewertungen war im Vorbericht in erster Linie bedingt durch eine unterschiedliche Datengrundlage, die aus der Zielsetzung und der verwendeten Methodik resultierte. Zum einen war im Vorbericht die Zahl ausgewerteter Patienten dadurch verringert, dass Studien, die auch Daten von Patienten enthalten, die außerhalb der aktuellen Zulassung behandelt wurden, nicht in die Bewertung eingeschlossen wurden. Dies entspricht dem Vorgehen anderer Autoren, die Studien mit zulassungskonform behandelten Patienten, d. h. mit moderater bis schwerer AD, in einer separaten Meta-Analyse ausgewertet haben [61,148,149]. Zum anderen führte im Vorbericht die getrennte Betrachtung der Mono- und Add-on-Therapie zu geringeren Fallzahlen in den Analysen der jeweiligen Therapieoption.

Im vorliegenden Abschlussbericht wurde in allen Fällen das Gesamtergebnis von Mono- und Add-on-Therapiestudien als Bewertungsgrundlage benutzt. Darüber hinaus gingen die inzwischen vollständig nachgereichten Subgruppenanalysen zulassungskonform behandelter Patienten in die Analysen ein. Die verbliebenen Differenzen zu anderen Bewertungen (differierende Effektschätzer und nicht belegter Effekt im Bereich begleitende psychopathologische Symptome) erklären sich folgendermaßen: Die Bewertung im vorliegenden Abschlussbericht greift als einzige auf bisher unpublizierte Subgruppenanalysen zulassungskonform behandelter Patienten der Studien 99679, MEM-MD-02, MEM-MD-10, und MEM-MD-12 zurück. Publierte Meta-Analysen, die diese Studien einschließen, verwenden dagegen die Ergebnisse der Gesamtpopulation dieser Studien und betrachten damit eine Mischpopulation aus zulassungskonform und nicht zulassungskonform behandelten Patienten [148,150]. Darüber hinaus schließen einige Analysen noch Studien mit Patienten mit vaskulärer Demenz ein [61,147]. Zudem hat keine dieser Übersichten die Studie 10116 mit ausgewertet.

Die beschriebenen Differenzen gelten auch für die in Stellungnahmen genannten Leitlinien [50,144-146], deren Empfehlungen auf publizierten Daten basieren.

Auch zu den Ergebnissen der gepoolten Analyse von Winblad [49], die die Subgruppendaten zulassungskonform behandelter Patienten der 3 im Vorbericht nicht eingeschlossenen Studien (99679, MEM-MD-10, MEM-MD-12) enthält, bestehen quantitative Unterschiede bei den Effektschätzern. Dies resultiert zum einen daraus, dass in dieser Analyse auch die Daten nicht zulassungskonform behandelter Patienten der Studie MEM-MD-02 eingeschlossen wurden. Zum anderen sind die Differenzen durch die bei Winblad erfolgte OC-Auswertung erklärbar. Die OC-Auswertung dieser Publikation wurde nicht in den vorliegenden Bericht einbezogen, da diese gegenüber der in diesem Bericht verwendeten ITT-LOCF-Auswertung ein zu hohes Verzerrungspotenzial aufweist.

Darüber hinaus wiesen Stellungnehmende auf die Diskrepanzen zwischen dem Vorbericht und öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen hin [71]. Diese Diskrepanz kam im Wesentlichen durch die oben beschriebenen Unterschiede in der Datenbasis zustande.

Ein Unterschied zwischen publizierten Arbeiten und diesem Abschlussbericht besteht weiterhin in der Interpretation der gefundenen Effekte, d. h. in der Anforderung, dass die Effektgröße eine Relevanzschwelle überschreitet. Mit der Bewertung, dass nicht sicher einzuschätzen ist, ob die Effektgrößen oberhalb einer Grenze liegen, die vom Patienten wahrgenommen wird, steht dieser Abschlussbericht aber nicht allein. So kommt zum Beispiel die Autorengruppe um Raina in ihrer systematischen Übersicht aus dem Jahr 2008 [149] für die entsprechende Leitlinie des American College of Physicians [151] zu dem Schluss, dass der Effekt von Memantin im Bereich Kognition die Grenze klinischer Relevanz nicht erreicht. Auch die Autoren der Cochrane Collaboration [61] setzen durch Bewertung des CIBIC-plus-Ergebnisses in Verbindung mit der Effektgröße im Bereich Kognition eine Relevanzgrenze. Das Ergebnis der Studien mit Patienten mit leichter bis moderater AD für die Skala ADAS-cog (0,99 (95 %-KI [0,21; 1,78])) wird als „marginal“ bezeichnet und unter Beachtung des CIBIC-plus (0,13 (95 %-KI [0,01; 0,25])) als klinisch kaum detektierbar („barely detectable clinically“). Die im vorliegenden Bericht gefundenen Werte dieser beiden Zielgrößen bewegen sich in der gleichen Größenordnung.

#### **6.10.7 Stellungnahmen zum Hintergrund**

In verschiedenen Stellungnahmen fanden sich Kommentare, die sich auf Formulierungen und Aussagen im Kapitel „Hintergrund“ bezogen. Der Hintergrund stellt lediglich eine Einführung in das Thema dar und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit, z. B. hinsichtlich der Darstellung der Pathophysiologie. Anregungen der Stellungnehmenden bez. des Hintergrundtextes wurden berücksichtigt, soweit diese zur umfassenderen Einführung in das Thema beitrugen.

Ein Stellungnehmender bemängelte, dass die Bedeutung der Tau-Pathologie für die Demenzentwicklung nicht ausreichend berücksichtigt werde. Im Hintergrundteil des Vorberichts wurde die Bildung von Neurofibrillen nur in Klammern erwähnt. Der Abschnitt zur Pathogenese der AD wurde entsprechend ergänzt.

Von einem Stellungnehmenden wurde der Vorwurf erhoben, die Diagnose der AD werde „lediglich vorsintflutlich“ beschrieben und berücksichtige nicht „die modernen neurochemischen und bildgebenden Biomarker, die eine weitgehend exakte Frühdiagnose gestatten“. Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [115] zur Diagnostik degenerativer Demenzen enthält demgegenüber die Aussage, dass zur AD bis auf seltene vererbte Fälle keine sicheren diagnostischen Marker existieren. Die Liquordiagnostik wird als Ergänzung betrachtet, die aber in der klinischen Routine nicht regelmäßig indiziert ist. Zudem wird die Genauigkeit einer fundierten klinischen Diagnostik höher eingeschätzt als die einzelner apparativer Verfahren. Deshalb wurde keine Notwendigkeit einer detaillierteren Beschreibung möglicher Diagnoseverfahren im Abschlussbericht gesehen.

## **7 Fazit**

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen der Memantin-Therapie bei Patienten mit Alzheimer Demenz. Dies gilt für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Alzheimer Demenz gleichermaßen. Auch für die Behandlung als Monotherapie sowie in Kombination mit anderen Antidementiva gibt es jeweils keinen Beleg für einen Nutzen.

In den Bereichen Aktivitäten des täglichen Lebens und kognitive Leistungsfähigkeit zeigten sich zwar Effekte der Memantin-Therapie. Aufgrund der geringen Ausprägung dieser Effekte ist deren Relevanz jedoch fraglich, sodass sich ein Nutzen der Memantinbehandlung daraus nicht ableiten ließ.

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen einer Memantin-Therapie ergaben keinen Beleg für ein im Vergleich zu Placebo erhöhtes Schadenpotenzial.

Alle Aussagen beschränken sich auf einen Behandlungszeitraum von bis zu 6 Monaten. Langzeitstudien zu Memantin fehlen.

Studien zum direkten Vergleich von Memantin mit anderen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen liegen nicht vor.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

### 10116

Lundbeck. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with dementia of the Alzheimer's type: clinical trial report summary; study 10116 [Online]. In: Lundbeck Clinical Trial Registry. 11.10.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL:

[http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/10116\\_Final\\_11Oct2006\\_CTRS.pdf](http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/10116_Final_11Oct2006_CTRS.pdf).

Lundbeck. A randomised, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with dementia of the Alzheimer's type: memantine (Lu 00-800); study 10116; integrated clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

### 99679

Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis* 2007; 11(4): 471-479.

Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis* 2008; 13(1): 97-107.

Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(5): 537-545.

Lundbeck. A randomised, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study 99679 [unveröffentlicht]. 2004.

Lundbeck. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: clinical trial report summary; study 99679 [Online]. In: Lundbeck Clinical Trial Registry. 15.08.2007 [Zugriff am 22.01.2008]. URL:  
[http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/99679\\_CTRS\\_Final%20for%20upload\\_15Aug2007.pdf](http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/99679_CTRS_Final%20for%20upload_15Aug2007.pdf).

Lundbeck. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). Memantin bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); A05-19C. Köln: IQWiG; 2009. S. A.39-A.226.

Merz. IQWiG request: subgroup analysis of HLU-99679 [unveröffentlicht]. 2007.

Merz. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). Memantin bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); A05-19C. Köln: IQWiG; 2009. S. A.227-A.414.

Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(1): 20-27.

#### **MEM-MD-01**

Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-01 [unveröffentlicht]. 2004.

Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-01 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: [http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?\\_file\\_id=scsr/SCSR\\_MEM-MD-01\\_final.pdf](http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-01_final.pdf).

Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(5): 537-545.

Lundbeck. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). Memantin bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); A05-19C. Köln: IQWiG; 2009. S. A.39-A.226.

Merz. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). Memantin bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); A05-19C. Köln: IQWiG; 2009. S. A.227-A.414.

Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21(2): 136-143.

## **MEM-MD-02**

Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67(1): 57-63.

Feldman HH, Schmitt FA, Olin JT. Activities of daily living in moderate-to-severe Alzheimer disease: an analysis of the treatment effects of memantine in patients receiving stable donepezil treatment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(4): 263-268.

Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-02 [unveröffentlicht]. 2002.

Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-02 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: [http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?\\_file\\_id=scsr/SCSR\\_MEM-MD-02\\_final.pdf](http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-02_final.pdf).

Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(5): 537-545.

Lundbeck. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). *Memantin bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); A05-19C*. Köln: IQWiG; 2009. S. A.39-A.226.

Merz. IQWiG request: subgroup analysis of MEM-MD-02 [unveröffentlicht]. 2007.

Merz. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). *Memantin bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); A05-19C*. Köln: IQWiG; 2009. S. A.227-A.414.

Schmitt FA, Van Dyck CH, Wichems CH, Olin JT. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(4): 255-262.

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(3): 317-324.

### **MEM-MD-10**

Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-10 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: [http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?\\_file\\_id=scsr/SCSR\\_MEM-MD-10\\_final.pdf](http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-10_final.pdf).

Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-10 [unveröffentlicht]. 2004.

Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23(5): 537-545.

Lundbeck. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). Memantin bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); A05-19C. Köln: IQWiG; 2009. S. A.39-A.226.

Merz. IQWiG request: subgroup analysis of MEM-MD-10 [unveröffentlicht]. 2007.

Merz. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). Memantin bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); A05-19C. Köln: IQWiG; 2009. S. A.227-A.414.

Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(8): 704-715.

Pomara N, Ott BR, Peskind E, Resnick EM. Memantine treatment of cognitive symptoms in mild to moderate Alzheimer disease: secondary analyses from a placebo-controlled randomized trial. Alzheimer Dis Assoc Disord 2007; 21(1): 60-64.

Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(1): 20-27.

## **MEM-MD-12**

Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-12 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: [http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?\\_file\\_id=scsr/SCSR\\_MEM-MD-12\\_final.pdf](http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-12_final.pdf).

Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-12 [unveröffentlicht]. 2004.

Lundbeck. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). Memantin bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); A05-19C. Köln: IQWiG; 2009. S. A.39-A.226.

Merz. IQWiG request: subgroup analysis of MEM-MD-12 [unveröffentlicht]. 2007.

Merz. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). Memantin bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); A05-19C. Köln: IQWiG; 2009. S. A.227-A.414.

Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(5): 537-545.

Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5(1): 83-89.

Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(1): 20-27.

## MRZ-9605

Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(5): 537-545.

Lundbeck. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). Memantin bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); A05-19C. Köln: IQWiG; 2009. S. A.39-A.226.

Merz. Efficacy and long-term tolerability of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD): study MRZ 90001-9605; clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.

Merz. Stellungnahme. In: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Ed). Memantin bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); A05-19C. Köln: IQWiG; 2009. S. A.227-A.414.

Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1333-1341.

Rive B, Vercelletto M, Damier FD, Cochran J, Francois C. Memantine enhances autonomy in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(5): 458-464.

Wimo A, Winblad B, Stöffler A, Wirth Y, Möbius HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(5): 327-340.

## 9 Literatur

1. European Medicines Agency. Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias [Online]. 24.07.2008 [Zugriff am 15.09.2008]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf>.
2. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber; 2005.
3. Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999; 15(5): 365-375.
4. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *Ann Neurol* 1991; 30(3): 381-390.
5. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. *Ann Neurol* 1991; 30(6): 817-824.
6. Rymer S, Salloway S, Norton L, Malloy P, Correia S, Monast D. Impaired awareness, behavior disturbance, and caregiver burden in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16(4): 248-253.
7. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Huber; 2004.
8. Wolfson C, Moride Y, Perrault A, Momoli F, Demers L, Oremus M. Drug treatments for Alzheimer's disease. II: a review of outcome measures in clinical trials. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2000. (Technology Report; Band 9). URL: [http://cadth.ca/media/pdf/118\\_alzheimer2\\_tr\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/118_alzheimer2_tr_e.pdf).
9. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: the EURODEM Studies. *Neurology* 1999; 53(9): 1992-1997.
10. Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(1): 3-47.
11. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. *Int J Epidemiol* 1991; 20(3): 736-748.
12. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch Neurol* 2005; 62(5): 779-784.

13. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'LAN CE, Ostbye T, Rockwood K et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001; 344(15): 1111-1116.
14. Waldorff FB, Rishoj S, Waldemar G. Identification and diagnostic evaluation of possible dementia in general practice: a prospective study. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23(4): 221-226.
15. Barker WW, Luis C, Harwood D, Loewenstein D, Bravo M, Ownby R et al. The effect of a memory screening program on the early diagnosis of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19(1): 1-7.
16. Butterfield DA, Castegna A, Lauderback CM, Drake J. Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. *Neurobiol Aging* 2002; 23(5): 655-664.
17. Carter DB, Dunn E, McKinley DD, Stratman NC, Boyle TP, Kuiper SL et al. Human apolipoprotein E4 accelerates beta-amyloid deposition in APPsw transgenic mouse brain. *Ann Neurol* 2001; 50(4): 468-475.
18. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S et al. Correlative memory deficits, A $\beta$  elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 1996; 274(5284): 99-102.
19. Braak E, Braak H, Mandelkow EM. A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. *Acta Neuropathol* 1994; 87(6): 554-567.
20. Desmond DW, Erkinjuntti T, Sano M, Cummings JL, Bowler JV, Pasquier F et al. The cognitive syndrome of vascular dementia: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(Suppl 3): S21-S29.
21. Erkinjuntti T, Bowler JV, DeCarli CS, Fazekas F, Inzitari D, O'Brien JT et al. Imaging of static brain lesions in vascular dementia: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13( Suppl 3): S81-S90.
22. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 29-34.
23. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: Textrevision; DSM-IV-TR Göttingen: Hogrefe; 2003.
24. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351(1): 56-67.
25. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-944.

26. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. DIMDI PharmSearch: Arzneimittelinformationen für Fachkreise [Online]. 16.08.2007 [Zugriff am 26.10.2007]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/amg/pharmsearch.htm>.
27. Danysz W, Parsons CG, Möbius HJ, Stöffler A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease: a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res* 2000; 2(2-3): 85-97.
28. Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwood R, Foley B, Smith P et al. Measurement of health-related quality of life for people with dementia: development of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. *Health Technol Assess* 2005; 9(10): iii-108.
29. Sands LP, Ferreira P, Stewart AL, Brod M, Yaffe K. What explains differences between dementia patients' and their caregivers' ratings of patients' quality of life? *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12(3): 272-280.
30. Whitehouse PJ. Harmonization of Dementia Drug Guidelines (United States and Europe): a report of the International Working Group for the Harmonization for Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14(Suppl 1): S119-S122.
31. Mani RB. The evaluation of disease modifying therapies in Alzheimer's disease: a regulatory viewpoint. *Stat Med* 2004; 23(2): 305-314.
32. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141(11): 1356-1364.
33. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198.
34. Schmitt FA, Cragar D, Ashford JW, Reisberg B, Ferris S, Möbius HJ et al. Measuring cognition in advanced Alzheimer's disease for clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2002; (62): 135-148.
35. Reisberg B, Schneider L, Doody R, Anand R, Feldman H, Haraguchi H et al. Clinical global measures of dementia.: position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(Suppl 3): 8-18.
36. Demers L, Oremus M, Perrault A, Champoux N, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of functional and quality of life scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2000; 13(4): 170-180.
37. Galasko D, Schmitt F, Thomas R, Jin S, Bennett D. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2005; 11(4): 446-453.
38. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44(12): 2308-2314.

39. Oremus M, Perrault A, Demers L, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of global scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13(4): 197-205.
40. Perrault A, Oremus M, Demers L, Vida S, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of behavior and mood scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13(4): 181-196.
41. Demers L, Oremus M, Perrault A, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: introduction. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13(4): 161-169.
42. Albert SM, Jacobs DM, Sano M, Marder K, Bell K, Devanand D et al. Longitudinal study of quality of life in people with advanced Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9(2): 160-168.
43. Cotrell V, Schulz R. The perspective of the patient with Alzheimer's disease: a neglected dimension of dementia research. *Gerontologist* 1993; 33(2): 205-211.
44. Dunkin JJ, Anderson-Hanley C. Dementia caregiver burden: a review of the literature and guidelines for assessment and intervention. *Neurology* 1998; 51(1 Suppl 1): S53-60.
45. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980; 20(6): 649-655.
46. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5(1): 83-89.
47. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis* 2008; 13(1): 97-107.
48. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(5): 537-545.
49. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöfler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(1): 20-27.
50. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Demenz. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2004; 31(Sonderheft Therapieempfehlungen).
51. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.

52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [Online]. 19.08.2005 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
53. Fayers P, Hays R. Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice. Oxford: Oxford University Press; 2005.
54. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
55. Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Med Klin* 2000; 95(Suppl 1): 83-90.
56. Van Dyck C, Ferris SH, Graham SM, Stöffler A, Olin JT, Wirth Y et al. Response to memantine treatment in moderate to severe Alzheimer's disease. Annual Scientific meeting of the American Geriatrics Society; 17.-21.05.2004; Las Vegas, USA.
57. Potkin SG, McDonald S, Gergel I, Alva G, Keator DB, Fallon JH. Memantine monotherapy increases brain metabolism (PET) and effectively treats mild to moderate Alzheimer's disease. XXIV CINP Congress; 20.-24.06.2004; Paris, Frankreich.
58. Graham SM, Lee SL, Möbius HJ, McDonald S, Winblad B. Efficacy and tolerability of memantine in nursing home patients with severe dementia of the Alzheimer's type. 43rd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting; 27.-30.05.2003; Boca Raton, USA.
59. Graham SM, Jonas JM, Lee GS, Goetz MA, Stöffler A, Wirth Y. Memantine is safe for short- and long-term treatment of dementia. 8th Congress of the European Federation of the Neurological Sciences; 04-07.09.2004; Paris, Frankreich.
60. Douglas Institute. Memantine in moderate to advanced Alzheimer disease for patients with behavioural problems [Online]. 2004 [Zugriff am 23.11.2005]. URL: <http://www.douglasrecherche.qc.ca/research/studies/memantine.asp?l=e>.
61. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD003154.
62. Bullock R. Making Evidence-based Decisions Using Alzheimer therapy (MEDUSA Therapy) [Online]. In: UK Clinical Trials Gateway. [Zugriff am 25.02.2009]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN55568578>.
63. Stöffler A. Akatinol/Ebixa: memantine hydrochloride in moderately severe to severe Alzheimer's disease; tablets and oral solution; clinical expert report (revised version): [unveröffentlicht]. 2002.
64. Lundbeck. Memantine: clinical overview of memantine for the treatment of mild to severe Alzheimer's disease [unveröffentlicht]. 2004.
65. Lundbeck. Memantine: clinical summary [unveröffentlicht]. 2004.

66. Lundbeck. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with dementia of the Alzheimer's type: clinical trial report summary; study 10116 [Online]. In: Lundbeck Clinical Trial Registry. 11.10.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: [http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/10116\\_Final\\_11Oct2006\\_CTRS.pdf](http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/10116_Final_11Oct2006_CTRS.pdf).
67. Lundbeck. A randomised, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with dementia of the Alzheimer's type: memantine (Lu 00-800); study 10116; integrated clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.
68. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the effectiveness and safety of memantine in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: study no. MEM-MD-22 [Online]. In: Forest Clinical Trials Registry. 2006 [Zugriff am 12.07.2007]. URL: [http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?\\_file\\_id=scsr/SCSR\\_MEM-MD-22\\_final.pdf](http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-22_final.pdf).
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19A [Online]. 07.02.2007 [Zugriff am 14.06.2007]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-19A\\_Abschlussbericht\\_Cholinesterasehemmer\\_bei\\_Alzheimer\\_Demenz.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19A_Abschlussbericht_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf).
70. European Medicines Agency. Axura: European public assessment report; scientific discussion H-378-II-11 [Online]. 15.11.2005 [Zugriff am 08.02.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/axura/Axura-H-378-II-11-SD.pdf>.
71. European Medicines Agency. Ebixa: European public assessment report; scientific discussion H-C-463-II-15 [Online]. 15.11.2005 [Zugriff am 08.02.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ebixa/Ebixa-H-463-II-15-SD.pdf>.
72. Homma A, Kitamura S, Yoshimura I. Efficacy of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease in Japan (dose-finding study) [Poster]. 11th EFNS Congress; 25.-28.08.2007; Brüssel, Belgien.
73. Wimo A, Winblad B, Stöfler A, Wirth Y, Möbius HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(5): 327-340.
74. Modrego PJ. Memantine versus donepezil in early stages of Alzheimer's disease [Online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 26.12.2008 [Zugriff am 21.01.2009]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00505167>.
75. Center for Drug Evaluation and Research. Namenda: approval package for application-Number 21-487; medical review(s) [Online]. 16.10.2003 [Zugriff am 25.07.2007]. URL: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-487\\_Namenda.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-487_Namenda.htm).
76. Center for Drug Evaluation and Research. Namenda: approval package for application-Number 21-487; statistical review(s) [Online]. 16.10.2003 [Zugriff am 08.02.2007]. URL: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-487\\_Namenda\\_Statr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-487_Namenda_Statr.pdf).

77. Center for Drug Evaluation and Research. Namenda: approval package for application-Number 21-627; medical review(s) [Online]. 18.04.2005 [Zugriff am 13.02.2008]. URL: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021627s000\\_Namenda\\_MedR.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021627s000_Namenda_MedR.pdf).
78. European Medicines Agency. Axura: European public assessment report; scientific discussion H-378 [Online]. 2004 [Zugriff am 08.02.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/axura/094802en6.pdf>.
79. European Medicines Agency. Ebixa: European public assessment report; scientific discussion H-C-463 [Online]. 2004 [Zugriff am 08.02.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ebixa/160402en6.pdf>.
80. Froelich L, Moeller HJ, Heuser I. Two controlled clinical trials on a combination therapy of galantamine plus memantine in Alzheimer's disease and MCI-rationale and design. 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders; 20.-25.07.2002; Stockholm, Schweden.
81. Kompetenznetz Demenzen. Therapiestudie E2.2: Alzheimer-COMBI-Studie [Online]. [Zugriff am 29.06.2009]. URL: <http://www.kompetenznetz-demenzen.de/ueber-das-netz/knd-projekte/modul-e2/#c274>.
82. Hu HT, Zhang ZX, Yao JL, Yu HZ, Wang YH, Tang HC et al. Clinical efficacy and safety of akatinol memantine in treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a donepezil-controlled, randomized trial [Chinesisch]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2006; 45(4): 277-280.
83. Grossberg GT, Manes F, Allegri R, Gutierrez-Robledo LM, Gloger S, Xie L et al. A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial of Memantine extended-release capsule (28 mg, once daily) in patients with moderate to severe alzheimer's disease [P4-405]. Alzheimers Dement 2008; 4(4 Suppl): T793.
84. Forest Laboratories. A study of the safety and efficacy of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.01.2008 [Zugriff am 21.01.2009]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00322153>.
85. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. J Alzheimers Dis 2007; 11(4): 471-479.
86. Lundbeck. A randomised, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study 99679 [unveröffentlicht]. 2004.
87. Lundbeck. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: clinical trial report summary; study 99679 [Online]. In: Lundbeck Clinical Trial Registry. 15.08.2007 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: [http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/99679\\_CTRS\\_Final%20for%20upload\\_15Aug2007.pdf](http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/99679_CTRS_Final%20for%20upload_15Aug2007.pdf).

88. Merz. IQWiG request: subgroup analysis of HLU-99679 [unveröffentlicht]. 2007.
89. Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21(2): 136-143.
90. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-01 [unveröffentlicht]. 2004.
91. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-01 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: [http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?\\_file\\_id=scsr/SCSR\\_MEM-MD-01\\_final.pdf](http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-01_final.pdf).
92. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1333-1341.
93. Rive B, Vercelletto M, Damier FD, Cochran J, Francois C. Memantine enhances autonomy in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(5): 458-464.
94. Merz. Efficacy and long-term tolerability of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD): study MRZ 90001-9605; clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.
95. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(8): 704-715.
96. Pomara N, Ott BR, Peskind E, Resnick EM. Memantine treatment of cognitive symptoms in mild to moderate Alzheimer disease: secondary analyses from a placebo-controlled randomized trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21(1): 60-64.
97. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-10 [unveröffentlicht]. 2004.
98. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-10 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: [http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?\\_file\\_id=scsr/SCSR\\_MEM-MD-10\\_final.pdf](http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-10_final.pdf).
99. Merz. IQWiG request: subgroup analysis of MEM-MD-10 [unveröffentlicht]. 2007.
100. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67(1): 57-63.

101. Feldman HH, Schmitt FA, Olin JT. Activities of daily living in moderate-to-severe Alzheimer disease: an analysis of the treatment effects of memantine in patients receiving stable donepezil treatment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(4): 263-268.
102. Schmitt FA, Van Dyck CH, Wichems CH, Olin JT. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(4): 255-262.
103. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(3): 317-324.
104. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-02 [unveröffentlicht]. 2002.
105. Merz. IQWiG request: subgroup analysis of MEM-MD-02 [unveröffentlicht]. 2007.
106. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-02 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: [http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?\\_file\\_id=scsr/SCSR\\_MEM-MD-02\\_final.pdf](http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-02_final.pdf).
107. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-12 [unveröffentlicht]. 2004.
108. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-12 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: [http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?\\_file\\_id=scsr/SCSR\\_MEM-MD-12\\_final.pdf](http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-12_final.pdf).
109. Merz. IQWiG request: subgroup analysis of MEM-MD-12 [unveröffentlicht]. 2007.
110. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended) [Online]. 09.2007 [Zugriff am 14.01.2008]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA111fullversionamendedSept07.pdf>.
111. Lundbeck. Ebixa 10 mg Filmtabletten, Fachinformation. Mai 2008.
112. Reisberg B. Global measures: utility in defining and measuring treatment response in dementia. *Int Psychogeriatr* 2007; 19(3): 421-456.
113. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

114. Böhmer S. Lebensqualität. In: Schwarzer R, Jerusalem M, Weber H (Ed). Gesundheitspsychologie von A bis Z: ein Handwörterbuch. Göttingen: Hogrefe; 2002. S. 349-352.
115. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik degenerativer Demenzen: Morbus Alzheimer, frontotemporale Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz [Online]. 10.2008 [Zugriff am 16.04.2009]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/030-029.htm>.
116. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Fergusson D. Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia. J Am Geriatr Soc 2009; 57(3): 536-546.
117. Food and Drug Administration. Peripherical and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting. Rockville: FDA; 1989.
118. Kreis J, Kaiser T, Wieseler B. If shrimps had lips, they could whistle [in Druck]. J Am Geriatr Soc 2009.
119. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. New York: AcademicPress; 1977.
120. Rosendahl E. Effect size underestimates the effects of interventions among older people with severe physical or cognitive impairments? J Am Geriatr Soc 2007; 55(8): 1315-1316.
121. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag A05-20A [Online]. 19.11.2008 [Zugriff am 04.02.2009]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-20A\\_VB\\_V\\_1\\_SNRI\\_bei\\_Patienten\\_mit\\_Depressionen.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-20A_VB_V_1_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen.pdf).
122. Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims; draft guidance [Online]. 02.2006 [Zugriff am 29.06.2009]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/ucm071975.pdf>.
123. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19B [Online]. 29.09.2008 [Zugriff am 02.06.2009]. (39). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-19B\\_Abschlussbericht\\_Ginkgohaltige\\_Praeparate\\_bei\\_Alzheimer\\_Demenz.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19B_Abschlussbericht_Ginkgohaltige_Praeparate_bei_Alzheimer_Demenz.pdf).
124. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Memantin bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag A05-19C [Online]. 11.02.2008 [Zugriff am 14.03.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-19C\\_Dokumentation\\_und\\_Wuerdigung\\_der\\_Stellungnahmen\\_zum\\_Berichtsplan\\_Memantin\\_bei\\_Alzheimer\\_Demenz.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19C_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_Memantin_bei_Alzheimer_Demenz.pdf).

125. Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(2): 138-145.
126. Li L, Sengupta A, Haque N, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Lett* 2004; 566(1-3): 261-269.
127. Miguel-Hidalgo JJ, Alvarez XA, Cacabelos R, Quack G. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta-amyloid(1-40). *Brain Res* 2002; 958(1): 210-221.
128. Scholtzova H, Wadghiri YZ, Douadi M, Sigurdsson EM, Li YS, Quartermain D et al. Memantine leads to behavioral improvement and amyloid reduction in Alzheimer's-disease-model transgenic mice shown as by micromagnetic resonance imaging. *J Neurosci Res* 2008; 86(12): 2784-2791.
129. Schmidt R, Ropele S, Pendl B, Ofner P, Enzinger C, Schmidt H et al. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer's disease: a pilot study with memantine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(12): 1312-1317.
130. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [Online]. 27.05.2008 [Zugriff am 08.10.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).
131. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22(3): 209-221.
132. Calabrese P, Touchon J. Efficacy and tolerability of memantine in a naturalistic AD population. *Int Psychogeriatr* 2005; 17: 157-158.
133. Calabrese P, Essner U, Förstl H. Memantin in der klinischen Anwendung: Erfahrungen aus der Praxis. *Psychopharmakotherapie* 2006; 13(2): 64-69.
134. Martinez Rivera M, Menéndez M, Calatayud MT. Psychiatric symptoms and caregiver distress in patients with moderate to severe Alzheimer's disease with Memantin [Poster]. 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies; 23.-26.08.2008; Madrid, Spanien.
135. Rainer M, Wuschitz A, Jagsch C, Erb C, Chirikdjian JJ, Mucke HAM. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: an observational postmarketing study [in Druck]. 2008.
136. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006; 63(1): 49-54.
137. Ruther E, Glaser A, Bleich S, Degner D, Wiltfang J. A prospective PMS study to validate the sensitivity for change of the D-scale in advanced stages of dementia using the NMDA-antagonist memantine. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33(3): 103-108.

138. Vidal JS, Lacombe JM, Dartigues JF, Pasquier F, Robert P, Tzourio C et al. Memantine therapy for Alzheimer disease in real-world practice: an observational study in a large representative sample of French patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22(2): 125-130.
139. Fillit H. Memantin discontinuation in nursing home residents with AD is associated with increased psychotropic drug use and decreased weight [Poster]. 10th International Hong Kong/Springfield Pan-Asian Symposium on Advances in Alzheimer Therapy; 28.02.-01.03.2008; Hongkong, China 2008.
140. Rieke J, Glaser A. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Memantine bei Patienten mit dementiellem Syndrom. *Med Welt* 1996; 47(6): 251-254.
141. Vidal JS, Lacombe JM, Dartigues JF, Pasquier F, Robert P, Tzourio C et al. Evaluation of the impact of memantine treatment initiation on psychotropic use: a study from the French national health care database. *Neuroepidemiology* 2008; 31(3): 193-200.
142. Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Möbius HJ. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18(2): 227-232.
143. Emre M, Mecocci P, Stender K. Pooled analyses on cognitive effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008; 14(2): 193-199.
144. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14(1): e1-e26.
145. Alf C, Bancher C, Benke T, Berek K, Bodner T, Croy A et al. Konsensusstatement „Demenz“ der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft: Update 2006. *Neuropsychiatrie* 20(4): 221-231.
146. Riepe MW, Benesch G, Frölich L. Neurodegenerative Demenzen. In: Diener HC, Putzki N, Berlitz P, Hacke W, Hufnagel A, Hufschmidt A et al (Ed). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Thieme; 2005. S. 144-152.
147. Smith M, Wells J, Borrie M. Treatment effect size of memantine therapy in Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(3): 133-137.
148. Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; 3(1): 7-17.
149. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148(5): 379-397.
150. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, Rodriguez J, Brown RC, Katona CL. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2008; 42(1): 32-38.

151. Qaseem A, Snow V, Cross JT, Forcica MA, Hopkins R, Shekelle P et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148(5): 370-378.
152. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease: the Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(Suppl 2): S33-S39.
153. Weyer G (Ed). *Internationale Skalen für Psychiatrie*. Göttingen: Beltz Test; 2005.
154. Saxton J, McGonigle-Gibson KL, Swihart AA, Miller VJ, Boller F. Assessment of the severely impaired patient: description and validation of a new neuropsychological test battery. *Psychol Assess* 1990; 2(3): 298-303.
155. Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, Saxton J, Schneider LS, Clark CM et al. The severe impairment battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease; the Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(Suppl 2): S51-S56.
156. Panisset M, Roudier M, Saxton J, Boller F. Severe impairment battery: a neuropsychological test for severely demented patients. *Arch Neurol* 1994; 51(1): 41-45.
157. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997; 48(5 Suppl 6): S10-S16.
158. Rush AJ, First MB, Blacker D (Ed). *Handbook of Psychiatric Measures*. American Psychiatric Publishing Inc.: Arlington; 2008.
159. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, Masterman D et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(2): 210-215.
160. Wimo A, Jönsson B, Karlsson G, Winblad B (Ed). *Health economics of dementia*. Chichester: Wiley; 1998.
161. Wimo A, Nordberg G. Validity and reliability of assessments of time: comparisons of direct observations and estimates of time by the use of the resource utilization in dementia (RUD)-instrument. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44(1): 71-81.
162. Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B et al. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(Suppl 2): S22-S32.
163. Cummings JL, Tariot P, Graham SM, Bell JM, Jin J. Effect of memantine on behavioral outcomes in moderate to severe Alzheimer's disease. 17th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 21.-24.02.2004; Baltimore, USA.

164. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Hingorani VN, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD): results of a placebo-controlled 6-month trial. World Alzheimer Congress; 09.-13.07.2000; Washington DC, USA.
165. Ferris SH, Stöffler A, Wirth Y, Reisberg B, Möbius M. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: an analysis of individual response. 8th Congress of the European Federation of the Neurological Sciences; 04.-07.09.2004; Paris, Frankreich.
166. Reisberg B, Stöffler A, Ferris SH, Schmitt F, Doody RS. A placebo-controlled study of memantine in advanced alzheimer's disease. 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 05.-10.05.2001; New Orleans, USA.
167. Reisberg B, Stöffler A, Ferris SH, Schmitt F, Doody RS. A placebo-controlled study of memantine in advanced alzheimer's disease. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 18.-23.05.2002; Philadelphia, USA.
168. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Stöffler A, Möbius HJ. Treatment of advanced alzheimer's disease with memantine, an NMDA antagonist: results of a 6-month multicenter randomized controlled trial. 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 10.-14.12.2000; San Juan, Puerto Rico.
169. Galasko D, Reisberg B, Möbius HJ, Stöffler A. Functional improvement from treatment with the NMDA antagonist memantine: results of a 28 week, randomized, placebo-controlled study in moderate to severe Alzheimer's disease. 6th International Conference AD/PD; 08.-12.05.2003; Sevilla, Spanien.
170. Tariot P, Farlow M, Grossberg G, Van Dyck C, Gergel I, Graham S et al. Memantine/Donepezil dual therapy is superior to placebo/donepezil therapy for moderate to severe Alzheimer's disease. 6th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's disease; 08.-12.05.2003; Sevilla, Spanien.
171. Peters O (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, CBF). Re: Frage zu Alzheimer-COMBI-Studie. E-Mail an Fler D (IQWiG). 06.02.2009.
172. Frölich L (Zentralinstitut für Seelische Gesundheit). AW: Alzheimer-COMBI-Studie beendet? E-Mail an Fler D (IQWiG). 22.01.2009.
173. Frölich L (Zentralinstitut für Seelische Gesundheit). AW: 2 Fragen zu Alzheimer-COMBI-Studie. E-Mail an Fler D (IQWiG). 06.02.2009.
174. E 2.2: die AD-Kombi Studie des KND e.V. Newsletter Kompetenznetz Demenzen 2007; (2): 1-3.
175. Daiichi Sankyo Pharma. Late phase II study of SUNY7017 (memantine hydrochloride) in patients with moderately severe to severe dementia of the Alzheimer's type: synopsis [unveröffentlicht]. 2004.

## Anhang A: Suchstrategien

Bei den folgenden Suchstrategien ist exemplarisch die Zahl der Treffer einer Recherche angegeben.

### MEDLINE (Ovid)

#### Primärstudien (RCTs)

Ovid Medline & In-Process & Other Non-Indexed Citations 1966, Ovid Medline Daily Update

Letzte Recherche durchgeführt am: 31.10.2008

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
1	exp ALZHEIMER DISEASE/	36656
2	alzheimer\$.ti,ab,ot,sh.	49509
3	exp DEMENTIA/	66955
4	senil\$ dement\$.ti,ab,ot,sh.	2448
5	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ab,ot,sh.	41002
6	exp TAUOPATHIES/	37714
7	(cognit\$ or memory\$ or mental\$ or thought\$).ti,ab,ot,sh.	466518
8	(decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorat\$ or diminish\$ or insufficien\$ or degenerat\$).ti,ab,ot,sh.	1010083
9	7 and 8	76761
10	(or/1-6) or 9	149234
11	exp MEMANTINE/	538
12	exp AMANTADINE/	3239
13	exp RECEPTORS, N-METHYL-D-ASPARTATE/	14503
14	exp RECEPTORS, GLUTAMATE/	23615
15	exp EXCITATORY AMINO ACID ANTAGONISTS/	40077
16	memantin\$.ti,ab,ot,sh,nm.	755
17	amantadin\$.ti,ab,ot,sh,nm.	3388
18	axura.ti,ab,ot,sh.	5
19	ebixa.ti,ab,ot,sh.	12
20	namenda.ti,ab,ot,sh,nm.	8
21	(nmda or n methyl d aspartic acid or n methyl d aspartate or n methyl dextro aspartic acid or n methyl dextro aspartate).ti,ab,ot,sh.	25269

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
22	(receptor blocking agent or receptor antagonist).ti,ab,ot,sh.	46082
23	21 and 22	5247
24	(or/11-20) or 23	58764
25	10 and 24	2196
26	exp RANDOM ALLOCATION/	53944
27	random\$ allocat\$.ti,ab.	9495
28	random\$.ti,ab.	335134
29	exp PLACEBOS/	24102
30	placebo\$.ti,ab.	93466
31	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/	39507
32	randomized controlled trial.pt.	207506
33	exp CLINICAL TRIALS/	170619
34	clinical trial.pt.	417627
35	exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS/	42070
36	controlled clinical trial.pt.	69575
37	exp MULTICENTER STUDIES/	9415
38	multicenter study.pt.	67969
39	COMPARATIVE STUDY/	1226163
40	exp FOLLOW-UP STUDIES/	307089
41	exp RESEARCH DESIGN/	196716
42	research design.ti,ab,ot,sh.	48612
43	exp DOUBLE-BLIND METHOD/	83552
44	((single or double or triple) and (mask\$ or blind\$) and (study or trial or method)).ti,ab,ot,sh.	74813
45	exp CONFIDENCE INTERVALS/	14199
46	(confidence interval or randomi?ation or statistical significance).ti,ab,ot,sh.	89204
47	exp STATISTICS/	977509
48	ot/26-47	2713971
49	25 and 48	549
50	remove duplicates from 49	540

Sekundärpublikationen

Ovid Medline & In-Process & Other Non-Indexed Citations 1966, Ovid Medline Daily Update

Letzte Recherche durchgeführt am: 31.10.2008

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
1	exp ALZHEIMER DISEASE/	36656
2	alzheimer\$.ti,ab,ot,sh.	49509
3	exp DEMENTIA/	66955
4	senil\$ dement\$.ti,ab,ot,sh.	2448
5	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ab,ot,sh.	41002
6	exp TAUOPATHIES/	37714
7	(cognit\$ or memory\$ or mental\$ or thought\$).ti,ab,ot,sh.	466518
8	(decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorat\$ or diminish\$ or insufficien\$ or degenerat\$).ti,ab,ot,sh.	1010083
9	7 and 8	76761
10	(or/1-6) or 9	149234
11	exp MEMANTINE/	538
12	exp AMANTADINE/	3239
13	exp RECEPTORS, N-METHYL-D-ASPARTATE/	14503
14	exp RECEPTORS, GLUTAMATE/	23615
15	exp EXCITATORY AMINO ACID ANTAGONISTS/	40077
16	memantin\$.ti,ab,ot,sh,nm.	755
17	amantadin\$.ti,ab,ot,sh,nm.	3388
18	axura.ti,ab,ot,sh.	5
19	ebixa.ti,ab,ot,sh.	12
20	namenda.ti,ab,ot,sh,nm.	8
21	(nmda or n methyl d aspartic acid or n methyl d aspartate or n methyl dextro aspartic acid or n methyl dextro aspartate).ti,ab,ot,sh.	25269
22	(receptor blocking agent or receptor antagonist).ti,ab,ot,sh.	46082
23	21 and 22	5247
24	(or/11-20) or 23	58764
25	10 and 24	2196
26	exp META-ANALYSIS/	6275
27	meta-analysis.pt.	11522
28	exp "REVIEW LITERATURE"/	2607

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
29	systematic review\$.ti,ab.	8180
30	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ti,ab.	41685
31	or/26-30	49689
32	25 and 31	29

## EMBASE (Ovid)

### Primärstudien (RCTs)

1980 to 2008 Week 43

Letzte Recherche durchgeführt am: 31.10.2008

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
1	exp ALZHEIMER DISEASE/	45187
2	alzheimer\$.ti,ab,ot,sh.	50466
3	exp DEMENTIA/ or exp DEMENTIA, SENILE/	79434
4	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ab,ot,sh.	38869
5	senile dementia.ti,ab,ot,sh.	2647
6	exp BRAIN DYSFUNCTION/ or exp MENTAL DEFICIENCY/	47267
7	exp TAUOPATHY/	216
8	(cognit\$ or memory\$ or mental\$ or thought\$).ti,ab,ot,sh.	368051
9	(decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorat\$ or diminish\$ or insufficien\$ or degenerat\$).ti,ab,ot,sh.	837877
10	8 and 9	72236
11	(or/1-7) or 10	185981
12	exp MEMANTINE/	1506
13	exp AMANTADINE/	6126
14	exp N METHYL DEXTRO ASPARTIC ACID RECEPTOR BLOCKING AGENT/	18731
15	exp N METHYL DEXTRO ASPARTIC ACID RECEPTOR/	15925
16	exp AMINO ACID RECEPTOR AFFECTING AGENT/	40955
17	memantin\$.ti,ab,ot,sh,tn.	1533
18	amantadin\$.ti,ab,ot,sh,tn.	6340
19	axura.ti,ab,ot,sh,tn.	35
20	ebixa.ti,ab,ot,sh,tn.	84

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
21	namenda.ti,ab,ot,sh,tn.	48
22	(nmnda or n methyl d aspartic acid or n methyl dextro aspartic acid or n methyl d aspartate or n methyl dextro aspartate).ti,ab,ot,sh.	26578
23	(receptor blocking agent or receptor antagonist).ti,ab,ot,sh.	47138
24	22 and 23	5290
25	(or/12-21) or 24	52803
26	11 and 25	4446
27	RANDOMIZATION/	16465
28	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/	99670
29	exp RANDOMIZATION/	16465
30	random\$ allocat\$.ti,ab,ot,sh.	8684
31	random\$.ti,ab,ot,sh.	314769
32	placebo\$.ti,ab,ot,sh.	126827
33	CLINICAL TRIAL/	353780
34	((clinical or controlled) and (trial or study)).ti,ab,ot,sh.	422574
35	DOUBLE BLIND PROCEDURE/	57457
36	((single or double or triple) and (mask\$ or blind\$) and (study or trial or method)).ti,ab,ot,sh.	70678
37	MULTICENTER STUDY/	33501
38	COMPARATIVE STUDY/	68226
39	CONFIDENCE INTERVAL/	15940
40	STATISTICAL SIGNIFICANCE/	59437
41	(confidence interval or randomi?ation or statistical significance).ti,ab,ot,sh.	153058
42	exp FOLLOW UP/	169969
43	or/27-42	1134236
44	26 and 43	1006

### Sekundärpublikationen

1980 to 2008 Week 43

Letzte Recherche durchgeführt am: 31.10.2008

#	Suchstrategie	Treffer 10.01.2007
1	exp ALZHEIMER DISEASE/	51095
2	alzheimer\$.ti,ab,ot,sh.	57173
3	exp DEMENTIA/ or exp DEMENTIA, SENILE/	89747

#	Suchstrategie	Treffer 10.01.2007
4	(dementia or dement or demenz or demenc\$.ti,ab,ot,sh.	43640
5	senile dementia.ti,ab,ot,sh.	2760
6	exp BRAIN DYSFUNCTION/ or exp MENTAL DEFICIENCY/	51212
7	exp TAUOPATHY/	307
8	(cognit\$ or memory\$ or mental\$ or thought\$.ti,ab,ot,sh.	416001
9	(decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorat\$ or diminish\$ or insufficien\$ or degenerat\$.ti,ab,ot,sh.	920344
10	8 and 9	83015
11	(or/1-7) or 10	208837
12	exp MEMANTINE/	2043
13	exp AMANTADINE/	6817
14	exp N METHYL DEXTRO ASPARTIC ACID RECEPTOR BLOCKING AGENT/	20474
15	exp N METHYL DEXTRO ASPARTIC ACID RECEPTOR/	17290
16	exp AMINO ACID RECEPTOR AFFECTING AGENT/	44511
17	memantin\$.ti,ab,ot,sh,tn.	2078
18	amantadin\$.ti,ab,ot,sh,tn.	7044
19	axura.ti,ab,ot,sh,tn.	55
20	ebixa.ti,ab,ot,sh,tn.	118
21	namenda.ti,ab,ot,sh,tn.	88
22	(nmda or n methyl d aspartic acid or n methyl dextro aspartic acid or n methyl d aspartate or n methyl dextro aspartate).ti,ab,ot,sh.	28661
23	(receptor blocking agent or receptor antagonist).ti,ab,ot,sh.	50734
24	22 and 23	5688
25	(or/12-21) or 24	57714
26	11 and 25	5381
27	META ANALYSIS/	28488
28	exp "SYSTEMATIC REVIEW"/	14522
29	systematic review\$.ti,ab.	9364
30	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ti,ab.	42723
31	or/27-30	64483
32	26 and 31	189

**Cochrane Library (Wiley)**

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Health Technology Assessment Database (HTA)

Letzte Recherche durchgeführt am: 31.10.2008

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
1	MeSH descriptor Alzheimer Disease explode all trees in MeSH products	1231
2	alzheimer* in All Fields in CENTRAL	2612
3	demen* in All Fields in CENTRAL	2685
4	cognit* or memory* or mental* or thought* in All Fields in CENTRAL	24993
5	decline* or impair* or los* or deteriorate* or diminish* or insufficien* or degenerat* in All Fields in CENTRAL	45735
6	(#4 AND #5)	7610
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #6)	11537
8	MeSH descriptor Memantine explode all trees in MeSH products	42
9	memantin* in All Fields in CENTRAL	110
10	MeSH descriptor Receptors, N-Methyl-D-Aspartate explode all trees in MeSH products	144
11	nmda* in All Fields in CENTRAL	362
12	glutamat* in All Fields in CENTRAL	481
13	(glutamat*) and (receptor* or antagonist*) in All Fields in CENTRAL	177
14	(#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	924
15	(#7 AND #14)	193

## **Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen**

### **Ausschlussgründe E1 und A2: Alzheimer Demenz nicht nach akzeptierten Kriterien diagnostiziert / andere Demenz**

1. Dementia trial underway. *Aids Patient Care STDS* 2000; 14(4): 227.
2. Ambrozi L, Danielczyk W. Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine: results of a phase II double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21(3): 144-146.
3. Bavazzano A, Guarducci R, Gestri G, Sala P. Clinical trial with amantadine and hydergine in elderly patients. *Journal of Clinical and Experimental Gerontology* 1980; 2(4): 289-299.
4. Cerullo MA, Nasrallah HA, Eliassen JC, Adler CM, Nasrallah AT, Strakowski SM. Memantine normalizes brain activity in the inferior frontal gyrus: a controlled pilot fMRI study. *Schizophr Res* 2007; 97(1-3): 294-296.
5. Crome P. Multicentre, randomised double blind comparative study of long-term efficacy and tolerability of Memantine versus placebo in patients suffering from dementia of vascular and mixed type [Online]. In: National Research Register. [Zugriff am 11.04.2008]. URL: [https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication\\_ID=N0158124086](https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication_ID=N0158124086).
6. Devakumar M. Multicentre, randomised, double-blind, comparative study of long term efficacy and tolerability of memantine versus placebo in patients suffering from probable vascular dementia [Online]. In: National Research Register. [Zugriff am 11.04.2008]. URL: [https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication\\_ID=M0022025346](https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication_ID=M0022025346).
7. Fleischhacker WW, Buchgeher A, Schubert H. Memantine in the treatment of senile dementia of the Alzheimer type. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1986; 10(1): 87-93.
8. Heuser I. Die aktuelle Therapiestudie im Kompetenznetz Demenzen. *Psychoneuro* 2003; 29(6): 294-295.
9. Johnson SA, Simmon VF. Randomized, double-blind, placebo-controlled international clinical trial of the AMPAKINE CX516 in elderly participants with mild cognitive impairment: a progress report. *J Mol Neurosci* 2002; 19(1-2): 197-200.
10. Lindsay J. Multicentre randomised double-blind comparative study of long-term efficacy and tolerability of memantine versus placebo in patients suffering from probable vascular dementia of mild to moderate severity [Online]. In: National Research Register. [Zugriff am

11.04.2008]. URL:

[https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication\\_ID=N0121009174](https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication_ID=N0121009174).

11. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33(7): 1834-1839.

12. Wilcock G. Cognitive improvement by memantine in a placebo controlled trial in mild to moderate vascular dementia (the MMM500 trial). 6<sup>th</sup> International Stockholm/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy; 05.-08-04.2000; Stockholm, Schweden.

13. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(6): 297-305.

### **Ausschlussgrund E2: Keine Memantin-Intervention**

1. Grassby PF, Underhill J, Pegler S, Bane J. Should we forget about using acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease? *Pharmacy in Practice* 2007; 17(7): 247-249.

2. Marcusson J, Rother M, Kittner B, Rössner M, Smith RJ, Babic T et al. A 12-month, randomized, placebo-controlled trial of propentofylline (HWA 285) in patients with dementia according to DSM III-R. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8(5): 320-328.

3. Santos-Neto LLD, De Vilhena Toledo MA, Medeiros-Souza P, De Souza GA. The use of herbal medicine in Alzheimer's disease: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3(4): 441-445.

4. Waldemar G, Hyvarinen M, Josiassen MK, Korner A, Lehto H, Wetterberg P. Tolerability of switching from donepezil to memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(9): 979-981.

### **Ausschlussgrund E3: Keine relevante Zielgröße**

1. Emre M, Mecocci P, Stender K. Pooled analyses on cognitive effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008; 14(2): 193-199.

**Ausschlussgründe E4 und A3: Keine randomisierten kontrollierten Studien / unkontrollierte „open-label“-Follow-up-Studien**

1. Memantine for dementia? Drug Ther Bull 2003; 41(10): 73-76.
2. Memantine bremst die Alzheimer-Demenz: der NMDA-Antagonist wirkt auch in schweren Fällen. MMW Fortschr Med 2003; 145(Suppl 2): 21.
3. Antidementive Therapie lohnt in jedem Krankheitsstadium: Alzheimer-Patienten länger alltagsfit. MMW Fortschr Med 2003; 145(Suppl 2): 113.
4. NMDA-Antagonist in Einmalgabe: Alltagskompetenz länger erhalten mit Memantine 1x täglich. PsychoNeuro 2008; 34(8): 381.
5. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2008; 22(3): 209-221.
6. Augy T, Bonin-Guillaume S, Blin O. New therapeutic approaches in Alzheimer's disease [Französisch]. Encephale 2006; 32(4-C5): S641-S649.
7. Baudry M. Editorial. Curr Drug Targets 2007; 8(5): 571-572.
8. Beatty GE. Shedding light on Alzheimer's. Nurse Pract 2006; 31(9): 32-43.
9. Beier MT. Drug treatment for Alzheimer's disease. Consult Pharm 2004; 19(9): 827-829.
10. Blaszczyk AT, Mathys M. Treatment of cognitive decline and psychiatric disturbances associated with alzheimer's dementia. J Pharm Pract 2007; 20(1): 13-28.
11. Burns A, O'Brien J. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2006; 20(6): 732-755.
12. Chiappelli F, Navarro AM, Moradi DR, Manfrini E, Prolo P. Evidence-based research in complementary and alternative medicine III: treatment of patients with Alzheimer's disease. Evid Based Complement Alternat Med 2006; 3(4): 411-424.
13. Cosman KM, Porsteinsson AP. Glutamate in the neurobiology and treatment of dementias. Prim psychiatry 2006; 13(10): 48-55.
14. Doggrell SA, Reisberg B, Doody R, Stöffler A. Is memantine a breakthrough in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease? Expert Opin Pharmacother 2003; 4(10): 1857-1860.

15. Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Möbius HJ. Memantine treatment is beneficial for functional capacities of patients with moderate to severe Alzheimer's disease . XXIV CINP Congress; 20.-24.06.2004; Paris, Frankreich.
16. Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Möbius HJ. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18(2): 227-232.
17. Farlow MR. Utilizing combination therapy in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2004; 4(5): 799-808.
18. Farlow MR, Graham SM, Alva G. Memantine for the treatment of Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials. *Drug Saf* 2008; 31(7): 577-585.
19. Ferris SH, Schmidt F, Doody R, Möbius HJ, Stöffler A, Reisberg B. Long term treatment with the NMDA antagonist memantine: results of a 24-week open-label extension study in moderately severe to severe Alzheimer's disease. 16<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 01.-04.03.2003; Honolulu, USA.
20. Fillit HM, Smith DR, Binaso K, Crooks GM, Ferris SH, Farlow MR et al. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4(Suppl 1): S9-S24.
21. Finucane TE, Tariot PN. Memantine for patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2004; 291(14): 1695.
22. Gauthier S. Treatment success in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2006; 10(5): 416.
23. Gauthier S. Outcomes for assessment of symptomatic and stabilization/disease modifying drugs. *Can J Neurol Sci* 2007; 34(Suppl 1): S23-S26.
24. Gauthier S, Herrmann N, Ferreri F, Agbokou C. Use of memantine to treat Alzheimer's disease. *CMAJ* 2006; 175(5): 501-502.
25. Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the NeuroPsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20(5): 459-464.
26. Gauthier S, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Behavioural benefit by memantine treatment in moderate to severe Alzheimer's disease. XXIV CINP Congress; 20.-24.06.2004; Paris, Frankreich.

27. Gauthier S, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine has positive effects on behaviour in moderate to severe Alzheimer's disease. 8<sup>th</sup> Congress of the European Federation of the Neurological Sciences; 04.-07.09.2004; Paris, Frankreich.
28. Hirsch CH. Memantine was better than placebo in Alzheimer disease already being treated with donepezil. *ACP J Club* 2004; 141(2): 38.
29. Jarvis B, Figgitt DP. Memantine. *Drugs Aging* 2003; 20(6): 465-476.
30. Joensson L. Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3(2): 77-86.
31. Kilpatrick GJ, Tilbrook GS. Memantine Merz. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(5): 798-806.
32. Lexchin J. Different conclusions about memantine. *Can Fam Physician* 2007; 53(3): 403-404.
33. Llop R, Aguilera C, Bosch M, Espinas J. Updating of the pharmacological treatment of dementia [Spanisch]. *Aten Primaria* 2006; 37(2): 108-112.
34. Maggiore C, Locatelli L, Grandi FC, Pizzolato G. Memantine in the treatment of dementia. *Neuroepidemiology* 2007; 28(2): 118-119.
35. McShane RH. Memantine plus donepezil improves physical and mental health in people with Alzheimer's disease. *Evid Based Ment Health* 2004; 7(3): 76.
36. Melnikova I. Therapies for Alzheimer's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(5): 341-342.
37. Möbius HJ, Stöffler A, Wirth Y, Gauthier S. Memantine positively influences behaviour in moderate to severe Alzheimer's disease [O1-05-04]. *Neurobiol Aging* 2004; 25(Suppl 2): S19.
38. Modrego PJ. The effect of drugs for Alzheimer disease assessed by means of neuroradiological techniques. *Curr Med Chem* 2006; 13(28): 3417-3424.
39. Nourhashemi F. Advances in Alzheimer's disease treatment [Französisch]. *Rev Med Interne* 2006; 27(8): 585-587.
40. Potz-Biedermann C. Weniger Verhaltensauffälligkeiten mit Memantin. *Med Monatsschr Pharm* 2005; 28(11): 413-414.
41. Qizilbash N. The Cochrane Dementia and Cognitive Impairment Group. *Rev Clin Gerontol* 1997; 7(2): 183-188.

42. Reisberg B, Möbius HJ, Stöffler A, Schmitt F, Doody R, Ferris S. Long term treatment with the NMDA antagonist memantine: results of a 24-week open-label extension study in moderately severe to severe Alzheimer's disease. 8<sup>th</sup> International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders; 20.-25.07.2002; Stockholm, Schweden.
43. Riepe MW, Adler G, Ibach B, Weinkauff B, Gunay I, Tracik F. Adding memantine to rivastigmine therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: results of a 12-week, open-label pilot study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8(5): 258-263.
44. Riepe MW, Frolich L, Gertz HJ, Haupt M, Kohler J, Mielke R et al. Evidenzbasierte medikamentöse Therapie der Alzheimer-Erkrankung. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(13): 705-709.
45. Ringman JM, Cummings JL. Current and emerging pharmacological treatment options for dementia. *Behav Neurol* 2006; 17(1): 5-16.
46. Robles-Bayon A. The action of memantine on the cognitive disorders of patients with dementia: reflections following two years' experience in Spain [Spanisch]. *Rev Neurol* 2006; 42(5): 288-296.
47. Samanta MK, Wilson B, Santhi K, Sampath Kumar KP, Suresh B. Alzheimer disease and its management: a review. *Am J Ther* 2006; 13(6): 516-526.
48. Tariot PN, Doody R, Peskind ER, Winblad B, Stöffler A, Graham SM et al. Memantine treatment for mild to severe Alzheimer's disease: clinical trials summary. XXIV CINP Congress; 20.-24.06.2004; Paris, Frankreich.
49. Wilcock GK. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurol* 2003; 2(8): 503-505.
50. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(3): 341-348.
51. Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(2): 138-145.
52. Wirth Y, Doody RS, Schmitt FA, Möbius HJ. Functional benefits of memantine treatment for patients with moderate to severe Alzheimer's disease [P1-375]. *Neurobiol Aging* 2004; 25(Suppl 2): S205.
53. Wolf K. Verhaltensstörungen rechtzeitig behandeln: Memantine bei moderater bis schwerer Alzheimer Demenz *Psychoneuro* 2007; 33(9): 375.

### **Ausschlussgrund A1: Studiendauer <16 Wochen**

1. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome: a double-blind, placebo controlled trial. *Arzneimittelforschung* 1991; 41(8): 773-780.
2. Forest Laboratories Inc. A randomised, double-blind, placebo-controlled evaluation of the effectiveness and safety of memantine in non-institutionalised agitated patients with moderate to severe Alzheimer's disease: study no. MEM-MD-23 [Online]. In: Forest Clinical Trials Registry. 2006 [Zugriff am 01.02.2008]. URL: [http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?\\_file\\_id=scsr/SCSR\\_MEM-MD-23\\_final.pdf](http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-23_final.pdf).
3. Görtelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung* 1992; 42(7): 904-913.
4. Pantev M, Ritter R, Görtelmeyer R. Therapy responder analysis of dementia study with memantine. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26(5): 185.
5. Pantev M, Ritter R, Görtelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und Psychiatrie* 1993; 6(2): 103-117.
6. Winblad B, Graham SM, Lee SL, Möbius HJ, Ruby J, McDonald S. Efficacy and tolerability of memantine in nursing home patients with severe dementia of the Alzheimer's type. 17<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 21.-24.02.2004; Baltimore, USA.
7. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(2): 135-146.
8. Winblad B, Poritis N, Möbius HJ. Clinical improvement in a placebo controlled trial with memantine in care dependent patients with severe dementias (M-BEST). In: Iqbal K, Swaab DF, Winblad B, Wisniewski HM (Ed). *Alzheimer's disease and related disorders: etiology, pathogenesis and therapeutics*. Chichester: Wiley; 1999. S. 634-640.

### **Ausschlussgrund A5: Keine Vollpublikation**

1. Memantine in Alzheimer disease. Centerwatch 2000.

2. Cummings J, Van Dyck C, Schmitt F, Graham SM, Olin JT, Jin J et al. Functional and behavioral effects of memantine in Alzheimer's disease [P1-315]. *Neurobiol Aging* 2004; 25(Suppl 2): S186.
3. Cummings JL, Tariot P, Graham SM, Bell JM, Jin J. Effect of memantine on behavioral outcomes in moderate to severe Alzheimer's disease. 17th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 21.-24.02.2004; Baltimore, USA.
4. Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM, Bell JM. Meta-analysis of 6-month memantine clinical trials in Alzheimer's disease. 45th Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting; 06.-09.06.2005; Boca Raton, USA.
5. Douglas Institute. Memantine in moderate to advanced Alzheimer disease for patients with behavioural problems [Online]. 2004 [Zugriff am 23.11.2005]. URL: <http://www.douglasrecherche.qc.ca/research/studies/memantine.asp?l=e>.
6. Feldman H, Schmitt FA, Doraiswamy PM, Graham SM, Bell JM. Memantine and individual activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. 57th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 09.-16.04.2005; Miami Beach, USA.
7. Ferris SH, Stöffler A, Wirth Y, Reisberg B, Möbius M. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: an analysis of individual response. 8th Congress of the European Federation of the Neurological Sciences; 04.-07.09.2004; Paris, Frankreich.
8. Froelich L, Moeller HJ, Heuser I. Two controlled clinical trials on a combination therapy of galantamine plus memantine in Alzheimer's disease and MCI-rationale and design. 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders; 20.-25.07.2002; Stockholm, Schweden.
9. Galasko D, Reisberg B, Möbius HJ, Stöffler A. Functional improvement from treatment with the NMDA antagonist memantine: results of a 28 week, randomized, placebo-controlled study in moderate to severe Alzheimer's disease. 6th International Conference AD/PD; 08.-12.05.2003; Sevilla, Spanien.
10. Graham SM, Jonas JM, Lee GS, Goetz MA, Stöffler A, Wirth Y. Memantine is safe for short- and long-term treatment of dementia. 8th Congress of the European Federation of the Neurological Sciences; 04-07.09.2004; Paris, Frankreich.
11. Graham SM, Lee SL, Möbius HJ, McDonald S, Winblad B. Efficacy and tolerability of memantine in nursing home patients with severe dementia of the Alzheimer's type. 43rd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting; 27.-30.05.2003; Boca Raton, USA.
12. NHS Quality Improvement Scotland. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Glasgow: NHS QIS; 2006.

13. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, McDonald S, Xie Y, Gergel I. Memantine monotherapy is effective and safe for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. 17th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 21.-24.02.2004; Baltimore, USA.
14. Potkin SG, McDonald S, Gergel I, Alva G, Keator DB, Fallon JH. Memantine monotherapy increases brain metabolism (PET) and effectively treats mild to moderate Alzheimer's disease. XXIV CINP Congress; 20.-24.06.2004; Paris, Frankreich.
15. Reisberg B, Ferris S, Sahin K, Windscheif U, Möbius H. Results of a placebo-controlled 6-month trial with memantine in moderate to severe alzheimer's disease (AD) [P.4.021]. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10(Suppl 3): S363-S364.
16. Reisberg B, Stöffler A, Ferris SH, Schmitt F, Doody RS. A placebo-controlled study of memantine in advanced alzheimer's disease. 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 05.-10.05.2001; New Orleans, USA.
17. Reisberg B, Stöffler A, Ferris SH, Schmitt F, Doody RS. A placebo-controlled study of memantine in advanced alzheimer's disease. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 18.-23.05.2002; Philadelphia, USA.
18. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Hingorani VN, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD): results of a placebo-controlled 6-month trial. World Alzheimer Congress; 09.-13.07.2000; Washington DC, USA.
19. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Stöffler A, Möbius HJ. Treatment of advanced alzheimer's disease with memantine, an NMDA antagonist: results of a 6-month multicenter randomized controlled trial. 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 10.-14.12.2000; San Juan, Puerto Rico.
20. Tariot P, Farlow M, Grossberg G, Van Dyck C, Gergel I, Graham S et al. Memantine/Donepezil dual therapy is superior to placebo/donepezil therapy for moderate to severe Alzheimer's disease. 6th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's disease; 08.-12.05.2003; Sevilla, Spanien.
21. Van Dyck C, Ferris SH, Graham SM, Stöffler A, Olin JT, Wirth Y et al. Response to memantine treatment in moderate to severe Alzheimer's disease. Annual Scientific meeting of the American Geriatrics Society; 17.-21.05.2004; Las Vegas, USA.
22. Wimo A, Winblad B, Stöffler A, Wirth Y, Möbius HJ. Effect of long term treatment with memantine, an NMDA antagonist, on costs associated with advanced Alzheimer's disease: results of a 28-week randomized double-blind, placebo-controlled study. 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders; 20.-25.07.2002; Stockholm, Schweden.

### **Anhang C: Liste der gescreenten Sekundärpublikationen**

1. Areosa Sastre A, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003154.
2. Beier MT. Treatment strategies for the behavioral symptoms of Alzheimer's disease: focus on early pharmacologic intervention. *Pharmacotherapy* 2007; 27(3): 399-411.
3. Cummings JL, Mackell J, Kaufer D. Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. *Alzheimers Dement* 2008; 4(1): 49-60.
4. Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; 3(1): 7-17.
5. Evans JG, Wilcock G, Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(3): 351-369.
6. Forchetti CM. Treating patients with moderate to severe Alzheimer's disease: implications of recent pharmacologic studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7(4): 155-161.
7. Fox C, Maidment ID, Boustani M, Katona C. Memantine combined with an acetyl cholinesterase inhibitor: hope for the future? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2(2): 121-125.
8. Gold M. Study design factors and patient demographics and their effect on the decline of placebo-treated subjects in randomized clinical trials in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(3): 430-438.
9. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Kaufer DI. Functional outcomes of drug treatment in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2007; 24(2): 155-167.
10. Heinen-Kammerer T, Rulhoff H, Nelles S, Rychlik R. Added therapeutic value of memantine in the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Clin Drug Investig* 2006; 26(6): 303-314.
11. Herrmann N, Gauthier S, Lysy PG. Clinical practice guidelines for severe Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; 3(4): 385-397.
12. Herrmann N, Lanctot KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007; 52(10): 630-646.
13. Hsiung GYR, Feldman HH. Pharmacological treatment in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(15): 2575-2582.

14. Kirby J, Green C, Loveman E, Clegg A, Picot J, Takeda A et al. A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2006; 23(3): 227-240.
15. Lingler JH, Martire LM, Schulz R. Caregiver-specific outcomes in antidementia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(6): 983-990.
16. Lingler JH, Schulz R. Do the benefits of anti-dementia drugs extend to caregivers? *Res Pract Alzheimers Dis* 2006; 11: 322-327.
17. Livingston G, Katona C. The place of memantine in the treatment of Alzheimer's disease: a number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(10): 919-925.
18. Lopez Arrieta JM. Efficacy of memantine in improving activities of daily living in patients with Alzheimer's disease [Spanisch]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2006; 41(3): 183-189.
19. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess* 2006; 10(1): iii-160.
20. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, Rodriguez J, Brown RC, Katona CL. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2008; 42(1): 32-38.
21. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD003154.
22. Miller LJ. The use of cognitive enhancers in behavioral disturbances of Alzheimer's disease. *Consult Pharm* 2007; 22(9): 754-762.
23. Müller U, Wolf H, Kiefer M, Gertz HJ. Nationale und internationale Demenz-Leitlinien im Vergleich. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2003; 71(6): 285-295.
24. National Horizon Scanning Centre. Memantine for Alzheimer's disease and vascular dementia [Online]. 01.2001 [Zugriff am 28.11.2005]. URL: [http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF\\_files/2001reports/memantine.pdf](http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2001reports/memantine.pdf).
25. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended) [Online]. 09.2007 [Zugriff am 14.01.2008]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA111fullversionamendedSept07.pdf>.

26. Perras C. Memantine for treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005. (Issues in emerging health technologies; Band 64). URL: [http://cadth.ca/media/pdf/311\\_memantine\\_cetap\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/311_memantine_cetap_e.pdf).
27. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148(5): 379-397.
28. Robinson DM, Keating GM. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* 2006; 66(11): 1515-1534.
29. Rossom R, Adityanjee, Dysken M. Efficacy and tolerability of memantine in the treatment of dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2(4): 303-312.
30. Saddichha S, Pandey V. Alzheimer's and non-Alzheimer's dementia: a critical review of pharmacological and nonpharmacological strategies. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias* 2008; 23(2): 150-161.
31. Santaguida P, Raina P, Booker L, Patterson C, Baldassarre F, Cowan D et al. Pharmacological treatment of dementia: AHRQ Publication No. 04-E018-2 [Online]. 04.2004 [Zugriff am 25.10.2005]. URL: <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/dempharmtp.htm#Report>.
32. Schmitt FA, Wichems CH. A systematic review of assessment and treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8(3): 158-169.
33. Seow D, Gauthier S. Pharmacotherapy of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007; 52(10): 620-629.
34. Sink KM. Drugs minimally effective for neuropsychiatric symptoms of dementia. *J Fam Pract* 2005; 54(5): 407.
35. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293(5): 596-608.
36. Smith M, Wells J, Borrie M. Treatment effect size of memantine therapy in Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(3): 133-137.
37. Soares Araujo R, Pereira Ponde M. Efficacy of memantine in moderate to severe Alzheimer disease [Portugiesisch]. *J Bras Psiquiatr* 2006; 55(2): 148-153.

## **Anhang D: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlicher Studien**

In diesem Anhang werden Studien beschrieben, die bisher nicht in Fachzeitschriften veröffentlicht wurden, aber als vom Hersteller zur Verfügung gestellte Studienberichte vorlagen. Dies schließt nicht aus, dass hier gelistete Studien nicht auch teilweise als Poster auf wissenschaftlichen Tagungen präsentiert, in öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten zusammengefasst oder in Studienregistern veröffentlicht wurden.

### **Kurzbeschreibung der Studie 10116**

Die Studie 10116 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, zweiarmige Studie, in der zweimal täglich 10 mg Memantin mit Placebo bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Kognition, gemessen mit der Severe Impairment Battery (SIB). Sekundäre Ziele waren die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf alltagspraktische Fähigkeiten, die Kognition und die psychopathologische Symptomatik, gemessen mit der Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment, der Mini Mental State Examination beziehungsweise dem Neuropsychiatric Inventory. Bei einer angenommenen Effektgröße des primären Endpunktes (SIB) von 0,4 wurde für einen zweiseitigen t-Test bei einer Power von 80 % und einem Signifikanzniveau von 0,05 eine Fallzahl von 100 Studienteilnehmern pro Behandlungsarm berechnet.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie von der Firma Lundbeck erstellten zentrumsspezifischen Randomisierungsliste konsekutiv zugeteilt. 3 Sets mit im Umschlag verschlossenen Patientencodes lagen dem Studiendirektor, der Pharmakovigilanzabteilung der Firma Lundbeck und dem jeweiligen Untersucher beziehungsweise Apotheker vor. Bei Studienende waren 4 Umschläge versehentlich geöffnet, die dazugehörige Medikation war jedoch unverwendet. Die Studienmedikation bestand aus in beiden Gruppen identisch aussehenden Tabletten, hergestellt von der Firma Lundbeck. Alle Untersuchungen fanden vor Ort statt.

Die Studie bestand aus 1 ein- bis 2-wöchigen Lead-in-Phase, einer 2-wöchigen Titrationsphase, in der die Patienten der Verumgruppe eine Medikation von 10 mg Memantin erhielten, und einer 14-wöchigen Fixdosisphase, in der die Patienten der Verumgruppe 20 mg Memantin erhielten. Die Randomisierung wurde am Ende der Einführungsphase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Lead-in-Phase sowie 4 und 16 Wochen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden [66]. Die

wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: vaskuläre Demenz, Gebrauch von Cholinesterasehemmern innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn und bedeutsame internistische Begleiterkrankungen.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts.

**Anhang E: Kurzbeschreibung der Ergebnismaße**

Tabelle 27: Kurzdarstellung der im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewerteten Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz

<b>Instrument</b>	<b>Beschreibung</b>
<i>Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens</i>	
Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADL <sub>23</sub> )	Das in den Publikationen der entsprechenden Studien als ADCS-ADL <sub>23</sub> bezeichnete Instrument ist ein Inventar von 23 Aktivitäten. Der Grad an Unabhängigkeit bei der Durchführung dieser Aktivitäten wird vom Kliniker mithilfe der Angaben vom Pflegenden beziehungsweise Angehörigen geschätzt. Die einzelnen Wertungen der Items werden zu einem Score addiert, wobei dieser mit abnehmenden Fähigkeiten der Patienten sinkt. Der Score liegt zwischen 0 und 78. Die Sensitivität, Reliabilität und Validität des Instruments sind etabliert [152].
Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment (ADCS-ADL-sev)	Das bei den entsprechenden Studien als ADCS-ADL-19 beziehungsweise modifizierte ADCS-ADL bezeichnete Instrument ist ein Inventar von 19 Aktivitäten. Der Grad an Unabhängigkeit bei der Durchführung dieser Aktivitäten wird vom Kliniker mithilfe der Angaben vom Pflegenden beziehungsweise Angehörigen geschätzt. Die einzelnen Wertungen der Items werden zu einem Score addiert, wobei dieser mit abnehmenden Fähigkeiten der Patienten sinkt. Der Score liegt zwischen 0 und 54. Entwickelt wurde das Instrument für Patienten mit moderater bis schwerer Demenz, d. h. es werden vor allem basale Aktivitäten abgefragt, die für die Messung bei Demenzen mit einem MMSE-Wert von 0 bis 15 noch zweckmäßig sind. Die Sensitivität, Reliabilität und Validität des Instruments sind etabliert. In der entsprechenden Publikation aus dem Jahr 2005 geben die Autoren dem Instrument den Namen „ADCS-ADL-sev“ [37,152].

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Kurzdarstellung der im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewerteten Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz (Fortsetzung)

Instrument	Beschreibung
<i>Kognitive Leistungsfähigkeit</i>	
Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale (ADAS-cog)	Die Alzheimer's Disease Assessment Scale wurde für AD-Patienten entwickelt und besteht aus einer nicht kognitiven und einer kognitiven Subskala [32]. Letztere, die ADAS-cog, besteht aus 11 kognitiven Untertests, die die Domänen Gedächtnisleistung, Sprachvermögen, Orientierung und einige praktische Fähigkeiten durch Tests und Verhaltensbeobachtung erheben. Ihr Score reicht von 0 bis 70, wobei höhere Werte sinkende kognitive Leistungsfähigkeit anzeigen. Reliabilität und Validität werden als gut beschrieben [153]. Die ADAS-cog kann als Standard in RCTs mit Patienten mit leichter bis moderater AD angesehen werden. Ihre Fähigkeit, Veränderungen an beiden Enden des Schweregradspektrums zu erkennen, ist begrenzt [1].
Severe Impairment Battery (SIB)	Die SIB wurde entwickelt, um kognitive Funktionen bei Personen zu messen, die für andere neuropsychologische Tests zu schwer beeinträchtigt sind. Die 9 Subskalen erfassen unter anderem Aufmerksamkeit, Orientierung, Sprache, Gedächtnis, räumlich-visuelle, manuelle und soziale Fähigkeiten. Der Test wird als durch Gesten gestütztes Interview des Patienten durchgeführt, bei dem auch nonverbale und nur zum Teil korrekte Antworten bewertet werden [154]. Der Score in den ausgewerteten Studien reicht von 0 bis 100, wobei höhere Werte höhere kognitive Leistungsfähigkeit anzeigen.  Zur Reliabilität und Validität bei kognitiv schwer beeinträchtigten Patienten gibt es mehrere Untersuchungen [155,156] ebenso wie zur Verwendbarkeit in klinischen Studien [34].

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Kurzdarstellung der im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewerteten Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz (Fortsetzung)

<b>Instrument</b>	<b>Beschreibung</b>
<i>Begleitende psychopathologische Symptome</i>	
Neuropsychiatric Inventory (NPI)	Das NPI ist ein Instrument zur Bewertung des Verhaltens beziehungsweise akzessorischer neuropsychiatrischer Symptome. Die in den bewerteten Studien verwendete Version besteht aus einer Skala mit 12 Punkten, die für Demenzpatienten typische Verhaltensauffälligkeiten erfasst. Schwere und Häufigkeit der Symptomatik jedes Bereichs werden anhand eines Fragebogens ermittelt, den die Pflegeperson des Patienten beantwortet. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 144 und entspricht der Summe der Werte, die sich aus der Multiplikation der Werte für Schwere und Häufigkeit ergeben. Höhere Werte bedeuten schwerere Verhaltensauffälligkeiten [38,157]. Das NPI ist das derzeit meistverwendete Instrument zur Erfassung neuropsychiatrischer Symptome bei kognitiv eingeschränkten Patienten. Bei AD-Erkrankten bewegen sich die Scores im Bereich von 9,8 (SD = 10) bei leichter AD bis zu 21,9 (SD = 9,0) bei schwerer AD. Reliabilität und Validität werden als zufriedenstellend angesehen [8,158].
<i>Notwendigkeit vollstationärer Pflege (Institutionalisierung)</i>	
Resource Utilization in Dementia (RUD)	Bei der weiter unten beschriebenen RUD werden vom Betreuenden auch Änderungen des Wohnstatus (häusliche Umgebung oder Alten- / Pflegeheim) des Patienten abgefragt, aus denen sich der Grad der Institutionalisierung ablesen lässt.
<i>Lebensqualität der betreuenden Angehörigen</i>	
Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D)	Die NPI-D verwendet die gleichen 12 neuropsychiatrischen Symptomdomänen wie das NPI und erfasst die jeweils damit verbundene Belastung der betreuenden Angehörigen. Dabei bewerten die betreuenden Personen die durch die Verhaltensauffälligkeit jeweils erfahrene emotionale oder psychische Belastung auf einer 6-stufigen Skala, von 0 = nicht belastend bis 5 = extrem belastend. Der Summenscore beträgt durch die 12 Domänen entsprechend 0 bis 60. In Verbindung mit der ersten Version des NPI mit 10 Domänen [38] wurden Reliabilität und Validität des Instruments geprüft [159].

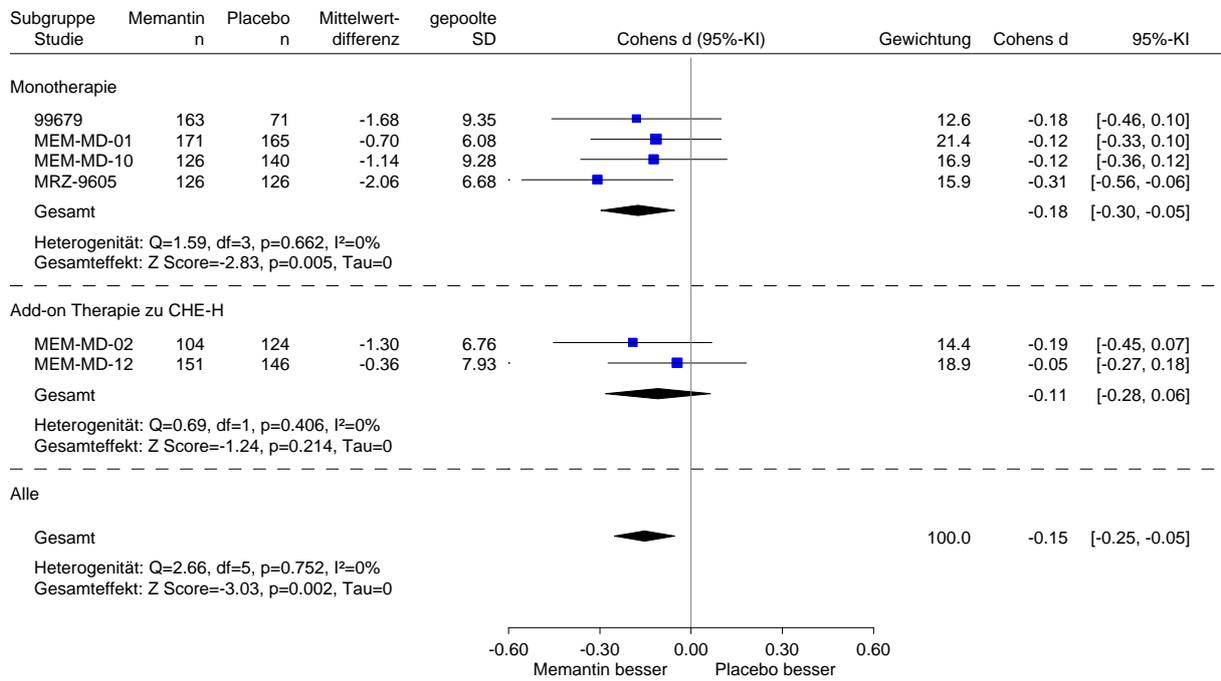
(Fortsetzung)

Tabelle 27: Kurzdarstellung der im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewerteten Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz (Fortsetzung)

Instrument	Beschreibung
<u>Betreuungsaufwand</u>	
Resource Utilization in Dementia (RUD)	Bei der RUD handelt es sich um ein gesundheitsökonomisches Instrument, bei dem durch ein strukturiertes Interview der Angehörigen / Pflegenden von Demenzkranken verschiedene Werte zum Ressourcenverbrauch erfasst werden, die der Umrechnung in einen monetären Gegenwert dienen sollen. Erfragt werden der Betreuungsaufwand, gemessen in Stunden pro Monat, die Veränderung in der Berufsausübung der Betreuenden / Pflegenden, die Inanspruchnahme medizinischer Versorgung (durch Patient und Betreuende / Pflegende) und Änderungen des Wohnstatus des Patienten (häusliche Umgebung oder Alten- / Pflegeheim) [160]. Die Validität der erfragten Pflegezeitschätzung wurde für institutionalisierte Patienten geprüft [161].
<u>Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck</u>	
Clinician's Interview-Based Impression of Change mit Input des Betreuenden (CIBIC-plus)	<p>Klinische Globalurteilsskalen sollen klinisch relevante Veränderungen im Verlauf einer Demenz mithilfe von klinischen Markern im Rahmen eines Interviews dokumentieren. Die eine Gruppe von Skalen beurteilt den Demenzschweregrad, die andere bewertet die Zustandsänderung des Patienten während der Studie mit einer 7-stufigen Zustandsänderungsskala von „merklich verbessert“ (Score = 1) über „keine Veränderung“ (Score = 4) bis hin zu „merklich verschlechtert“ (Score = 7) [112]. Die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Skalen gehören zur letzteren Gruppe und schließen eine Befragung des Betreuenden ein; man bezeichnet solche Skalen als „CIBIC-plus“. Ein klinisches Interview zu Beginn der Studie und beim Follow-up untersucht Kognition, Verhalten und funktionale Fähigkeiten mithilfe mehr oder minder strukturierter Vorgaben und Elementen aus bereits validierten Instrumenten, um die Zustandsänderung zu dokumentieren. Die beiden verwendeten Varianten unterscheiden sich in erster Linie in der Ausgestaltung des Assessments [35].</p> <p><i>ADCS-CGIC-CIBIC-plus:</i> Die Interviews verwenden in 15 Bereichen Elemente verschiedener, z. T. bekannter Skalen. Im Baselineinterview stehen dem Untersucher weitere Informationen zur Verfügung, also auch Messergebnisse anderer Instrumente und Meinungen von Kollegen. Im Follow-up-Interview zum Scoring darf der Untersucher nur auf Informationen des Interviews und auf die Aufzeichnungen des Basisinterviews zurückgreifen. Das Instrument wurde geprüft und wird als valide und reliabel angesehen [162].</p> <p><i>NYU-CIBIC-plus:</i> Bei diesem Instrument ist der Untersucher in allen Interviews nur auf die Ergebnisse des Interviews angewiesen. Die Interviewvorgaben sind wesentlich ausführlicher als bei der ADCS-CGIC-CIBIC-plus und bestehen aus einer Kombination von 4 bereits bekannten Skalen. Die Validität des Instrumentes wird mit der bereits erfolgten Validierung der Einzelinstrumente und seinem erfolgreichen Einsatz in klinischen Studien begründet [35,112].</p>

## Anhang F: Sensitivitätsanalysen

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse ohne 10116  
 alltagspraktische Fähigkeiten: ADCS-ADL-23, ADCS-ADL-sev  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=0.38, df=1, p=0.535, I<sup>2</sup>=0%

Abbildung 12: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten: Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116 (Ergebnisse mit -1 multipliziert)

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse ohne 10116  
 Kognitive Leistung: ADAS-Cog, SIB  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

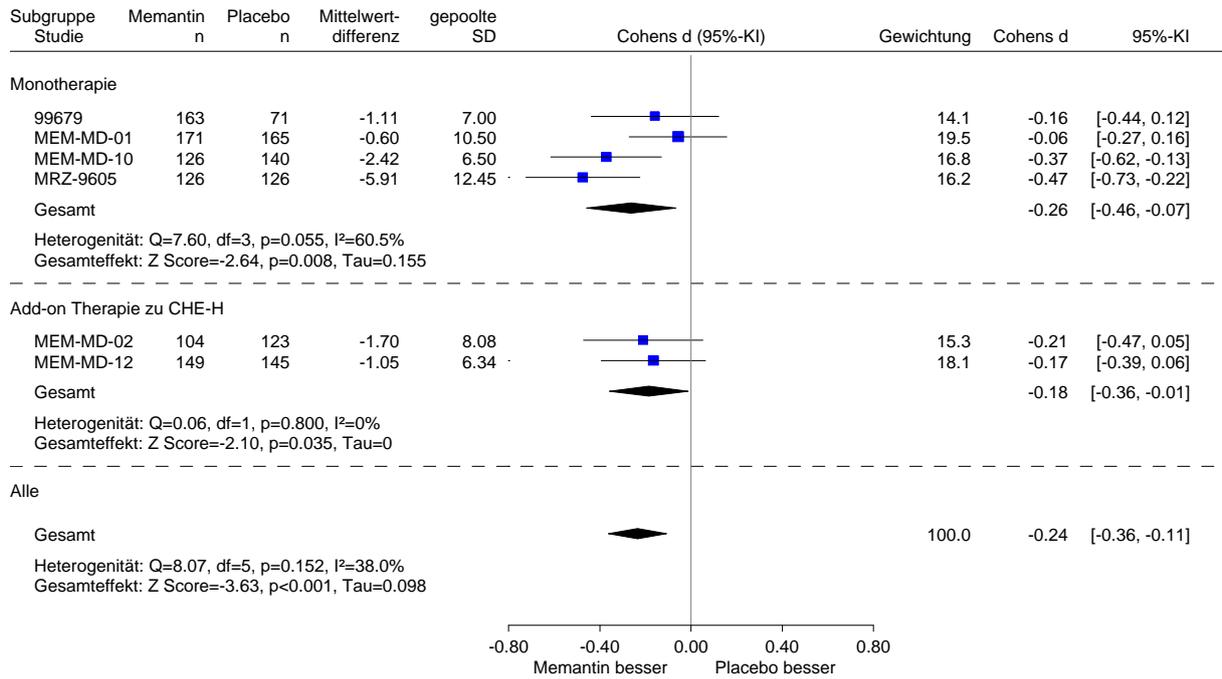


Abbildung 13: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit: Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116 (SIB-Ergebnisse mit -1 multipliziert)

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalysen ohne 10116  
 Begleitende psychopathol. Symptome: NPI  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

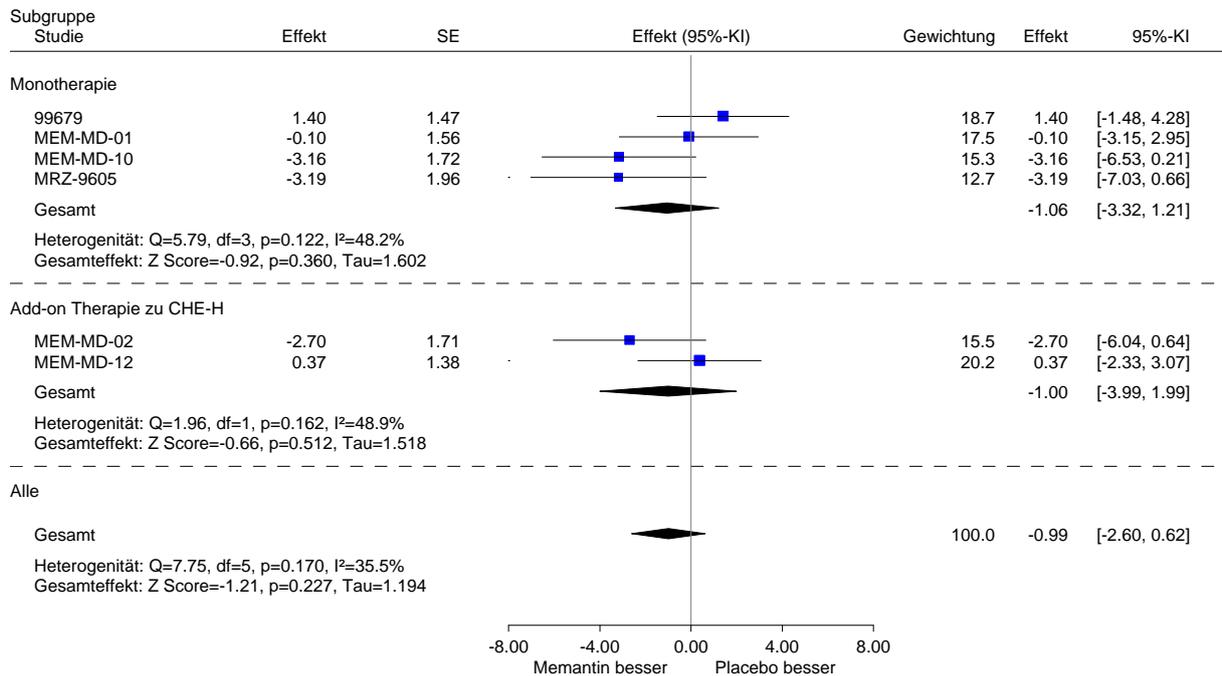


Abbildung 14: Meta-Analyse begleitende psychopathologische Symptome: Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116

Memantin vs. Placebo - Gesamtgruppe MEM-MD-02  
 Begleitende psychopathol. Symptome: NPI

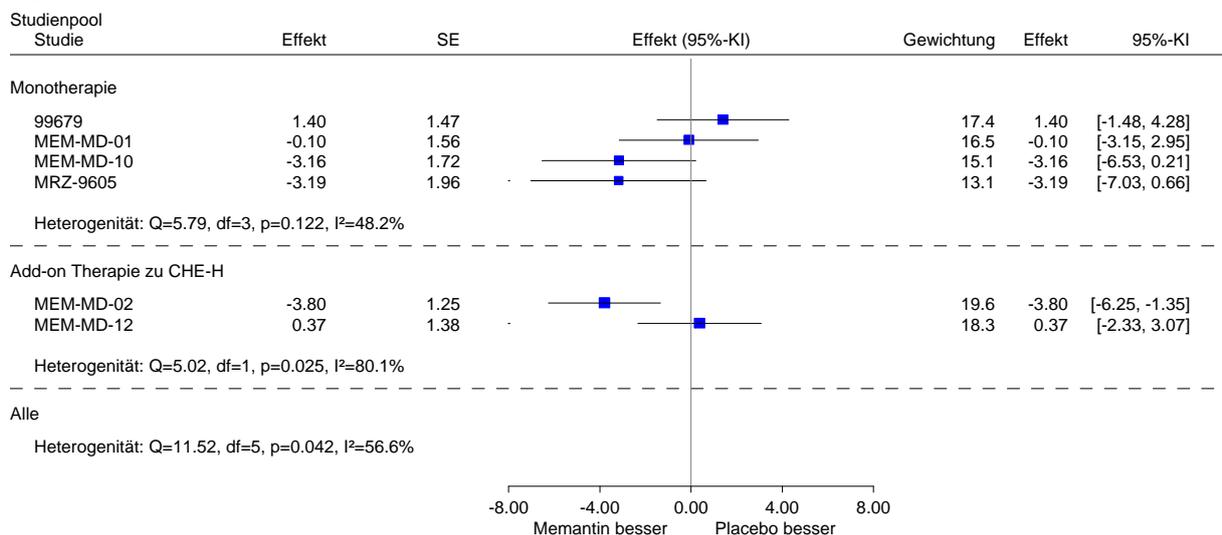


Abbildung 15: Meta-Analyse begleitende psychopathologische Symptome: Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116, inklusive Patienten der Studie MEM-MD-02 mit MMSE < 10

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse ohne 10116  
 Todesfälle  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

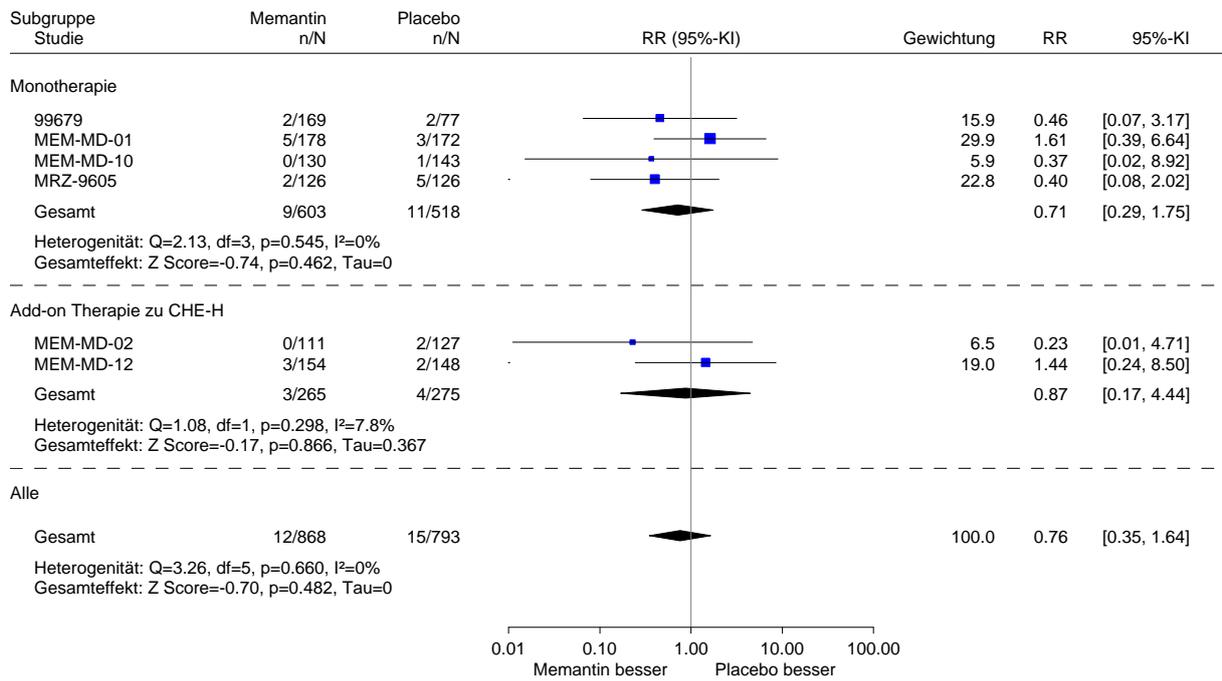
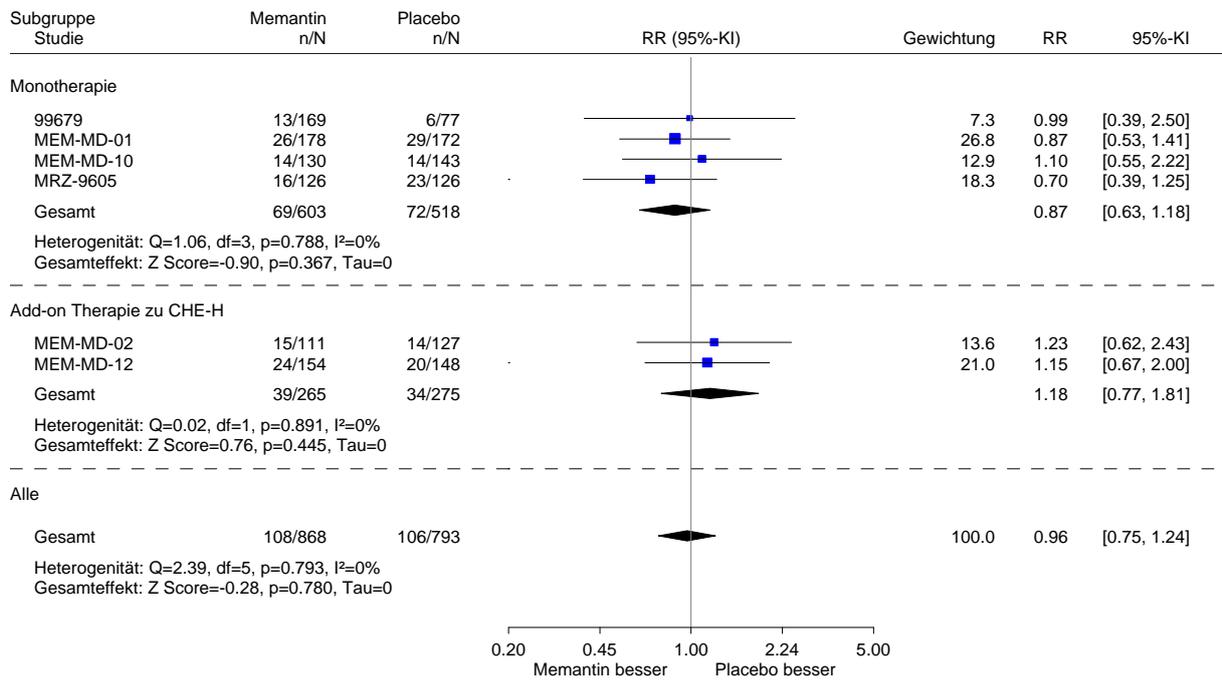


Abbildung 16: Meta-Analyse Todesfälle: Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse ohne 10116  
 mind. 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=1.32$ ,  $df=1$ ,  $p=0.251$ ,  $I^2=24.1\%$

Abbildung 17: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse ohne 10116  
 Abbruch wg UE  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

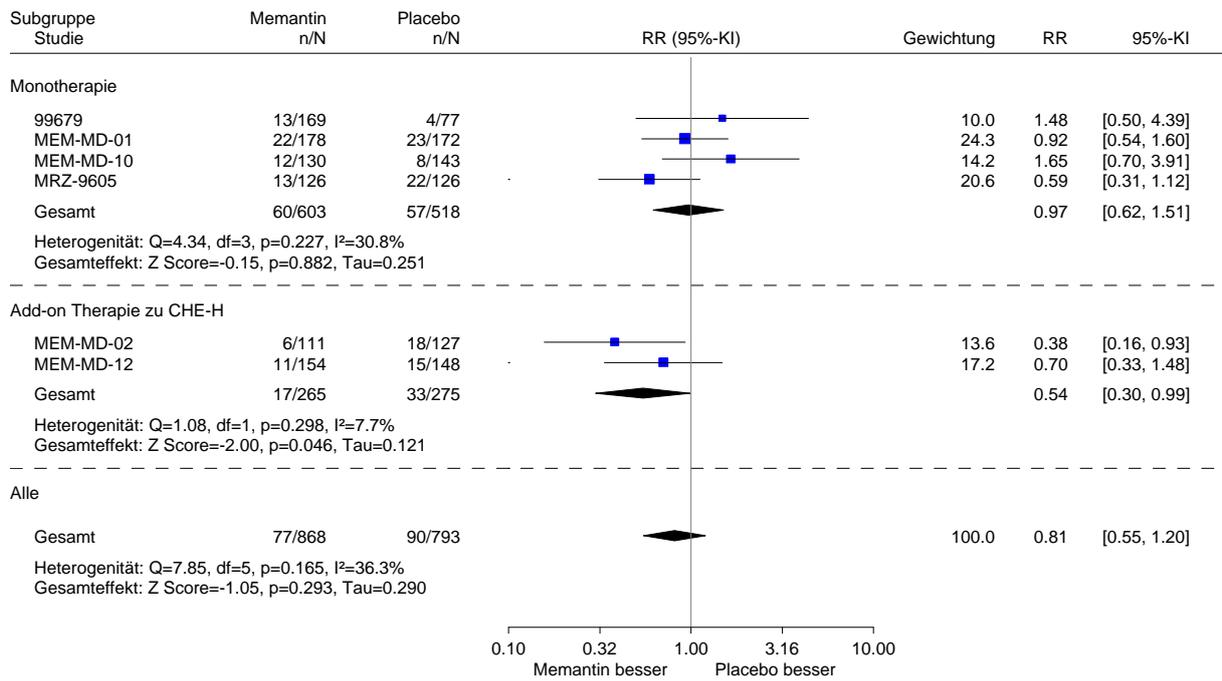
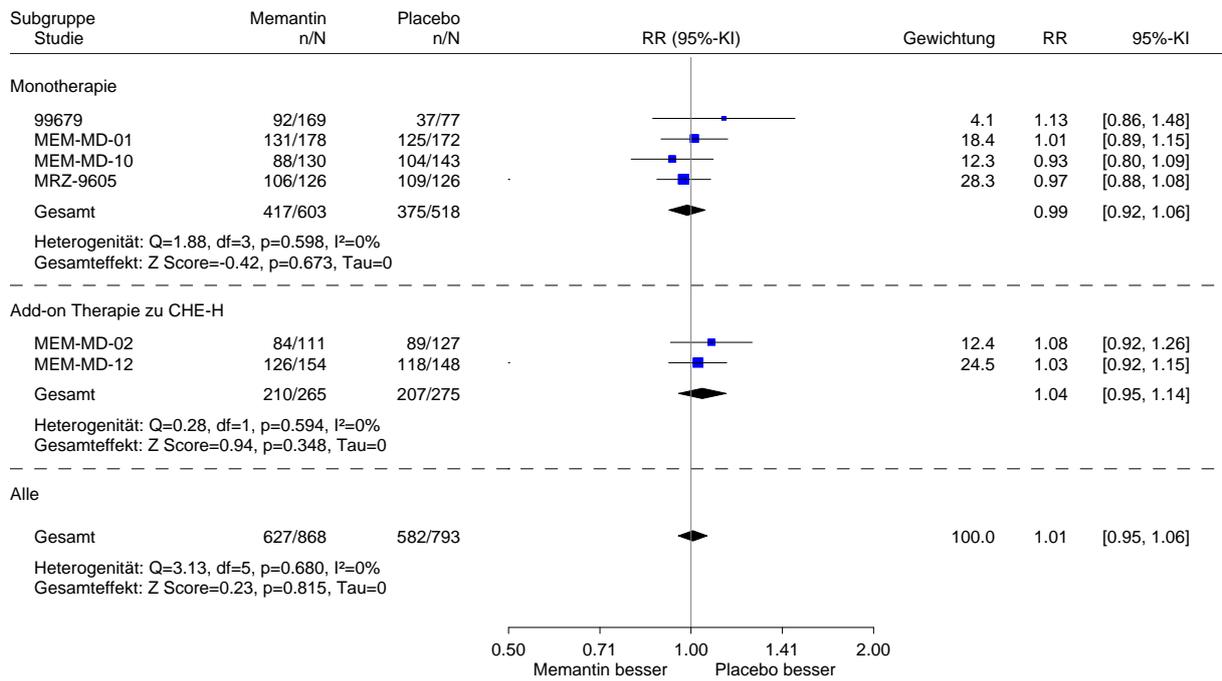


Abbildung 18: Meta-Analyse Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE):  
 Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse ohne 10116  
 Patienten mit mind. 1 UE  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=0.97$ ,  $df=1$ ,  $p=0.325$ ,  $I^2=0\%$

Abbildung 19: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten  
 alltagspraktische Fähigkeiten: ADCS-ADL-23, ADCS-ADL-sev  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

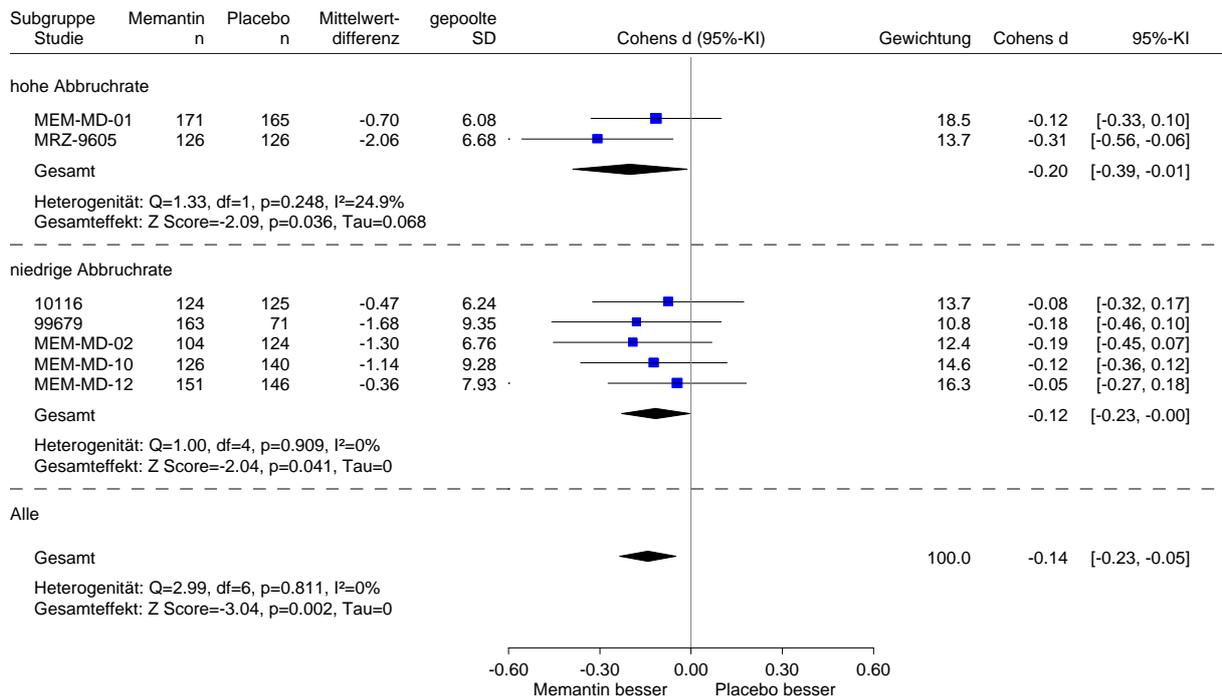


Abbildung 20: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten (Ergebnisse mit -1 multipliziert)

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten  
 Kognitive Leistung: ADAS-Cog, SIB  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

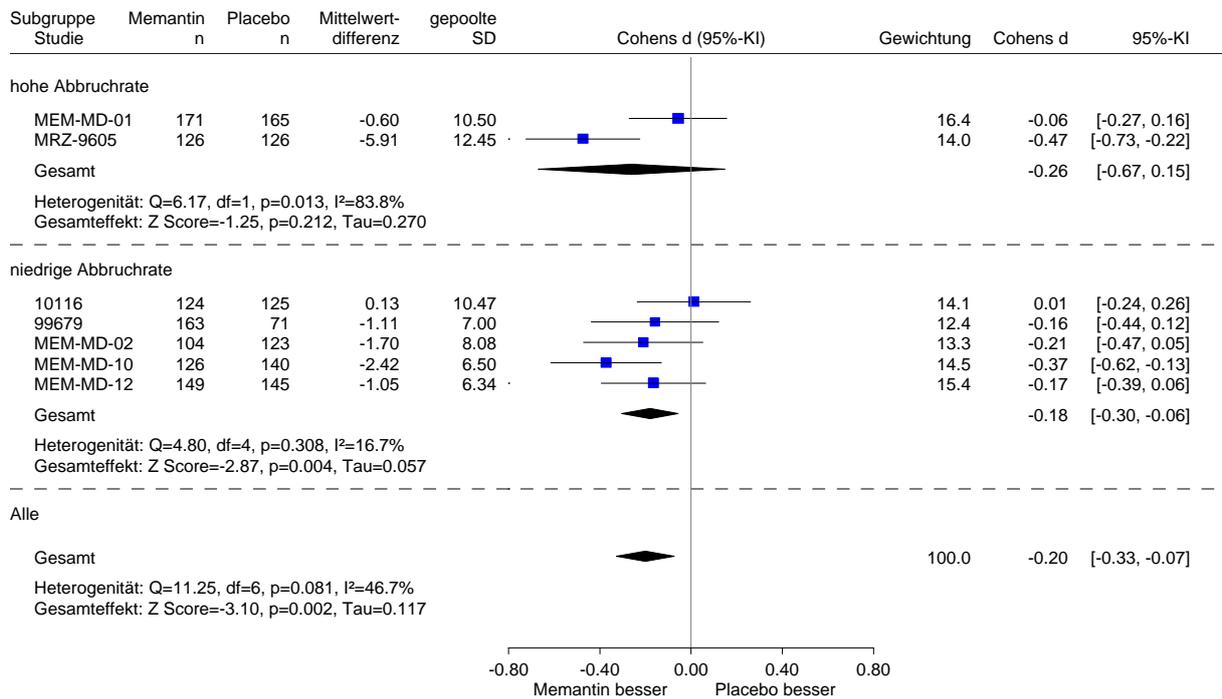


Abbildung 21: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten (SIB-Ergebnisse mit -1 multipliziert)

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten  
 Begleitende psychopathol. Symptome: NPI  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

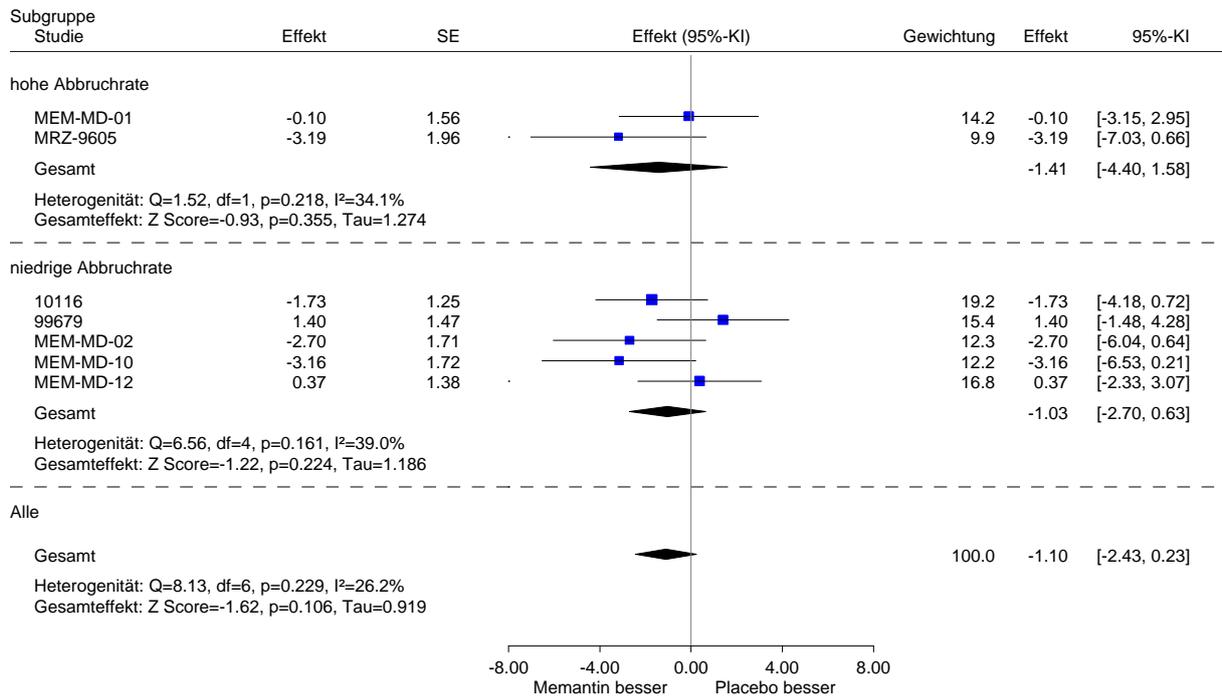


Abbildung 22: Meta-Analyse begleitende psychopathologische Symptome: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten  
 Todesfälle  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

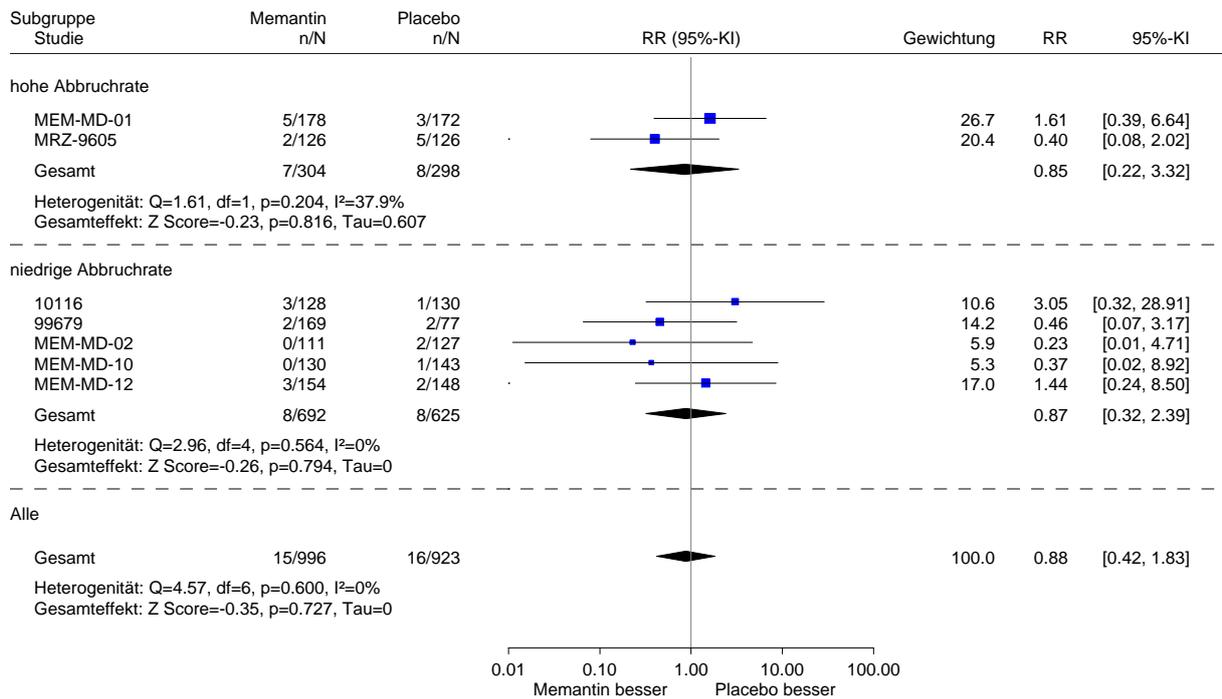
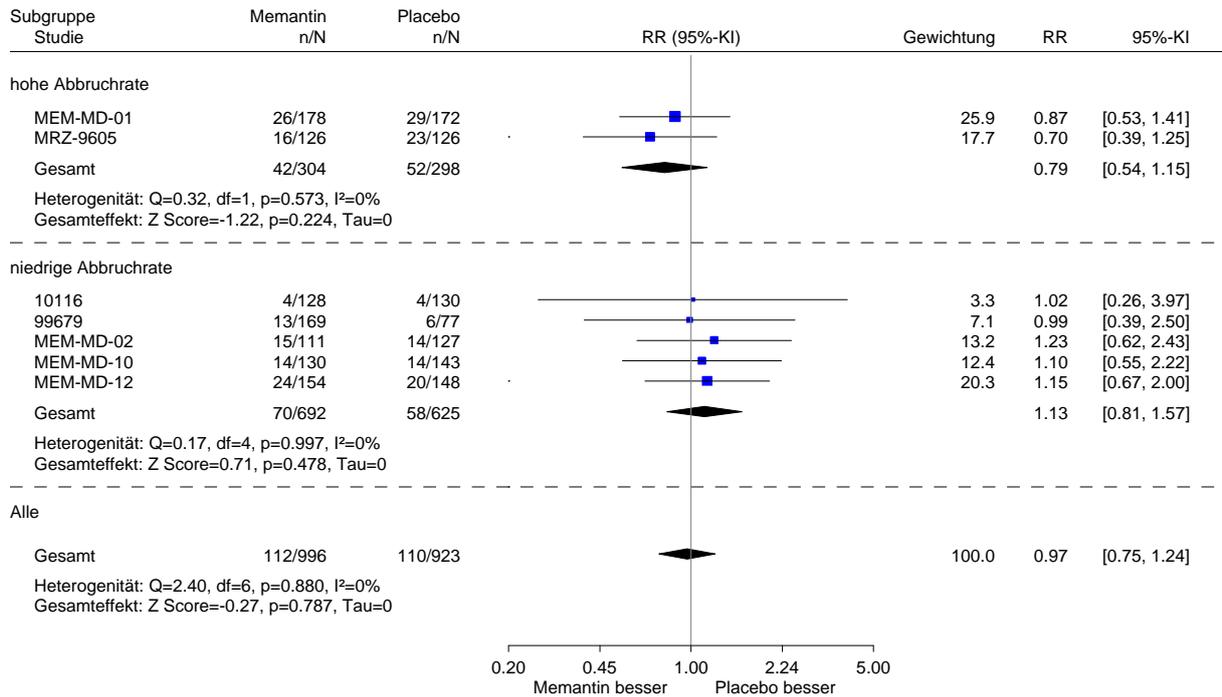


Abbildung 23: Meta-Analyse Todesfälle: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten  
 mind. 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=1.91$ ,  $df=1$ ,  $p=0.167$ ,  $I^2=47.6\%$

Abbildung 24: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten  
 Abbruch wg UE  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

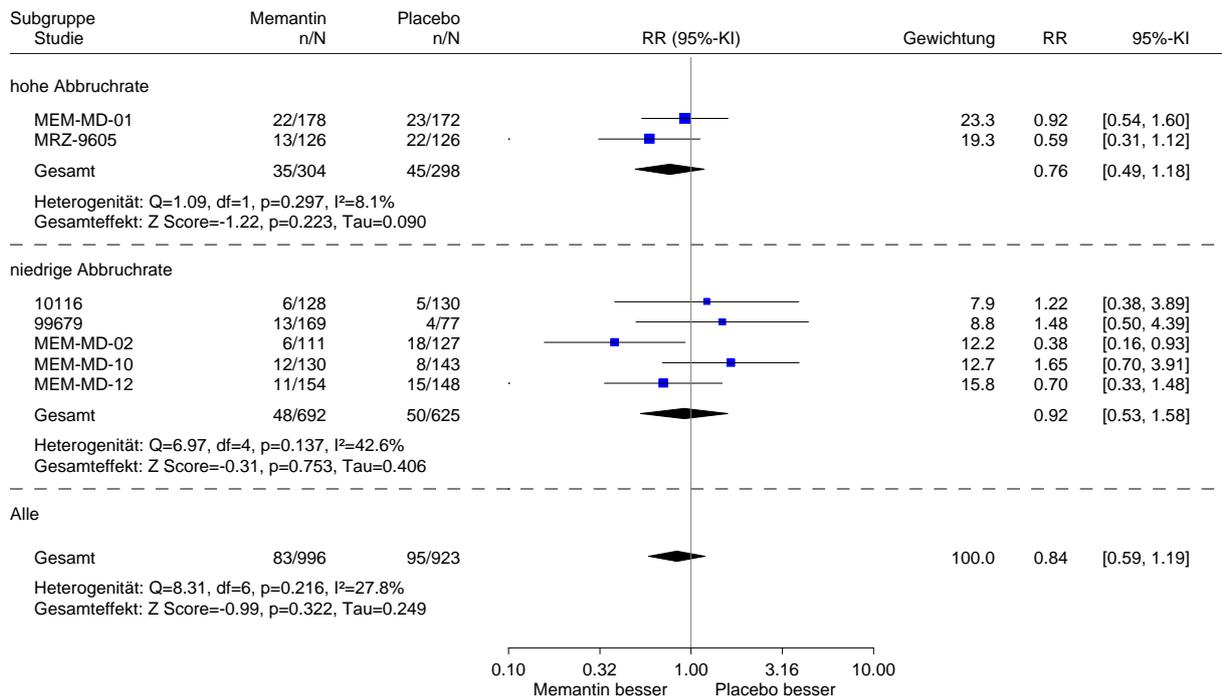
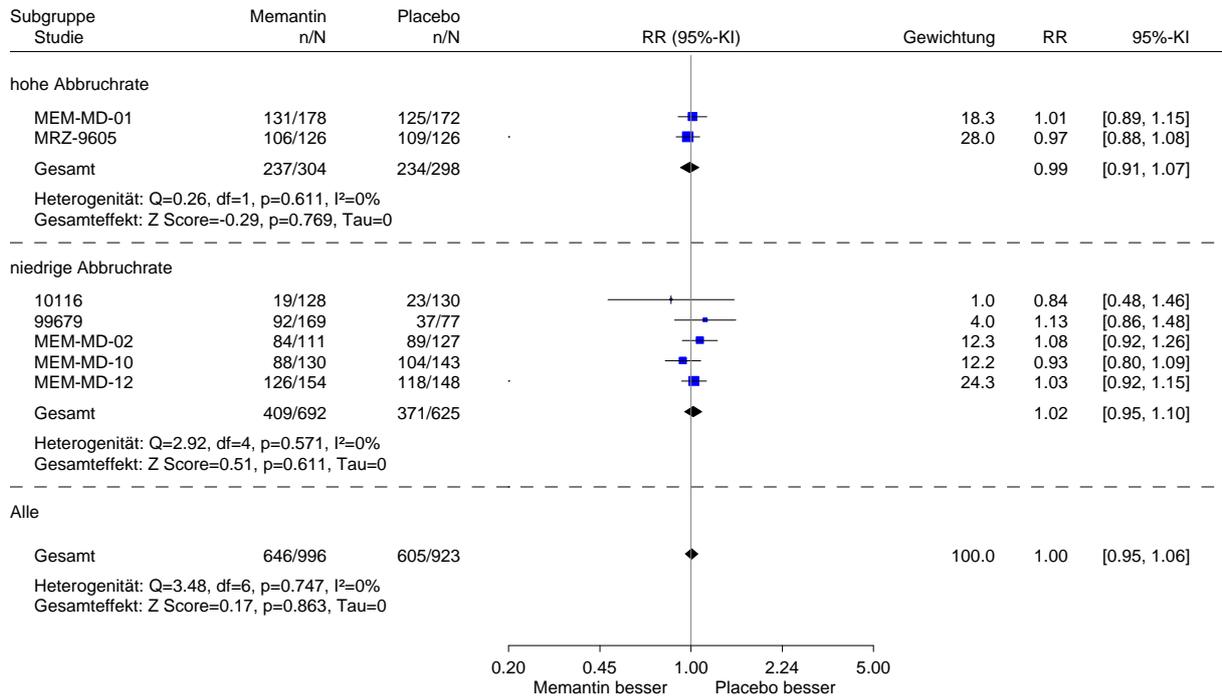


Abbildung 25: Meta-Analyse Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE): Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten

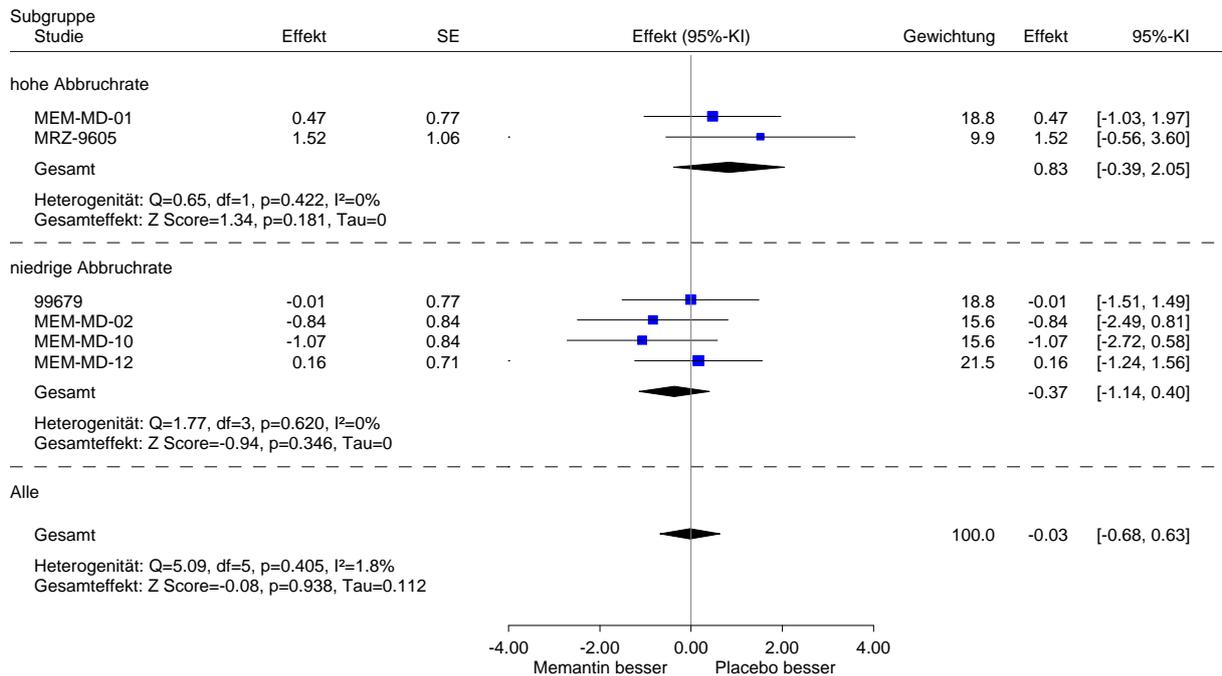
Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten  
 Patienten mit mind. 1 UE  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=0.29$ ,  $df=1$ ,  $p=0.587$ ,  $I^2=0\%$

Abbildung 26: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten

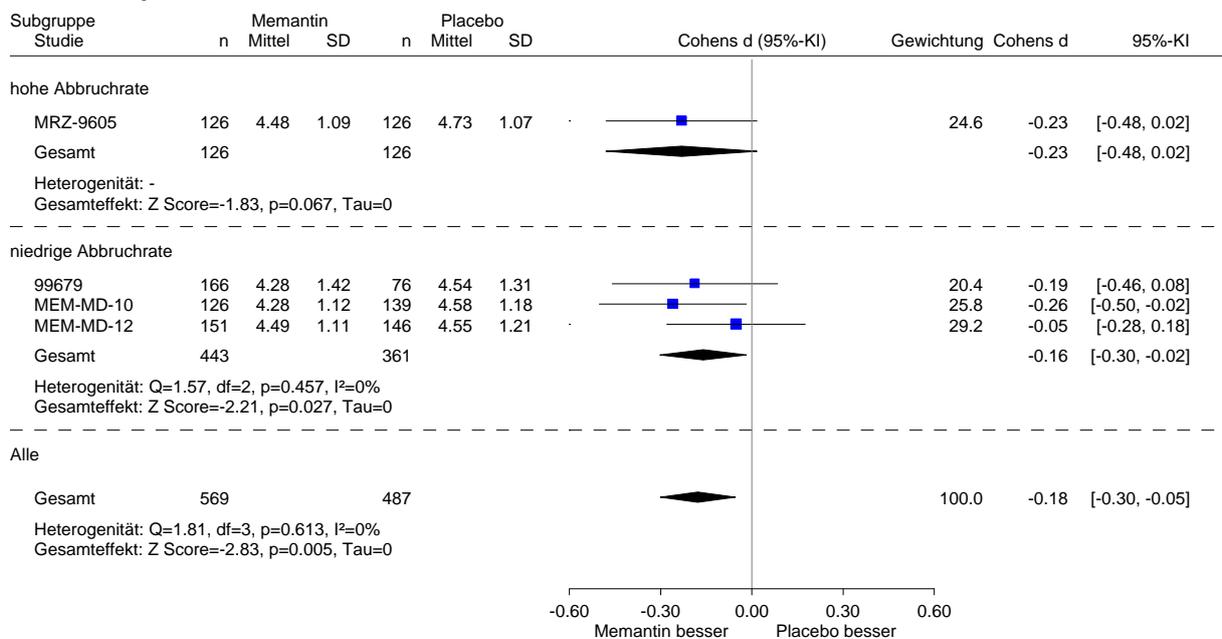
Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten  
 NPI-D  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=2.67$ ,  $df=1$ ,  $p=0.102$ ,  $I^2=62.6\%$

Abbildung 27: Meta-Analyse psychische Belastung der Angehörigen durch Verhaltensauffälligkeiten des Patienten (NPI-D): Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten

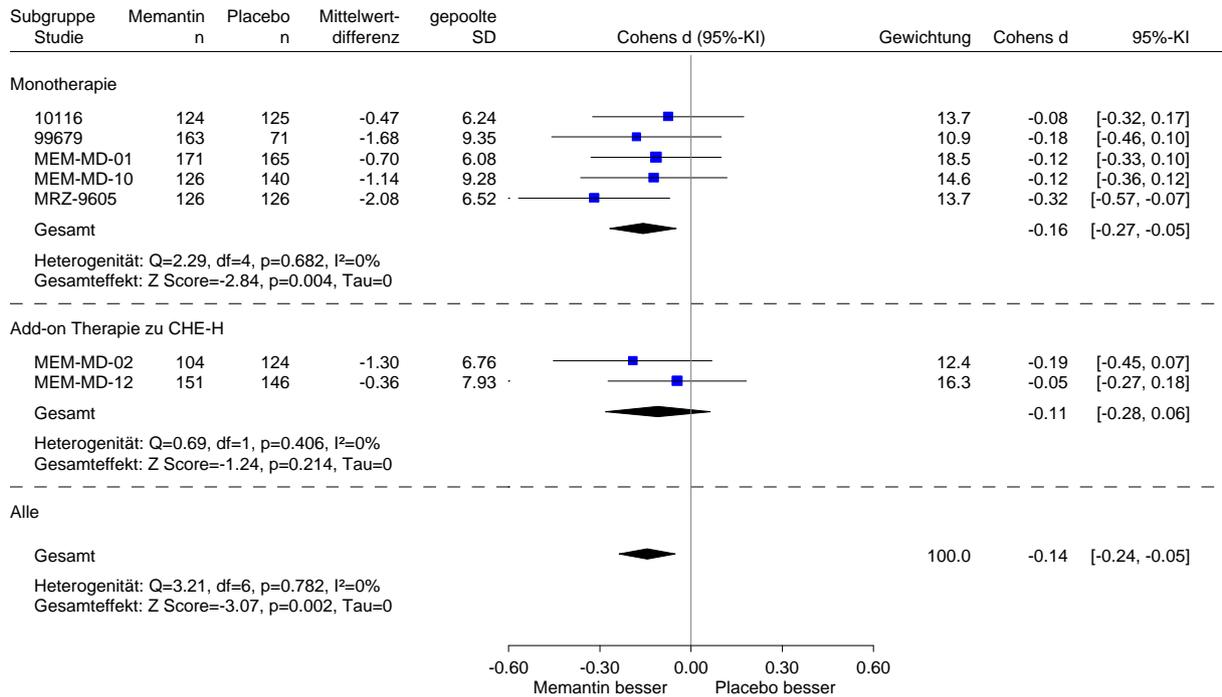
Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten  
 Klinisches Globalurteil: ADCS-CGIC-CBIC-plus, NYU-CIBIC-plus  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=0.24$ ,  $df=1$ ,  $p=0.623$ ,  $I^2=0\%$

Abbildung 28: Meta-Analyse klinisches Globalurteil: Sensitivitätsanalyse nach Abbruchraten

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse mit RDO-Auswertung der MRZ-9605  
 alltagspraktische Fähigkeiten: ADCS-ADL-23, ADCS-ADL-sev  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=0.23$ ,  $df=1$ ,  $p=0.635$ ,  $I^2=0\%$

Abbildung 29: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten: Sensitivitätsanalyse mit RDO-Auswertung der Studie MRZ-9605 (Ergebnisse mit -1 multipliziert)

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse mit RDO-Auswertung der MRZ-9605  
 Kognitive Leistung: ADAS-Cog, SIB  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

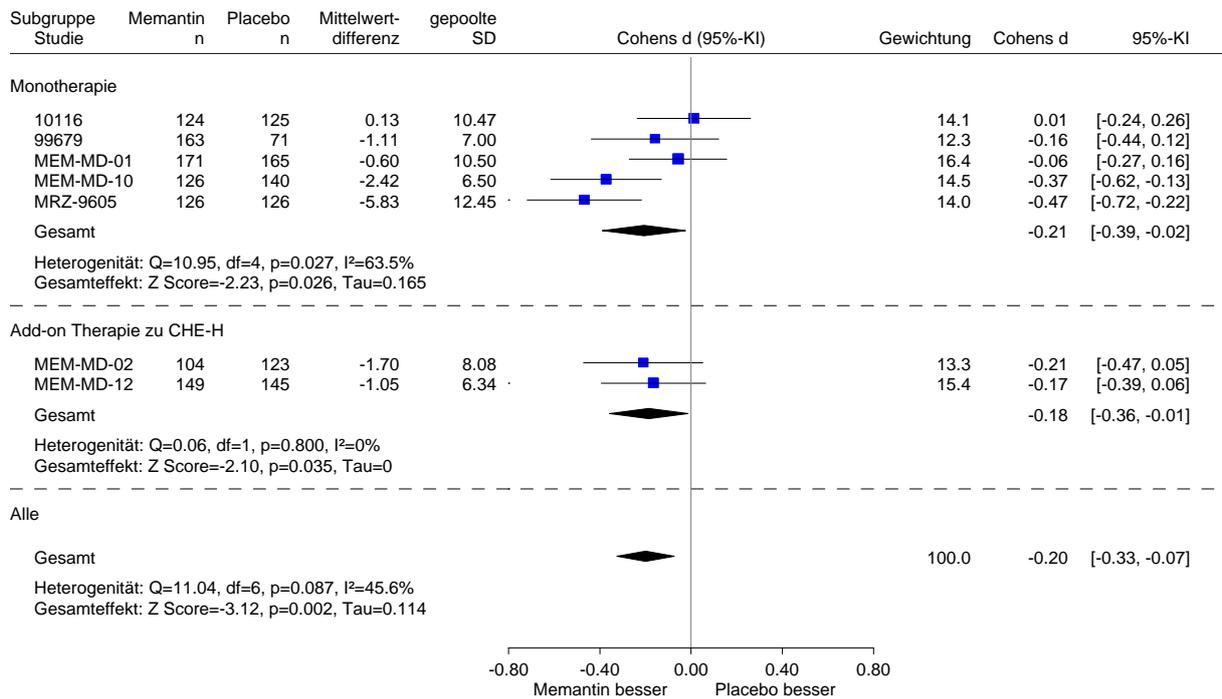
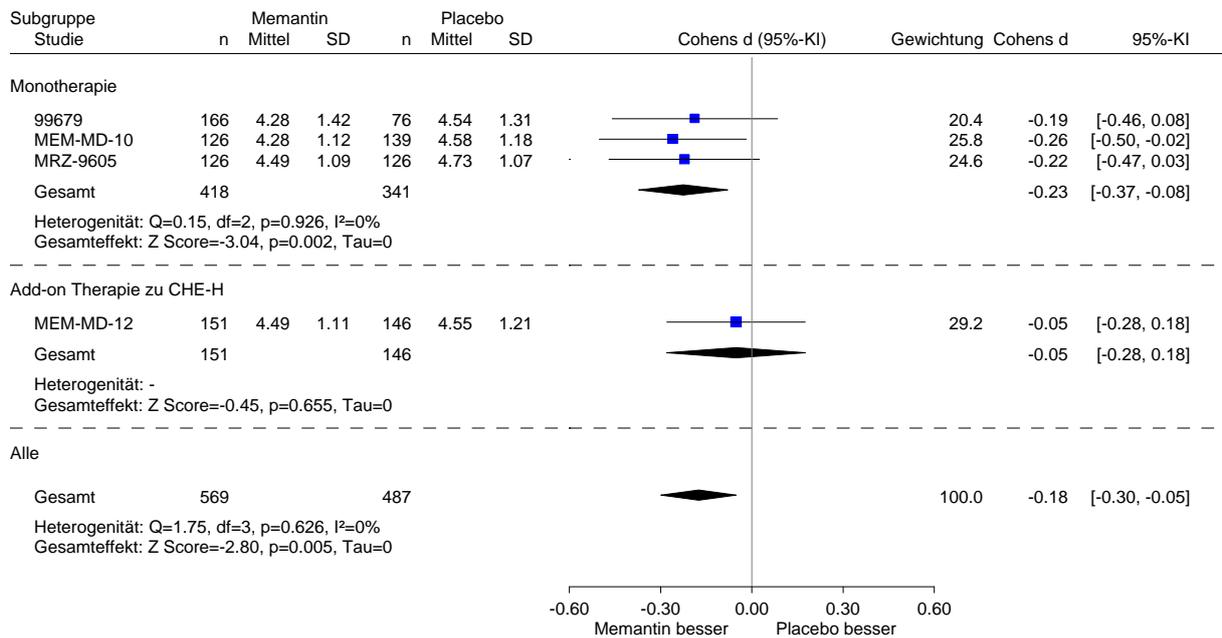


Abbildung 30: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit: Sensitivitätsanalyse mit RDO-Auswertung der Studie MRZ-9605 (SIB-Ergebnisse mit -1 multipliziert)

Memantin vs. Placebo - Sensitivitätsanalyse mit RDO-Auswertung der MRZ-9605  
 Klin. Globalurteil: ADCS-CGIC-CBIC-plus, NYU-CIBIC-plus  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=1.60$ ,  $df=1$ ,  $p=0.206$ ,  $I^2=37.4\%$

Abbildung 31: Meta-Analyse klinisches Globalurteil: Sensitivitätsanalyse mit RDO-Auswertung der Studie MRZ-9605

## Anhang G: Autorenanfragen

Tabelle 28 listet die ungeklärten Anfragen an Autoren potenziell relevanter Publikationen.

Tabelle 28: Unbeantwortete Autorenanfragen

<b>Autor</b>	<b>Anfrage</b>
R Bullock	Publikation oder Studienbericht zu MEDUSA-Studie [62]?
JL Cummings	Publikation zu Poster Cummings 2004 [163]?
SH Ferris	Beziehen sich die Poster Ferris 2004, Reisberg 2000a, Reisberg 2000b, Reisberg 2001, Reisberg 2002 und van Dyck 2004 [56,164-168] auf eine Studie [92]?
SM Graham	Publikation zu den Postern Graham 2003 und Graham 2004 [58,59]?
ER Potkin	Publikation zu Poster Potkin 2004 [57]?
B Reisberg	Publikation zu Poster Galasko 2003 [169]?
P Tariot	Publikation zu Poster Tariot 2003 [170]?
NP Vasavan-Nair	Als „ongoing“ angezeigte Studie des Douglas Institute [60] inzwischen abgeschlossen, Publikation ?
ZX Zhang	Subgruppenanalyse von Patienten mit moderater AD zur Studie Hu 2006 [82]?

**Anhang H: Charakteristika nicht eingeschlossener Studien**

Tabelle 29: Nicht eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie [Quelle]	Design	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Durchführungsort (Zahl der Zentren)	AD-Schweregrad MMSE-Score	Grund für Fehlen auswertbarer Dokumente
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>						
Alzheimer- COMBI- Studie [80,81,171- 174]	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	52 Wochen	Memantin 20 mg + Galantamin 24 mg: n = ? <sup>a</sup>  Placebo + Galantamin 24 mg: n = ? <sup>a</sup>	Deutschland (12)	leicht bis moderat 15–26	Studie noch in der Auswertungsphase (last patient visit Dezember 2008)
IE-2101 [72,175]	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Memantin 10 mg: n= 107 Memantin 20 mg: n = 100 Placebo: n =108	Japan (57)	moderat bis schwer 5–14	Partner der Firma Merz stellt Daten nicht zur Verfügung (last patient visit April 2004)
MEDUSA [62]	RCT	n. g.	CHE-H + Memantin: n = 15 CHE-H: n = 15 (plus 3 weitere Studienarme)	UK	n. g.	keine Antwort auf Autorenanfrage
MEM-MD-22 [68]	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Memantin 20 mg: n = 133 Placebo: n = 132	n. g. (30)	moderat bis schwer 5–18	Partner der Firma Merz hat Studienbericht noch nicht finalisiert (last patient visit März 2006)

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Nicht eingeschlossene Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie [Quelle]	Design	Studien-dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Durchführungsort (Zahl der Zentren)	AD-Schweregrad MMSE-Score	Grund für Fehlen auswertbarer Dokumente
<b>Intervention: Memantin vs. CHE-H</b>						
Hu 2006 [82]	RCT, parallel, offen, multizentrisch	16 Wochen	Memantin 20 mg: n = 50 Donepezil 5 mg: n = 50	China (6)	mild to moderate 10–26	keine Antwort auf Autorenanfrage nach Analyse der zulassungskonform behandelten Subgruppen
MEDUSA [62]	RCT	n. g.	Memantin: n = 15 CHE-H: n = 15 Rivastigmin: n = 15 (plus 2 weitere Studienarme)	UK	n. g.	keine Antwort auf Autorenanfrage
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen) und Autorenauskunft)</p> <p>a: Patientenzahl der zulassungskonform behandelten Subgruppen (MMSE &lt; 19) nicht bekannt, die Zahl in der Gesamtgruppe dieser Patienten betrug 53.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, CHE-H: Cholinesterasehemmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt.</p>						

### Anhang I: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### Externe Sachverständige, Berichterstellung

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Busse, Reinhard, Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Velasco Garrido, Marcial	nein							
Zentner, Annette, Dr.	nein							
Gericke, Christian, Dr.	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein

#### Externe Reviewer des Vorberichts

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Sauerland, Stefan, Priv.-Doz. Dr.	nein							

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>3</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>4</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>5</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>6</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

<sup>3</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>4</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>5</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>6</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?