

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 67

**Aktualisierungsrecherche zum  
Bericht A05-19A  
(Cholinesterasehemmer bei  
Alzheimer Demenz)**

**Rapid Report**

Auftrag A09-03  
Version 1.0  
Stand: 12.10.2009

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Aktualisierungsrecherche zum Bericht A05-19A (Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

20.08.2009

**Interne Auftragsnummer:**

A09-03

**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 Rapid Report wurde einem externen Review unterzogen. Das Review wurde durchgeführt von:

- Prof. Dr. med. Michael Hüll  
Zentrum für Geriatrie und Gerontologie Freiburg,  
Universitätsklinikum Freiburg

Die Offenlegung der potenziellen Interessenkonflikte des externen Reviewers findet sich in Anhang F.

## **Kurzfassung**

### **Fragestellung**

Im Februar 2007 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) einen Abschlussbericht zum Thema „Cholinesterasehemmer bei Alzheimer-Demenz“ erstellt (Auftrag A05-19A). Dieser Abschlussbericht stellte den ersten aus der Themenreihe „Alzheimer-Demenz“ dar. Bei Fertigstellung der vierten und letzten Bewertung (Auftrag A05-19C: „Memantin bei Alzheimer Demenz“) lag die Literaturrecherche des Abschlussberichts A05-19A bereits etwa 3 Jahre zurück. Daher hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das IQWiG beauftragt, festzustellen, ob inzwischen substanziell neue Evidenz zu den Cholinesterasehemmern veröffentlicht wurde, die das damalige Fazit entscheidend verändern könnte, sodass eine Neubewertung der Cholinesterasehemmer zu empfehlen wäre.

### **Methoden**

Die Methodik zur Erstellung des vorliegenden Rapid Reports wurde vorab in einer Projektskizze beschrieben (Version 1.0 vom 03.09.2009). Die Kriterien für die Studiauswahl entsprachen dabei denjenigen im Abschlussbericht A05-19A, ergänzt um den Einschluss von Studien zu Rivastigmin als transdermales System (TTS), da dieses erst nach Fertigstellung des Abschlussberichts A05-19A zugelassen wurde. Berücksichtigt wurden randomisierte kontrollierte Studien zu Cholinesterasehemmern (im Vergleich zu Placebo, einer anderen antidementiven Behandlung oder im Vergleich untereinander) mit einer Laufzeit von mindestens 16 Wochen. Gemäß Zulassungsstatus wurden nur Studien mit Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz berücksichtigt.

Zur Studienidentifikation wurde eine systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane Library durchgeführt. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen, Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht. Alle Quellen wurden im September 2009 durchsucht. Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Das Verhältnis von neuer im Vergleich zu bereits im Abschlussbericht A05-19A identifizierter Datenmenge wurde zielgrößenbezogen beschrieben. Zudem wurden die in den neu identifizierten Studien beobachteten Effekte (sofern in den Publikationen verfügbar) denen des Abschlussberichts A05-19A gegenübergestellt. Anhand dieser Gegenüberstellung wurde abgeschätzt, ob die Aussage zu der jeweiligen Zielgröße im Fazit des Abschlussberichts A05-19A unter Berücksichtigung der Daten robust erscheint.

Auf Basis der Informationen zu allen Zielgrößen wurde abschließend begründet dargestellt, ob eine Aktualisierung des Abschlussberichts A05-19A sinnvoll erscheint. Dabei konnte die

Empfehlung für einzelne Teile der Bewertung unterschiedlich sein (z. B. Empfehlung für eine Aktualisierung nur für 1 der 3 Wirkstoffe oder nur für eine bestimmte Dosis).

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 9 relevante Studien identifiziert, davon 2 über die bibliografische Literaturrecherche. Für alle 7 zusätzlich in den Studienregistern identifizierten Studien wurden auch dort keine Vollpublikationen angegeben, allerdings wurde für 2 dieser Studien auf Studiensynopsen verwiesen, die umfangreiche Daten enthielten. Insgesamt lagen damit für 4 der 9 identifizierten Studien ausreichend Informationen vor, um die Ergebnisse denen des Abschlussberichts A05-19A gegenüberzustellen. Die 9 Studien teilten sich auf die einzelnen Therapievergleiche wie folgt auf (eine der Studien untersuchte mehrere relevante Therapievergleiche):

- Donepezil vs. Placebo: 2 Studien (beide unpubliziert, aber 1 Studie mit Studiensynopse)
- Galantamin vs. Placebo: 3 Studien (alle unpubliziert, aber 1 Studie mit Studiensynopse)
- Rivastigmin (p. o.) vs. Placebo: 1 Studie (publiziert)
- Galantamin vs. Donepezil: 1 Studie (publiziert)
- Rivastigmin (TTS) vs. Placebo: 2 Studien (1 publiziert, 1 unpubliziert)
- Rivastigmin (TTS) vs. Rivastigmin (p. o.): 2 Studien (1 publiziert, 1 unpubliziert)

### *Donepezil vs. Placebo*

Die Einbeziehung der Ergebnisse der Studie mit Studiensynopse (REFLECT-1) änderte die Aussagen des Abschlussberichts A05-19A nicht. Aufgrund der geringen Größe der unpublizierten Studie im Vergleich zur Datenmenge des Abschlussberichts A05-19A und unter Berücksichtigung der im Abschlussbericht A05-19A festgestellten und durch die REFLECT-1-Studie bestätigten Effekte erscheint es unwahrscheinlich, dass die Einbeziehung der unpublizierten Studie die Ergebnisse des Abschlussberichts A05-19A qualitativ ändert.

Zusammenfassend ergab sich kein Anhaltspunkt dafür, dass eine erneute Bewertung des Vergleichs Donepezil vs. Placebo die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.

### *Galantamin vs. Placebo*

Von den 3 identifizierten Studien zum Vergleich Galantamin vs. Placebo lagen nur für 1 Studie (3301) auswertbare Ergebnisse in Form einer Studiensynopse vor. In diese Studie wurden ca. 400 Patienten eingeschlossen. Für eine weitere Studie mit knapp 1000 Patienten lagen keine Ergebnisse vor. Für die dritte Studie lag zwar ein Kongressabstract vor, die

Ergebnisdarstellung war dort jedoch entsprechend eingeschränkt. Diese dritte Studie ist von besonderer Bedeutung, da sie einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren einschließt. In Anbetracht der vergleichsweise großen Datenmenge ohne verfügbare Ergebnisse wurde auf eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studie 3301 und derer des Abschlussberichts A05-19A verzichtet. Insgesamt erscheint es möglich, dass eine erneute Bewertung des Vergleichs Galantamin vs. Placebo die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.

#### *Rivastigmin (p. o.) vs. Placebo*

Die Einbeziehung der Ergebnisse der publizierten IDEAL-Studie zur Fragestellung Rivastigmin (p. o.) vs. Placebo änderte die Aussagen des Abschlussberichts A05-19A nicht. Damit ergab sich kein Anhaltspunkt dafür, dass eine erneute Bewertung des Vergleichs Rivastigmin (p. o.) vs. Placebo die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.

#### *Galantamin vs. Donepezil*

Die Einbeziehung der Ergebnisse der publizierten Studie Hong 2006 zur Fragestellung Galantamin vs. Donepezil änderte die Aussagen des Abschlussberichts A05-19A nicht. Damit ergab sich kein Anhaltspunkt dafür, dass eine erneute Bewertung des Vergleichs Galantamin vs. Donepezil die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.

#### *Rivastigmin (TTS) vs. Placebo und vs. Rivastigmin (p. o.)*

Neben der publizierten IDEAL-Studie wurden 2 weitere, unpublizierte Studien zu Rivastigmin (TTS) identifiziert. Diese Studien schlossen insgesamt ca. 1000 Patienten ein, während die IDEAL-Studie insgesamt ca. 900 zulassungskonform behandelte Patienten einschloss. Da neben der IDEAL-Studie damit zusätzliche, unpublizierte Daten in relevanter Größenordnung vorliegen, ist eine Bewertung des Rivastigminpflasters allein auf Basis der IDEAL-Studie nicht sinnvoll.

Zusammenfassend handelt es sich bei der Bewertung der neuen, transdermalen Applikationsform von Rivastigmin um eine neue Fragestellung, die im Abschlussbericht A05-19A noch nicht bearbeitet wurde. Eine Bearbeitung dieser Fragestellung würde daher zu neuen Aussagen im Vergleich zu den im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen führen.

### **Fazit**

Für die Vergleiche Donepezil vs. Placebo und Rivastigmin (p. o.) vs. Placebo lässt sich kein Anhaltspunkt dafür erkennen, dass eine erneute Bewertung dieser Fragestellungen die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert. Auch für die direkten Vergleiche zwischen den 3 Cholinesterasehemmern Donepezil, Galantamin und Rivastigmin ergibt sich

jeweils kein Anhaltspunkt dafür, dass eine erneute Bewertung dieser Fragestellungen die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.

Für den Vergleich Galantamin vs. Placebo erscheint es hingegen aufgrund einer relevanten Menge unpublizierter Daten möglich, dass eine erneute Bewertung dieser Fragestellung die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.

Nach Fertigstellung des Abschlussberichts A05-19A wurde eine neue Applikationsform von Rivastigmin zugelassen (Pflaster zur transdermalen Applikation). Diese Applikationsform wurde daher im Abschlussbericht A05-19A nicht bewertet. Eine Bearbeitung dieser Fragestellung würde daher zu neuen Aussagen im Vergleich zu den im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen führen.

**Schlagwörter:** Cholinesterasehemmer, Donepezil, Galantamin, Rivastigmin, Alzheimer Demenz, systematische Übersicht

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>ix</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>x</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xi</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung .....</b>	<b>2</b>
<b>3 Projektablauf .....</b>	<b>3</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>3</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>4</b>
<b>4.1 Kriterien für die Berücksichtigung von Studien in dieser     Untersuchung.....</b>	<b>4</b>
4.1.1 Population.....	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	4
4.1.3 Endpunkte.....	5
4.1.4 Studientypen.....	6
4.1.5 Studiendauer .....	6
4.1.6 Zusätzliche Informationen.....	6
4.1.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für die Berücksichtigung von Studien.....	6
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>7</b>
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche.....	7
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	7
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	8
<b>4.3 Informationsbewertung .....</b>	<b>8</b>
<b>4.4 Informationsextraktion, -synthese und -analyse .....</b>	<b>8</b>
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	8
4.4.2 Bewertung der Fazitrelevanz der neu identifizierten Studien .....	9
4.4.3 Sensitivitätsanalysen und Analysen zu Effektmodifikatoren.....	9
<b>4.5 Änderungen im Vergleich zur Projektskizze.....</b>	<b>10</b>



<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>11</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>11</b>
5.1.1	Literaturrecherche .....	11
5.1.2	Studienregister.....	13
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen .....	13
5.1.4	Resultierender Studienpool .....	14
<b>5.2</b>	<b>Bewertung der vorliegenden Informationen.....</b>	<b>16</b>
5.2.1	Donepezil .....	16
5.2.2	Galantamin .....	21
5.2.3	Rivastigmin – peroral .....	23
5.2.4	Galantamin vs. Donepezil .....	28
5.2.5	Rivastigmin – transdermales Pflaster .....	34
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Diskussion.....</b>	<b>36</b>
<b>6.1</b>	<b>Ergebnisse anderer aktueller systematischer Übersichten.....</b>	<b>37</b>
<b>6.2</b>	<b>Studien zu Cholinesterasehemmern, die in anderen Abschlussberichten des IQWiG bereits berücksichtigt wurden .....</b>	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>39</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>40</b>
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>43</b>
	<b>Anhang A: Suchstrategien.....</b>	<b>47</b>
	<b>Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber nicht berücksichtigten Publikationen mit Angabe des Kriteriums .....</b>	<b>51</b>
	<b>Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten.....</b>	<b>56</b>
	<b>Anhang D: Meta-Analysen zum Vergleich Donepezil vs. Placebo.....</b>	<b>57</b>
	<b>Anhang E: Ergebnisse zu Rivastigmin (TTS) in der IDEAL-Studie.....</b>	<b>61</b>
	<b>Anhang F: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Reviewers.....</b>	<b>63</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für die Berücksichtigung von Studien.....	6
Tabelle 2: Relevante Dokumente aus der Studienregisterrecherche.....	13
Tabelle 3: Studienpool .....	15
Tabelle 4: Studien zum Vergleich Donepezil vs. Placebo .....	18
Tabelle 5: Gegenüberstellung und Synthese der Ergebnisse der REFLECT-1-Studie und derer des Abschlussberichts A05-19A (Donepezil vs. Placebo).....	19
Tabelle 6: Datenmenge und Ergebnisse des Abschlussberichts A05-19A inklusive der Studie REFLECT-1 zum Vergleich Donepezil vs. Placebo bei Endpunkten, die auch in der Studie AZ3106242 erhoben wurden (Ergebnisse der Studie AZ3106242 bisher unveröffentlicht).....	20
Tabelle 7: Studien zum Vergleich Galantamin vs. Placebo .....	22
Tabelle 8: Studien zum Vergleich Rivastigmin (p. o.) vs. Placebo .....	24
Tabelle 9: Vergleich der Ergebnisse der IDEAL-Studie mit denen des Abschlussberichts A05-19A (Rivastigmin p. o. vs. Placebo).....	25
Tabelle 10: Studien zum Vergleich Galantamin vs. Donepezil .....	29
Tabelle 11: Vergleich der Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten, psychopathologischen Symptomen und zur Kognition in den Studien Hong 2006 und Wilcock 2003 (Galantamin vs. Donepezil) .....	30
Tabelle 12: Vergleich der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in den Studien Hong 2006 und Wilcock 2003 (Galantamin vs. Donepezil) .....	32
Tabelle 13: Vergleich der Ergebnisse zu häufigen unerwünschten Ereignissen in den Studien Hong 2006 und Wilcock 2003 (Galantamin vs. Donepezil) .....	33
Tabelle 14: Studien zur Untersuchung von Rivastigmin (TTS).....	35
Tabelle 15: Studien zu Cholinesterasehemmern, die in anderen Abschlussberichten des IQWiG zum Thema „Alzheimer Demenz“ bereits berücksichtigt wurden .....	38
Tabelle 16: Ergebnisse der IDEAL-Studie zu Rivastigmin (TTS) ohne Darstellung des Studienarms TTS 20 cm <sup>2</sup> (nicht zugelassen) .....	61

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening .....	12
Abbildung 2: Fragestellungsbezogene Darstellung des Studienpools .....	14
Abbildung 3: Rivastigmin: Meta-Analyse zu alltagspraktischen Fähigkeiten aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 49, Seite 235), ergänzt um die IDEAL-Studie.....	26
Abbildung 4: Rivastigmin: Meta-Analyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 50, Seite 236), ergänzt um die IDEAL-Studie.....	27
Abbildung 5: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 51, Seite 237), ergänzt um die IDEAL-Studie.....	27
Abbildung 6: Galantamin vs. Donepezil: Meta-Analyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit .....	31
Abbildung 7: Donepezil: Meta-Analyse zu alltagspraktischen Fähigkeiten aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung in der Dokumentation der Stellungnahmen zum Vorbericht: Stellungnahme Firma Eisai), ergänzt um die REFLECT-1-Studie .....	57
Abbildung 8: Donepezil: Meta-Analyse zur begleitenden Psychopathologie aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 3, Seite 90), ergänzt um die REFLECT-1-Studie .....	57
Abbildung 9: Donepezil: Meta-Analyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 4, Seite 93), ergänzt um die REFLECT-1-Studie .....	58
Abbildung 10: Donepezil: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 10, Seite 101), ergänzt um die REFLECT-1-Studie .....	58
Abbildung 11: Donepezil: Meta-Analyse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 13, Seite 103), ergänzt um die REFLECT-1-Studie .....	59
Abbildung 12: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt Übelkeit aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 16, Seite 105), ergänzt um die REFLECT-1-Studie .....	59
Abbildung 13: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt Diarrhöe aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 22, Seite 107), ergänzt um die REFLECT-1-Studie .....	60

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale
ALOIS	Alzheimer's and Cognitive Improvement Studies Register
ANCOVA	Kovarianzanalyse
BADLS	Bristol Activities of Daily Living Scale
CHID via ADEAR	Combined Health Information Database via Alzheimer's Disease Education & Referral Center
DD	Double-Dummy
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
KI	Konfidenzintervall
ICD	International Classification of Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini Mental State Examination
N	Anzahl
n. g.	nicht genannt
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPI-D	Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale
p. o.	orale Applikation
SD	Standardabweichung
TTS	transdermale Applikation (transdermales therapeutisches System)
WHO	World Health Organization
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Im Februar 2007 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) einen Abschlussbericht zum Thema „Cholinesterasehemmer bei Alzheimer-Demenz“ erstellt (Auftrag A05-19A). Dieser Abschlussbericht stellte den ersten aus der Themenreihe „Alzheimer-Demenz“ dar. Bei Fertigstellung der vierten und letzten Bewertung (Auftrag A05-19C: „Memantin bei Alzheimer Demenz“ [1]) lag die Literaturrecherche des Abschlussberichts A05-19A bereits etwa 3 Jahre zurück. Daher hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das IQWiG beauftragt, festzustellen, ob inzwischen substantiell neue Evidenz zu den Cholinesterasehemmern veröffentlicht wurde, die das damalige Fazit entscheidend verändern könnte, sodass eine Neubewertung der Cholinesterasehemmer zu empfehlen wäre.

Die Epidemiologie, Pathogenese, Diagnose, Behandlungsmöglichkeiten und Methoden der Therapieevaluation der Alzheimer Demenz wurden bereits im Abschlussbericht A05-19A [2] erörtert, zu dem diese Aktualisierungsrecherche erstellt werden soll. Daher wird an dieser Stelle dieser Kontext nicht erneut dargestellt, sondern auf den genannten Bericht verwiesen.

## 2 Ziele der Untersuchung

Im April 2007 wurde der Abschlussbericht A05-19A des IQWiG „Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz“ mit Stand Februar 2007 (Zeitpunkt der letzten Literaturrecherche 12.06.2006) veröffentlicht [2]. Er wird im Folgenden kurz als „Abschlussbericht A05-19A“ bezeichnet.

Ziele der damaligen Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem Cholinesterasehemmer bei der Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Placebogabe hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele

sowie

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem Cholinesterasehemmer bei der Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Behandlung mit einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Therapieoption hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Unter „Cholinesterasehemmer“ sind dabei alle diejenigen Wirkstoffe dieser Wirkstoffgruppe zu verstehen, die in Deutschland zur Behandlung der Alzheimer Demenz zugelassen und erhältlich sind. Dies sind die Wirkstoffe:

- Donepezil
- Galantamin
- Rivastigmin

Das Ziel dieses Rapid Reports bestand darin, festzustellen, ob seit dem Abschlussbericht A05-19A substanziell neue Evidenz veröffentlicht wurde, die das damalige Fazit entscheidend verändern könnte, sodass eine Neubewertung der Cholinesterasehemmer zu empfehlen wäre.

### **3 Projektablauf**

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 20.08.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer Aktualisierungsrecherche zum Bericht A05-19A (Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz) beauftragt.

Die Methodik zur Erstellung des vorliegenden Rapid Reports wurde vorab in einer Projektskizze beschrieben (Version 1.0 vom 03.09.2009). Anschließend wurde innerhalb des IQWiG ein Entwurf des Rapid Reports erstellt. Dieser Entwurf wurde einem externen Review unterzogen. Der vorliegende Rapid Report wurde unter Berücksichtigung der Kommentare des externen Reviews erstellt. Nach Fertigstellung wurde der Rapid Report dem G-BA übermittelt und 4 Wochen später im Internet veröffentlicht.

## **4 Methoden**

Die Kriterien für die Berücksichtigung von Studien in diesem Rapid Report sind weitestgehend identisch mit den Ein- und Ausschlusskriterien des Abschlussberichts A05-19A. Die Methodik der Bewertung, Extraktion, Synthese und Analyse der Informationen wurde stark gekürzt. Die Änderungen ergaben sich zum einen dadurch, dass der jetzige Bericht als Rapid Report verfasst wird. Details hierzu können in den Methoden des IQWiG nachgelesen werden [3]. Zum anderen fokussiert die Methodik auf die in Kapitel 2 beschriebene stark reduzierte Zielsetzung. Abweichungen von der Methodik des Abschlussberichts A05-19A werden im Folgenden beschrieben und ggf. gesondert gekennzeichnet.

### **4.1 Kriterien für die Berücksichtigung von Studien in dieser Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

Aufgrund der Epidemiologie der Alzheimer Demenz und des Zulassungsstatus der Cholinesterasehemmer sollten Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Alzheimer Demenz und Patienten mit einer Mischform aus Alzheimer Demenz und einer vaskulären Schädigung des Gehirns in die Untersuchung einbezogen werden. Diese Definition erlaubt z. B. auch die gleichzeitige Diagnose einer vaskulären Demenz bei vorliegender Alzheimer Demenz. Die Diagnosesicherung muss anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z. B. ICD-9, ICD-10, DSM-III-R, DSM-IV oder NINCDS-ADRDA), wie in der einschlägigen EMEA-Publikation beschrieben, erfolgen [4]. Für die Bestimmung des Schweregrades wurde die jeweilige Bezeichnung in der Studie herangezogen. Die verwendeten Einteilungen der bereits im Abschlussbericht A05-19A identifizierten Studien waren nicht zwangsläufig konsistent mit anderen Klassifikationsschemata und auch zwischen den Studien gab es geringe Abweichungen. Grob lässt sich klassifizieren, dass für die Bezeichnung „mittelschwere Demenz“ meist ein Punktwert in der MMSE von mindestens 10 gefordert wurde und für die Bezeichnung „leichte Demenz“ mindestens 20 Punkte (bis maximal 26).

Studien, bei denen ausschließlich Patienten mit einer leichten kognitiven Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI), einer vaskulären Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Lewy-Körper-Demenz, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform eingeschlossen wurden, wurden nicht berücksichtigt.

#### **4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Berücksichtigt wurden die 3 Cholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin in jeglicher Darreichungsform. Durch eine Vorabrecherche wurde geklärt, dass seit Fertigstellung des Abschlussberichts A05-19A keine weiteren Cholinesterasehemmer in



Deutschland zugelassen wurden. Allerdings wurde 2007 eine weitere Darreichungsform für Rivastigmin (transdermales Pflaster, TTS) neu zugelassen [5].

Als Vergleichsinterventionen wurden eine Placebobehandlung und jegliche andere medikamentöse (einschließlich eines anderen Cholinesterasehemmers als des in der jeweiligen Interventionsgruppe verwendeten) und nichtmedikamentöse Therapieoptionen bei der Alzheimer Demenz betrachtet.

### **4.1.3 Endpunkte**

Für die Untersuchung wurden folgende relevante Endpunkte verwendet:

#### **Patientenrelevante Endpunkte**

- Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (alltagspraktische Fähigkeiten)
- begleitende psychopathologische Symptome (z. B. Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit)
- kognitive Leistungsfähigkeit
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)
- Mortalität
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen

#### **Angehörigenrelevante Endpunkte**

- Lebensqualität der betreuenden Angehörigen<sup>1</sup>
- Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en

Im Unterschied zum Abschlussbericht A05-19A wurde bei der obigen Formulierung der Endpunkte keine Effektrichtung vorweggenommen. Außerdem wurde der Begriff „krankheitsbezogene Lebensqualität“ durch den Begriff „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und die Bezeichnung „therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse“ durch die Bezeichnung „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ ersetzt. Auf die ergänzende Untersuchung von Ergebnissen, die sich auf „die Besserung bzw. den Erhalt des klinischen Krankheitsstadiums gemäß dem klinischen Eindruck“ (klinisches Globalurteil) beziehen,

---

<sup>1</sup> Mit dem Begriff „Angehörige“ sind im Folgenden in aller Regel die direkten Angehörigen, aber auch andere betreuende Personen gemeint (im Sinne des englischen Begriffes „caregiver“).

wurde verzichtet, da dieser nicht fazitrelevanten Zielgröße im Rahmen der reduzierten Zielsetzung dieses Rapid Reports keine Relevanz zukam.

#### 4.1.4 Studientypen

Für den zu erstellenden Rapid Report wurden analog dem Abschlussbericht A05-19A ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur berücksichtigt.

#### 4.1.5 Studiendauer

Für den Rapid Report wurde analog dem Abschlussbericht A05-19A eine Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen festgelegt.

#### 4.1.6 Zusätzliche Informationen

Ein Dokument wurde im Rapid Report nur dann berücksichtigt, wenn es nicht bereits in 1 der 4 abgeschlossenen Alzheimerbewertungen A05-19A, A05-19B, A05-19C, A05-19D [1-2,6-7] bearbeitet wurde und wenn es zusätzliche relevante Informationen enthielt. Hierunter fielen auch systematische Übersichten, deren systematische Literaturrecherche nicht einen Zeitraum nach der letzten Recherche für den Abschlussbericht A05-19A umfasste.

#### 4.1.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für die Berücksichtigung von Studien

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für die Berücksichtigung von Studien in dieser Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für die Berücksichtigung von Studien

K1	Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit z. B. vaskulärer Demenz. Diagnosesicherung gemäß EMEA beziehungsweise anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z. B. ICD-9, ICD-10, DSM-III-R, DSM-IV oder NINCDS-ADRDA) (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
K2	Vergleich eines Cholinesterasehemmers (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) mit Placebo oder einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Intervention (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
K3	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
K4	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
K5	Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 16 Wochen
K6	Dokument enthält gegenüber Abschlussbericht A05-19A, A05-19B, A05-19C und A05-19D relevante zusätzliche Information

Im Unterschied zum Abschlussbericht A05-19A wurden bei der obigen Tabelle alle Einschlusskriterien (E1 bis E4) sowie das Ausschlusskriterium A1 in die Kriterien K1 bis K5

umgewandelt. Die Ausschlusskriterien A2 („Studien, in die ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Demenz aufgrund ...“) und A3 („Studien bzw. Publikationen, die lediglich Daten von unkontrollierten ‚open-label‘-Follow-up-Phasen enthalten“) wurden ersatzlos gestrichen, da diese inhaltlich von dem Kriterium K1 beziehungsweise K4 abgedeckt werden. Das Ausschlusskriterium A4 („Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation“) wurde gelöscht, da es entbehrlich ist. Gleiches gilt für das Ausschlusskriterium A5 („keine Vollpublikation“), da im Rahmen der Zielsetzung dieses Rapid Reports (insbesondere Identifikation relevanter Studien) auch Abstractpublikationen Berücksichtigung fanden.

Die Summe der Kriterien für die Berücksichtigung von Studien selbst blieb, abgesehen vom zusätzlichen Kriterium K6, von diesen Änderungen inhaltlich unberührt.

## **4.2 Informationsbeschaffung**

### **4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen: Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Im Gegensatz zum Abschlussbericht A05-19A wurde keine Suche in der Datenbank CHID via ADEAR (Combined Health Information Database via Alzheimer’s Disease Education & Referral Center, [www.alzheimers.org](http://www.alzheimers.org)) durchgeführt, da die Datenbank nicht mehr verfügbar ist.

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

Im Gegensatz zum Abschlussbericht A05-19A wurden für den Rapid Report keine Anfragen bei Herstellern von Cholinesterasehemmern in Deutschland und Autoren von potenziell relevanten Publikationen gestellt.

Um jedoch zu prüfen, ob inzwischen potenziell relevante, aber noch nicht publizierte Studien abgeschlossen wurden, wurden zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken – anders als im Abschlussbericht A05-19A – folgende öffentlich zugängliche Studienregister herangezogen:

- <http://clinicaltrials.ifpma.org>
- <http://www.clinicalstudyresults.org>
- <http://www.clinicaltrials.gov>
- <http://www.medicine.ox.ac.uk/alois/>
- <http://www.who.int/ictrp/en/>

Aus dem gleichen Grund wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und Food and Drug Administration (FDA), die nach Abschluss des Berichts A05-19A publiziert wurden, durchgeführt.

#### **4.2.3 Selektion relevanter Studien**

Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander.

#### **4.3 Informationsbewertung**

Aufgrund der eingeschränkten Zielsetzung dieses Rapid Reports erfolgte, anders als im Abschlussbericht A05-19A, keine detaillierte Bewertung der Studien- und Publikationsqualität der berücksichtigten Studien.

Zur groben Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden allenfalls grundsätzliche Studiencharakteristika herangezogen, wie zum Beispiel der Punkt, ob eine Studie als verblindet oder offen deklariert wurde.

#### **4.4 Informationsextraktion, -synthese und -analyse**

Aufgrund der eingeschränkten Zielsetzung dieses Rapid Reports wurde eine gegenüber dem Abschlussbericht A05-19A verkürzte Informationsextraktion, -synthese und -analyse durchgeführt.

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

Die Studien wurden anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Zahl der randomisierten und ausgewerteten Patienten, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurden die Testintervention(en) und die Vergleichsbehandlung(en) dargestellt.

Die Extraktion und Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien wurde im Gegensatz zum Abschlussbericht A05-19A auf die Kriterien reduziert, die sich aus den Kriterien für die Berücksichtigung von Studien in diesem Rapid Report ergeben, d. h. auf die

Diagnose und den Schweregrad der Alzheimer Demenz beziehungsweise den Ausschluss anderer Demenzarten.

Entsprechend erfolgte die Charakterisierung der Studienpopulation lediglich durch Darstellung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien der Studien. Auf die Darstellung der Zahl der Studienabbrecher und von demografischen Daten (Alter, Geschlecht) sowie von weiteren Basiswerten wurde verzichtet.

#### **4.4.2 Bewertung der Fazitrelevanz der neu identifizierten Studien**

Das im Folgenden beschriebene Vorgehen diene dazu, eine qualitative Einschätzung der Menge an neuer Evidenz zu ermöglichen und einen Eindruck zu vermitteln, ob diese einen Einfluss auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19A haben könnte.

Das Verhältnis von neuer im Vergleich zu bereits im Abschlussbericht A05-19A identifizierter Datenmenge wurde zielgrößenbezogen beschrieben. Zudem wurden die in den neu identifizierten Studien beobachteten Effekte (sofern in den Publikationen verfügbar) denen des Abschlussberichts A05-19A gegenübergestellt. Anhand dieser Gegenüberstellung wurde abgeschätzt, ob die Aussage zu der jeweiligen Zielgröße im Fazit des Abschlussberichts A05-19A unter Berücksichtigung der Daten robust erscheint.

Meta-Analysen sollten nur erfolgen, falls die qualitative Einschätzung aus der Betrachtung der hinzugekommenen Studienergebnisse nicht hinreichend sicher klären konnte, ob sich das Fazit des Abschlussberichts A05-19A durch diese verändern könnte.

Auf Basis der Informationen zu allen Zielgrößen wurde abschließend begründet dargestellt, ob eine Aktualisierung des Abschlussberichts A05-19A sinnvoll erscheint. Dabei konnte die Empfehlung für einzelne Teile der Bewertung unterschiedlich sein (z. B. Empfehlung für eine Aktualisierung nur für 1 der 3 Wirkstoffe oder nur für eine bestimmte Dosis).

#### **4.4.3 Sensitivitätsanalysen und Analysen zu Effektmodifikatoren**

In diesem Rapid Report waren aufgrund der reduzierten Zielsetzung weder Sensitivitätsanalysen noch Analysen zu Effektmodifikatoren geplant.

#### 4.5 Änderungen im Vergleich zur Projektskizze

Im Vergleich zur Projektskizze ergaben sich folgende Änderungen der Methodik:

- Das Einschlusskriterium K6 wurde dahin^gehend erweitert, dass auch solche Dokumente nicht bewertet wurden, die in anderen Abschlussberichten zur Alzheimer Demenz (nicht nur zum Auftrag A05-19A) berücksichtigt wurden, sowie auch solche Dokumente nicht, die keine zusätzlichen Informationen zu bereits in einem der Abschlussberichte bewerteten Studien lieferten. Außerdem wurden hierunter auch systematische Übersichten gefasst, deren systematische Literaturrecherche nicht einen Zeitraum nach der letzten Recherche für den Abschlussbericht A05-19A umfasste.
- Die Quellen für die Suche in Studienregistern wurden an die aktuelle Verfügbarkeit und Relevanz angepasst. Insbesondere wurde zusätzlich auch eine Suche im kürzlich aktualisierten, krankheitsspezifischen ALOIS-Register durchgeführt.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

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

#### **5.1.1 Literaturrecherche**

Die Suche in bibliografischen Datenbanken wurde am 07.09.2009 durchgeführt. Aus der Suche ergaben sich nach Ausschluss von 264 Duplikaten insgesamt 418 Treffer. Von diesen wurden 358 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 wurden nicht Cholinesterasehemmer untersucht oder in der Publikation wurde gar keine Studie beschrieben.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 60 potenziell relevante Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Von diesen wurden 44 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate dieser im Volltext gesichteten, nicht relevanten Publikationen finden sich mit der Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Von den verbliebenen 16 Publikationen waren 5 Publikationen zu 2 relevanten Studien (siehe Abschnitt 5.1.4), 11 waren relevante Sekundärpublikationen.

Aus der Sichtung der 11 Sekundärpublikationen (siehe Anhang C) ergaben sich keine Hinweise auf weitere potenziell relevante Studien.

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

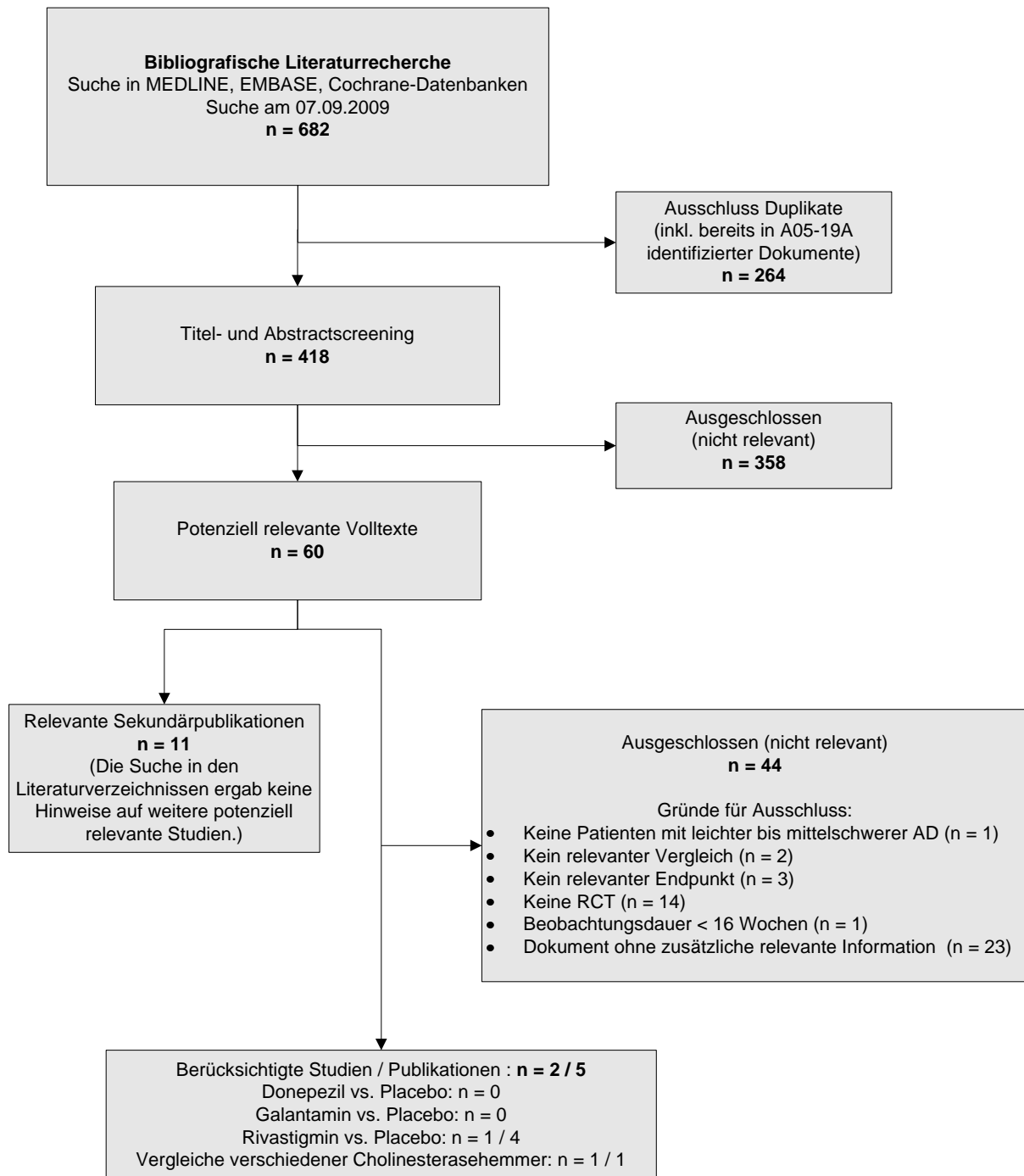


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening



### 5.1.2 Studienregister

Die Suche in Studienregistern wurde im September 2009 durchgeführt. Die dabei identifizierten relevanten Dokumente finden sich in Tabelle 2.

Neben den bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien ergaben sich Hinweise auf 7 zusätzliche relevante Studien. Dabei handelte es sich in 4 Fällen um reine Registereinträge, in 3 weiteren Fällen wurde zusätzlich zu den Registereinträgen auf 2 Studiensynopsen beziehungsweise auf 1 Posterpublikation verwiesen. Darüber hinaus wurde 1 Studiensynopse zur bereits identifizierten Studie Hong 2006 gefunden.

Tabelle 2: Relevante Dokumente aus der Studienregisterrecherche

Studienregister ID / Bezeichnung	Dokument	Bezeichnung im Rapid Report	Datum der Aufnahme ins Studienregister <sup>c</sup>	Datum der erstmaligen Bezeichnung als „Completed“ <sup>c</sup>
NCT00216502 / CR004996	Registereintrag [8]	GAL-ITA 2	9/2005	10/2007
	Registereintrag [9], Scarpini 2007 [10] <sup>a</sup>		7/2009	n. g.
NCT00301574 / CR003301	Registereintrag [11], Studiensynopse [12] <sup>b</sup>	3301	3/2006	5/2007
NCT00348192 / AZ3106242	Registereintrag [13]	AZ3106242	7/2006	4/2008
NCT00423085 / CENA713D1301	Registereintrag [14]	D1301	1/2007	5/2009
REFLECT-1	Registereintrag [15], Studiensynopse [16] <sup>a</sup>	REFLECT-1	7/2009	n. g.
NCT00549601 / KAPA	Registereintrag [17]	KAPA	10/2007	6/2009
NCT00645190 / CR005803	Registereintrag [18], Studiensynopse [19] <sup>b</sup>	Hong 2006	3/2008	3/2008
NCT00814801 / GAL-JPN-5	Registereintrag [20]	GAL-JPN-5	12/2008	12/2008
a: Identifiziert im Alzheimer's and Cognitive Improvement Studies Register (ALOIS). b: Identifiziert in ClinicalTrials.gov. c: Quelle bei den ClinicalTrials.gov-Einträgen: <a href="http://clinicaltrials.gov/archive">http://clinicaltrials.gov/archive</a> n. g.: nicht genannt.				

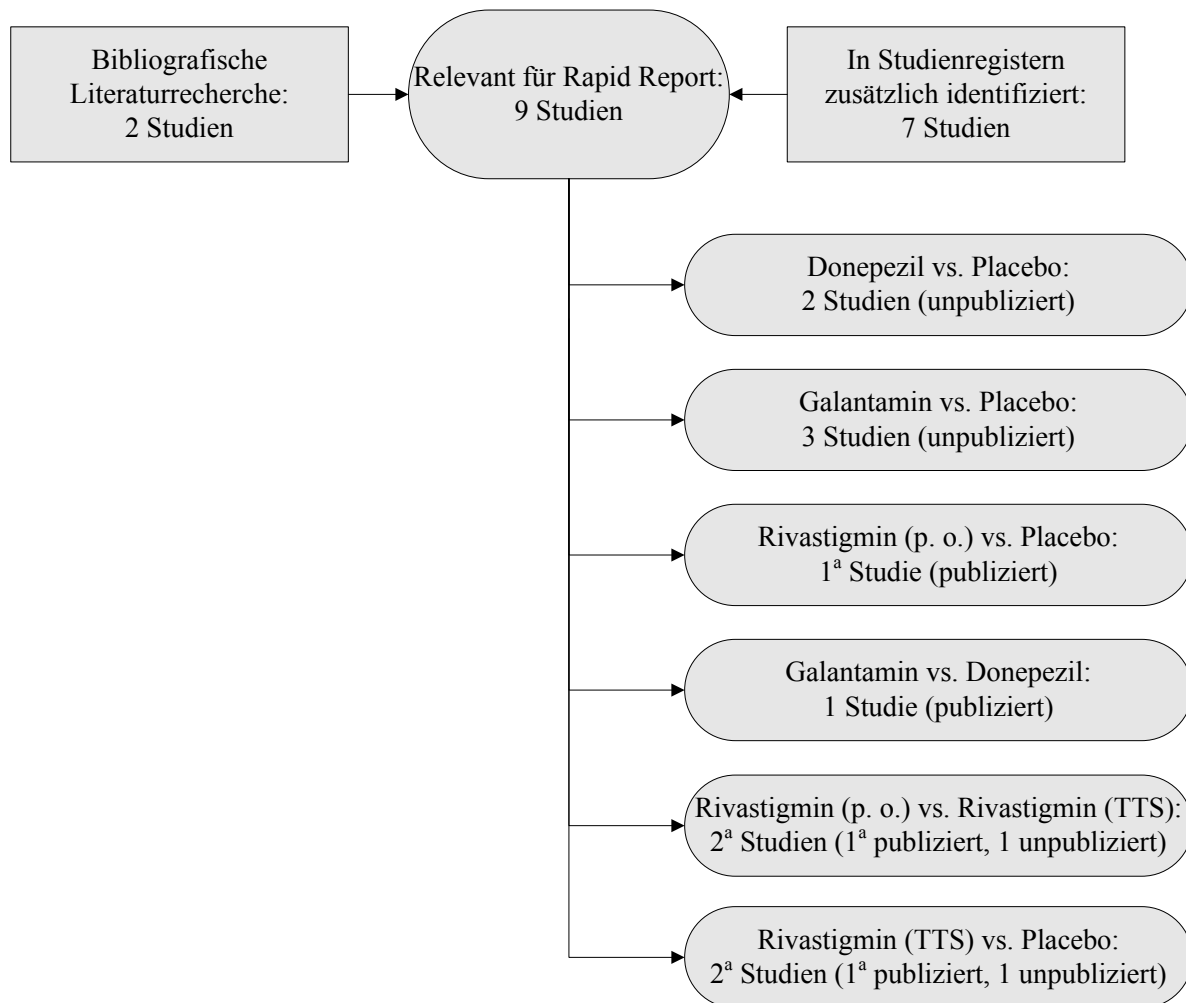
### 5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

In den Zulassungsdokumenten auf den Webseiten der FDA [21-22] und der EMEA [5] wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

### 5.1.4 Resultierender Studienpool

Die Recherche in bibliografischen Datenbanken, Studienregistern und öffentlichen Zulassungsunterlagen ergab den Pool der relevanten Studien.

Abbildung 2 zeigt die Aufteilung der Studien auf die verschiedenen Fragestellungen.



a: Dreiarmlige IDEAL-Studie mehrfach genannt.

Abbildung 2: Fragestellungsbezogene Darstellung des Studienpools

Tabelle 3 stellt die einzelnen Studien mit den berücksichtigten Unterlagen dar. Diese werden nochmals zusammenfassend in Kapitel 8 aufgelistet.

Tabelle 3: Studienpool

Studienbezeichnung	Relevante Unterlagen	
	Vollpublikation	Sonstige Dokumente
<b>Donepezil vs. Placebo</b>		
AZ3106242		Registereintrag [13] (GlaxoSmithKline)
REFLECT-1		Registereintrag [15] (GlaxoSmithKline) Studiensynopse [16] (GlaxoSmithKline)
<b>Galantamin vs. Placebo</b>		
3301		Registereintrag [11] (Janssen) Studiensynopse [12] (Janssen)
GAL-ITA 2		Registereintrag [8] (Janssen-Cilag) Registereintrag [9] (Scarpini) Scarpini 2007 [10]
GAL-JPN-5		Registereintrag [20] (Janssen)
<b>Rivastigmin (p. o.) vs. Placebo</b>		
IDEAL <sup>a</sup>	Blesa 2007 [23] Winblad 2007a [24] Winblad 2007b [25] Winblad 2007c [26]	
<b>Galantamin vs. Donepezil</b>		
Hong 2006	Hong 2006 [27]	Registereintrag [18] (Xian-Janssen) Studiensynopse [19] (Xian-Janssen)
<b>Rivastigmin (p. o.) vs. Rivastigmin (TTS)</b>		
IDEAL <sup>a</sup>	Blesa 2007 [23] Winblad 2007a [24] Winblad 2007b [25] Winblad 2007c [26]	
KAPA		Registereintrag [17] (Novartis)
<b>Rivastigmin (TTS) vs. Placebo</b>		
IDEAL <sup>a</sup>	Blesa 2007 [23] Winblad 2007a [24] Winblad 2007b [25] Winblad 2007c [26]	
D1301		Registereintrag [14] (Novartis)
a: Dreiarmige Studie mit Double-Dummy-Verblindung. p. o.: orale Applikation, TTS: transdermale Applikation.		

## 5.2 Bewertung der vorliegenden Informationen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den einzelnen Vergleichen, zu denen Studien identifiziert wurden, dargestellt. Dabei werden zunächst die entsprechenden Studien charakterisiert und dann eine Bewertung dahin gehend vorgenommen, ob die gegenüber dem Abschlussbericht A05-19A hinzugekommenen Daten einen Einfluss auf das Fazit des Abschlussberichts haben könnten.

### 5.2.1 Donepezil

Zum Vergleich Donepezil vs. Placebo wurden die Studien AZ3106242 und REFLECT-1 identifiziert. Tabelle 4 zeigt die Charakteristika der beiden Studien in der Übersicht.

Nur für die REFLECT-1-Studie lagen auswertbare Ergebnisse vor (in Form einer Studiensynopse [16]). In Tabelle 5 werden die Ergebnisse der REFLECT-1-Studie den im Abschlussbericht A05-19A ermittelten Ergebnissen gegenübergestellt. Dabei wurde für jeden Endpunkt auch ein gemeinsamer Effekt (meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse<sup>2</sup>) beschrieben, um auf dieser Grundlage die Relevanz der unpublizierten Studie AZ3106242 zu beurteilen (siehe unten). Insgesamt ergab sich für keinen der Endpunkte eine Änderung der Aussagen des Abschlussberichts A05-19A durch den Einbezug der REFLECT-1-Studie. Über die in der Tabelle 5 dargestellten Endpunkte hinaus wurden noch weitere relevante Endpunkte erhoben (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Betreuungsaufwand, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen). Zu diesen Endpunkten wurden im Abschlussbericht A05-19A aufgrund mangelnder Datenqualität weder meta-analytische Auswertungen vorgenommen noch (selbst bei statistisch signifikanten Unterschieden) Vor- oder Nachteile für Donepezil abgeleitet. Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Lebensqualität der Angehörigen zeigte sich bei der REFLECT-1-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des Betreuungsaufwands zeigte sich bezüglich des Aufwands für basale Tätigkeiten, nicht jedoch hinsichtlich des Aufwands für instrumentelle Tätigkeiten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Donepezil. Da bezüglich aller 3 genannten Zielgrößen in der REFLECT-1-Studie laut Angaben in der Studiensynopse ein Großteil der Patienten (ca. 27 %) nicht berücksichtigt wurde, ist allerdings auch hier von kaum zu interpretierenden Daten auszugehen. Insgesamt erscheint es daher unwahrscheinlich, dass sich die Aussagen des Abschlussberichts A05-19A hinsichtlich dieser Zielgrößen ändern.

Bei der AZ3106242 handelt es sich um eine in mehreren europäischen Zentren durchgeführte dreiarmlige Phase-III-Studie. Zur Größe fand sich lediglich die Angabe, dass der Einschluss von insgesamt 200 Patienten geplant war [13]. Wie sich diese Patienten auf die 3 Gruppen aufteilen sollten, wurde nicht angegeben. Da die primäre Prüfsubstanz der Studie AZ3106242

---

<sup>2</sup> Die Meta-Analysen sind in Anhang D in Abbildung 7 bis Abbildung 13 dargestellt.

der Wirkstoff SB-742457 war, ist allerdings nicht davon auszugehen, dass mehr als jeweils ein Drittel der 200 geplanten Patienten der Donepezil- bzw. der Placebogruppe zugeordnet wurden. Tabelle 6 stellt die Datenmenge und Ergebnisse des Abschlussberichts A05-19A unter Hinzunahme der Ergebnisse der REFLECT-1-Studie dar. Betrachtet man die Effekte und die Zahl der Patienten, die endpunktbezogen zum Ergebnis des Abschlussberichts A05-19A zuzüglich der REFLECT-1-Studie beigetragen haben (jeweils ca. 600 bis ca. 2100 Patienten), erscheint es unwahrscheinlich, dass die Einbeziehung der Studie AZ3106242 die Ergebnisse des Abschlussberichts A05-19A qualitativ ändert.

Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt dafür, dass eine erneute Bewertung des Vergleichs Donepezil vs. Placebo die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.

Tabelle 4: Studien zum Vergleich Donepezil vs. Placebo

Studie	Design	Studien- dauer, Studienort	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	AD-Schweregrad MMSE-Score	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
AZ3106242	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen, Europa	Gesamtzahl, geplant: n = 200 Donepezil: n = n. g. Placebo: n = n. g. SB-742457 <sup>b</sup> : n = n. g.	Leicht bis mittelschwer MMSE = 12–24	<b>Kognition</b> , alltagspraktische Fähigkeiten, begleitende psychopathologische Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen
REFLECT-1	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen, weltweit	Donepezil 10 mg: n = 84 Placebo: n = 166	Leicht bis mittelschwer MMSE = 10–23	<b>Kognition</b> , alltagspraktische Fähigkeiten, begleitende psychopathologische Symptome, unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen, Betreuungsaufwand
<p>a: Als primär deklarierte Endpunkte in <b>Fettdruck</b>.</p> <p>b: Für Bewertung nicht relevante Prüfsubstanz der Firma GlaxoSmithKline.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, n. g.: nicht genannt, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, MMSE: Mini Mental State Examination.</p>					

Tabelle 5: Gegenüberstellung und Synthese der Ergebnisse der REFLECT-1-Studie und derer des Abschlussberichts A05-19A (Donepezil vs. Placebo)

Endpunkt	Effekt in der REFLECT-1-Studie [95 %-KI]	Effekt-Gesamtschätzer Abschlussbericht A05-19A [95 %-KI]	Fazit des Abschlussberichts A05-19A	Gemeinsamer Effekt-Gesamtschätzer aus Abschlussbericht A05-19A und Studie REFLECT-1 [95 %-KI]
Alltagspraktische Fähigkeiten (DAD)	0,30 [-0,02; 0,61] <sup>a,b</sup>	0,28 [0,12; 0,44] <sup>a</sup>	↑	0,28 [0,15; 0,42] <sup>a</sup>
Begleitende psychopathologische Symptome (NPI)	0,17 [-0,15; 0,48] <sup>a,b</sup>	0,07 [-0,35; 0,50] <sup>a</sup>	↔	0,11 [-0,17; 0,39] <sup>a</sup>
Kognition (ADAS-cog)	0,23 [-0,09; 0,54] <sup>a,b</sup>	0,51 [0,42; 0,60] <sup>a</sup>	↑↑	0,49 [0,40; 0,57] <sup>a</sup>
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	2,35 [0,96; 5,78] <sup>b,c</sup>	2,02 [1,44; 2,84] <sup>c</sup>	↓↓	2,07 [1,50; 2,85] <sup>c</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1,21 [0,42; 3,45] <sup>b,c</sup>	1,31 [0,92; 1,87] <sup>c</sup>	↔	1,30 [0,93; 1,82] <sup>c</sup>
Unerwünschtes Ereignis „Übelkeit“	18,74 [1,00; 352,27] <sup>b,c</sup>	3,87 [2,61; 5,74] <sup>c</sup>	↓↓	4,03 [2,73; 5,95] <sup>c</sup>
Unerwünschtes Ereignis „Diarrhöe“	8,30 [0,91; 75,52] <sup>b,c</sup>	3,60 [2,47; 5,26] <sup>c</sup>	↓↓	3,69 [2,54; 5,37] <sup>c</sup>
<p>a: Standardisierte Effektgröße (Cohen’s d, positiver Wert zeigt Effekt zugunsten Donepezil).                      b: Eigene Berechnung, asymptotisch.                      c: Odds Ratio.                      ADAS-cog: Alzheimer’s Disease Assessment Scale – cognitive subscale, ADCS-ADL: Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt, NPI: Neuropsychiatric Inventory.                      ↑↑, ↓↓ = Beleg für einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt.                      ↑, ↓ = Hinweis auf einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt.                      ↔ = Kein Hinweis auf einen Unterschied.</p>				

Tabelle 6: Datenmenge und Ergebnisse des Abschlussberichts A05-19A inklusive der Studie REFLECT-1 zum Vergleich Donepezil vs. Placebo bei Endpunkten, die auch in der Studie AZ3106242 erhoben wurden (Ergebnisse der Studie AZ3106242 bisher unveröffentlicht)

Endpunkt	Zahl der randomisierten Patienten in den Interventionsgruppen Abschlussbericht A05-19A und Studie REFLECT-1	Gemeinsamer Effekt-Gesamtschätzer aus Abschlussbericht A05-19A und Studie REFLECT-1 [95 %-KI]	Fazit des Abschlussberichts A05-19A
Alltagspraktische Fähigkeiten	Donepezil n = 785 Placebo n = 873	0,28 [0,15; 0,42] <sup>a</sup>	↑
Begleitende psychopathologische Symptome	Donepezil n = 269 Placebo n = 351	0,11 [-0,17; 0,39] <sup>a</sup>	↔
Kognition	Donepezil n = 1046 Placebo n = 1087	0,49 [0,40; 0,57] <sup>a</sup>	↑↑
Unerwünschte Ereignisse (Wert für Übelkeit)	Donepezil n = 823 Placebo n = 875	4,03 [2,73; 5,95] <sup>b</sup>	↓↓
Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	Donepezil n = n. g. <sup>c</sup> Placebo n = n. g. <sup>c</sup>	n. g.	↔
<p>a: Standardisierte Effektgröße (Cohen's d, positiver Wert zeigt Effekt zugunsten Donepezil).  b: Odds Ratio.  c: In der REFLECT-1-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (ca. 180 Patienten).  KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt.  ↑↑, ↓↓ = Beleg für einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt.  ↑, ↓ = Hinweis auf einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt.  ↔ = Kein Hinweis auf einen Unterschied.</p>			



### 5.2.2 Galantamin

Zum Vergleich Galantamin vs. Placebo wurden die 3 unpublizierten Phase-III-Studien 3301, GAL-ITA 2 und GAL-JPN-5 über das Studienregister ClinicalTrials.gov identifiziert. Die Studien 3301 und GAL-JPN-5 wurden im japanischen Versorgungskontext durchgeführt, die Studie GAL-ITA 2 in Italien. Alle 3 Studien verglichen 16 mg Galantamin täglich mit Placebo, die beiden in Japan durchgeführten Studien prüften in einem dritten Studienarm zusätzlich 24 mg Galantamin täglich. Zur Größe fand sich für die beiden Studien GAL-JPN-5 und GAL-ITA 2 lediglich die Angabe der Gesamtzahl der Patienten ohne Aufteilung auf die Behandlungsgruppen. Insgesamt wurden 1631 Teilnehmer in die 3 Studien eingeschlossen (Tabelle 7).

Betrachtet man allein die italienische Studie, so handelt es sich zwar um die Daten von nur 255 Patienten, die Studie ist aber aufgrund ihrer außergewöhnlichen Länge von 2 Jahren von besonderer Relevanz. Die im Abschlussbericht A05-19A bewerteten 6 Studien mit gut 3200 Teilnehmern hatten nur eine Laufzeit zwischen 4 und 6 Monaten.

Die beiden in Japan durchgeführten Studien haben insgesamt über 1300 Patienten eingeschlossen. Aufgrund dieser Datenmenge kann ein relevanter Einfluss auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19A nicht ausgeschlossen werden, auch wenn dabei die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu diskutieren wäre.

Zusammenfassend erscheint es möglich, dass eine erneute Bewertung des Vergleichs Galantamin vs. Placebo die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.

Tabelle 7: Studien zum Vergleich Galantamin vs. Placebo

Studie	Design	Studien- dauer, Studienort	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	AD-Schweregrad MMSE-Score	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
3301	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	22 Wochen, Japan	Galantamin 24 mg: n = 126 Galantamin 16 mg: n = 132 Placebo: n = 139	Leicht bis mittelschwer MMSE = 10–22	<b>Kognition</b> , alltagspraktische Fähigkeiten, begleitende psychopathologische Symptome, unerwünschte Ereignisse
GAL-ITA 2	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Monate <sup>b</sup> , Italien	Gesamtzahl: n = 255 Galantamin 16 mg: n = n. g. Placebo: n = n. g.	Leicht bis mittelschwer MMSE = 11–24	<b>Kognition</b> , alltagspraktische Fähigkeiten, unerwünschte Ereignisse
GAL-JPN-5	RCT, parallel, doppelblind	24 Wochen, Japan	Gesamtzahl: n = 997 Galantamin 24 mg: n = n. g. Galantamin 16 mg: n = n. g. Placebo: n = n. g.	Leicht bis mittelschwer MMSE = 10–22	<b>Kognition</b> , alltagspraktische Fähigkeiten, begleitende psychopathologische Symptome, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Als primär deklarierte Endpunkte in <b>Fettdruck</b>.</p> <p>b: Zeitdauer der verblindeten Studienphase (Studie startet mit 1-jähriger Open-Label-Phase).</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, n. g.: nicht genannt, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, MMSE: Mini Mental State Examination.</p>					

### 5.2.3 Rivastigmin – peroral

Zum Vergleich von Rivastigmin vs. Placebo wurde die publizierte IDEAL-Studie identifiziert. Es handelt sich dabei um eine in weltweit 100 Zentren durchgeführte vierarmige Phase-III-Studie. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse des Vergleichs von Rivastigmin-Kapseln mit Placebo bewertet. Daneben wurde in 2 weiteren Studienarmen auch die transdermale Applikation in Form von 2 Größen von Pflastern getestet. Diese Vergleiche werden in Abschnitt 5.2.5 behandelt.

Die Zahl der Studienteilnehmer des für diesen Abschnitt relevanten Vergleichs und die erhobenen Endpunkte finden sich in Tabelle 8.

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse zu den Endpunkten der Studie IDEAL im Vergleich zu den Ergebnissen des Abschlussberichts A05-19A.

Tabelle 8: Studien zum Vergleich Rivastigmin (p. o.) vs. Placebo

Studie	Design	Studien- dauer, Studienort	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	AD-Schweregrad MMSE-Score	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Rivastigmin (p. o.) vs. Placebo</b>					
IDEAL	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen, weltweit	Rivastigmin 12 mg: n = 297 Placebo: n = 302	Leicht bis mittelschwer MMSE = 10–20	<b>Kognition</b> , alltagspraktische Fähigkeiten, begleitende psychopathologische Symptome, unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen
a: Als primär deklarierte Endpunkte in <b>Fettdruck</b> . AD: Alzheimer Demenz, p. o.: orale Applikation, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, MMSE: Mini Mental State Examination.					

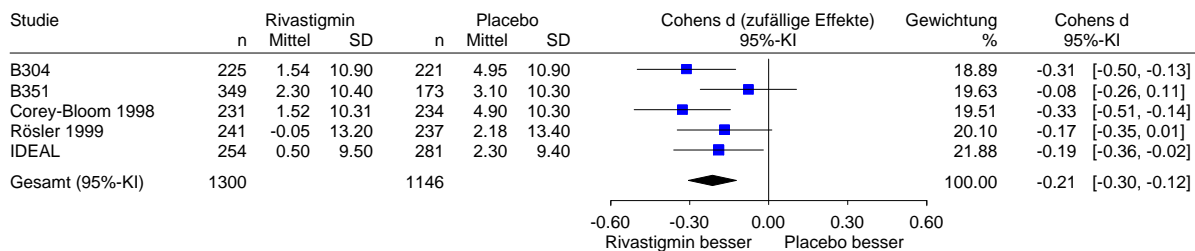
Tabelle 9: Vergleich der Ergebnisse der IDEAL-Studie mit denen des Abschlussberichts A05-19A (Rivastigmin p. o. vs. Placebo)

Endpunkt	Effekt in der IDEAL-Studie [95 %-KI]	p-Wert	Effekt-Gesamtschätzer Abschlussbericht A05-19A [95 %-KI]	Fazit des Abschlussberichts A05-19A
Alltagspraktische Fähigkeiten (ADCS-ADL)	0,19 [0,02; 0,36] <sup>a,b</sup>	0,04	0,27 [0,16; 0,37] <sup>a</sup>	↑
Begleitende psychopathologische Symptome (NPI)	0,04 [-0,13; 0,21] <sup>a,b</sup>	0,51	keine verwertbaren Daten	↔
Kognition (ADAS-cog)	0,25 [0,07; 0,42] <sup>a,b</sup>	0,003	0,42 [0,19; 0,65] <sup>a</sup>	↑↑
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	1,45 [0,77; 2,72] <sup>b,c</sup>	0,254 <sup>d</sup>	3,19 [1,45; 7,04]	↓↓
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,81 [0,44; 1,47] <sup>b,c</sup>	0,502 <sup>d</sup>	1,10 [0,78; 1,55]	↔
Unerwünschtes Ereignis „Übelkeit“	5,76 [3,21; 10,34] <sup>b,c</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	7,50 [5,71; 9,84]	↓↓
Unerwünschtes Ereignis „Erbrechen“	5,98 [2,97; 12,05] <sup>b,c</sup>	<0,001 <sup>d</sup>	8,32 [5,74; 12,06]	↓↓
Unerwünschtes Ereignis „Diarrhöe“	1,68 [0,75; 3,77] <sup>b,c</sup>	0,232 <sup>d</sup>	2,04 [1,37; 3,06]	↓↓
Unerwünschtes Ereignis „Appetitlosigkeit“	4,24 [1,18; 15,19] <sup>b,c</sup>	0,016 <sup>d</sup>	8,54 [5,11; 14,25]	↓↓
Unerwünschtes Ereignis „Schwindel“	3,41 [1,43; 8,11] <sup>b,c</sup>	0,004 <sup>d</sup>	2,57 [1,87; 3,52]	↓↓
Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	0,00 [-0,17; 0,17] <sup>a,b</sup>	0,12 <sup>e</sup>	keine Daten	↔
<p>a: Standardisierte Effektgröße (Cohen's d, positiver Wert zeigt Effekt zugunsten Rivastigmin).  b: Eigene Berechnung, asymptotisch.  c: Odds Ratio.  d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [28]).  e: p-Wert aus ANCOVA mit Adjustierung nach Land und Baselinewert.  ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale, ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt, NPI: Neuropsychiatric Inventory.  ↑↑, ↓↓ = Beleg für einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt.  ↑, ↓ = Hinweis auf einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt.  ↔ = Kein Hinweis auf einen Unterschied.</p>				

Bei der Mehrzahl der Endpunkte ist bereits bei rein qualitativer Betrachtung zu erkennen, dass sich unter Einbezug der Ergebnisse der IDEAL-Studie keine Änderung des Fazits des Abschlussberichts A05-19A ergibt. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse insgesamt und die spezifischen unerwünschten Ereignisse Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Appetitlosigkeit und Schwindel liegen die Effekte in einer ähnlichen Größenordnung. Für die Endpunkte begleitende psychopathologische Symptome (NPI) und Lebensqualität der betreuenden Angehörigen, bei denen im Abschlussbericht A05-19A keine verwertbaren Daten vorlagen, fand sich in der IDEAL-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied. In diesen Fällen liegt weiterhin kein Beleg für einen Nutzen von Rivastigmin vor.

Bei den Endpunkten alltagspraktische Fähigkeiten, Kognition und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wurden Meta-Analysen unter Einbezug der IDEAL-Studie durchgeführt, um die Stabilität des jeweiligen Ergebnisses zu prüfen (Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5). In keinem Fall ergab sich eine relevante Veränderung des im Abschlussbericht A05-19A beschriebenen Ergebnisses. Dabei wurde für die Meta-Analysen zur kognitiven Leistungsfähigkeit und zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, wie auch im Abschlussbericht A05-19A, ein gemeinsamer Schätzer trotz hoher Heterogenität angegeben.

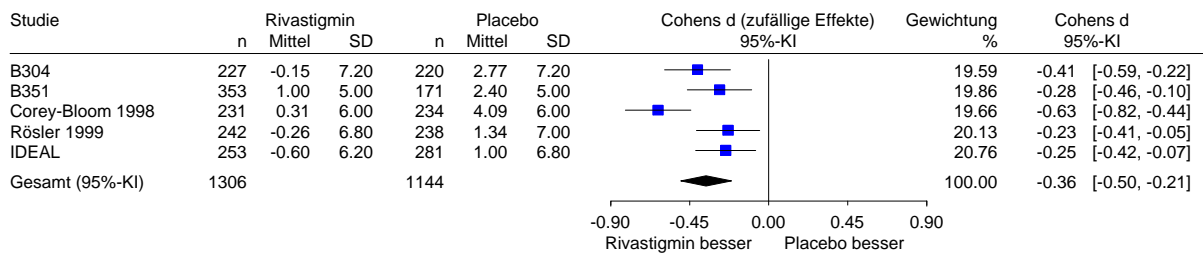
Rivastigmin - Aktivitäten des täglichen Lebens  
Endpunkt: PDS - Differenz zu Baseline  
Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität:  $Q=5.06$ ,  $df=4$  ( $p=0.281$ ),  $I^2=20.9\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score=-4.62 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.002$

Abbildung 3: Rivastigmin: Meta-Analyse zu alltagspraktischen Fähigkeiten aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 49, Seite 235), ergänzt um die IDEAL-Studie

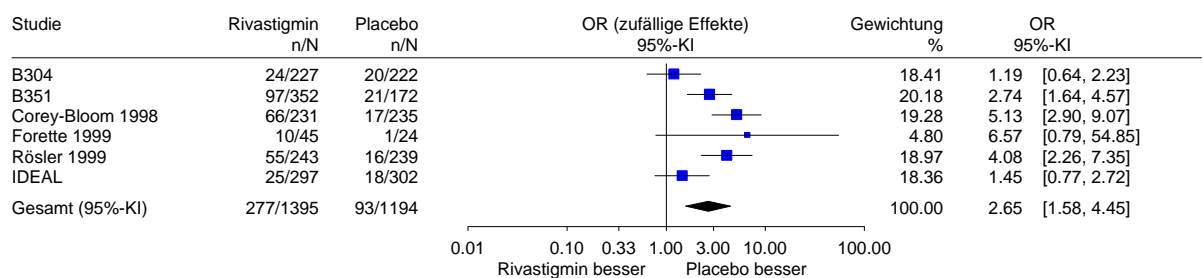
Rivastigmin - kognitive Leistungsfähigkeit  
 Endpunkt: ADAS-cog - Differenz zu Baseline  
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität:  $Q=12.69$ ,  $df=4$  ( $p=0.013$ ),  $I^2=68.5\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-4.84$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.019$

Abbildung 4: Rivastigmin: Meta-Analyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 50, Seite 236), ergänzt um die IDEAL-Studie

Rivastigmin - Abbruch wegen UEs  
 Endpunkt: Studie aufgrund UE vorzeitig abgebrochen (ja, nein)  
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit Abbruch



Heterogenität:  $Q=17.78$ ,  $df=5$  ( $p=0.003$ ),  $I^2=71.9\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=3.7$  ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.276$

Abbildung 5: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 51, Seite 237), ergänzt um die IDEAL-Studie

In Tabelle 9 nicht separat dargestellt ist die Mortalität. Die im Rahmen der Bewertung der Sicherheit der Medikation berichteten Todesfälle in der IDEAL-Studie (2 in der Rivastigmin- und 4 in der Placebogruppe) geben analog zum Ergebnis des Abschlussberichts A05-19A keinen Hinweis auf eine erhöhte Mortalität unter einer Rivastigmineinnahme.

Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt dafür, dass eine erneute Bewertung des Vergleichs Rivastigmin (p. o.) vs. Placebo die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.

#### **5.2.4 Galantamin vs. Donepezil**

Zum Vergleich Galantamin vs. Donepezil wurde die publizierte Phase-III-Studie Hong 2006 identifiziert. Es handelt sich um eine zweiarmige Studie über 16 Wochen mit 218 Teilnehmern, die in China durchgeführt wurde. Zusätzlich zur Vollpublikation in chinesischer Sprache lag auch eine englischsprachige Studiensynopse vor, die über das Studienregister ClinicalTrials.gov identifiziert wurde. Tabelle 10 zeigt das Design der Studie Hong 2006 in der Übersicht.

Im Abschlussbericht A05-19A wurde zum Vergleich Galantamin vs. Donepezil eine Studie, die 52-Wochen-Studie Wilcock 2003 [29] mit ebenfalls rund 200 Teilnehmern, ausgewertet. Bei keinem der relevanten Endpunkte zeigte sich in der Studie Wilcock 2003 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gleiches galt auch für die Studie Hong 2006. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.



Tabelle 10: Studien zum Vergleich Galantamin vs. Donepezil

Studie	Design	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der ausgewerteten Patienten	AD-Schweregrad MMSE-Score	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Galantamin vs. Donepezil</b>					
Hong 2006	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	16 Wochen	Galantamin 16–24 mg: n = 110 <sup>b</sup> Donepezil 5–10 mg: n = 108 <sup>b</sup>	Leicht bis mittelschwer MMSE = 10–24	<b>Kognition</b> , alltagspraktische Fähigkeiten, begleitende psychopathologische Symptome, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Als primär deklarierte Endpunkte in <b>Fettdruck</b>.</p> <p>b: Gesamtzahl der randomisierten Teilnehmer: 233.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, MMSE: Mini Mental State Examination.</p>					

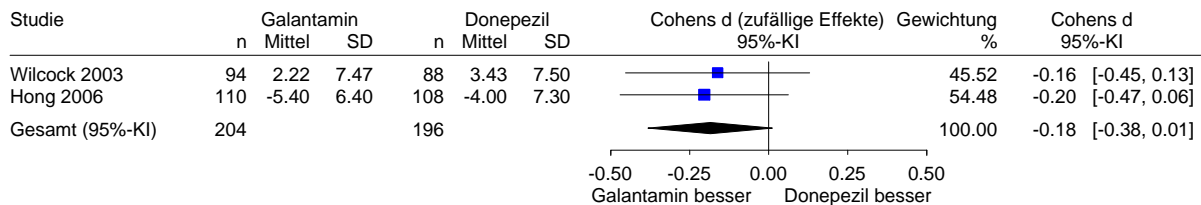
Tabelle 11: Vergleich der Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten, psychopathologischen Symptomen und zur Kognition in den Studien Hong 2006 und Wilcock 2003 (Galantamin vs. Donepezil)

Studie	Endpunkt <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Gruppenunterschied zu Donepezil		p-Wert	
				Differenz [95 %-KI]	Effekt-richtung		
<b>Alltagspraktische Fähigkeiten</b>							
Wilcock 2003	Galantamin	<b>BADLS</b>	94	2,46 (0,71) <sup>c</sup>	n. g.	Galantamin > Donepezil	p > 0,5
	Donepezil		88	2,67 (0,74) <sup>c</sup>			
Hong 2006	Galantamin	ADCS-ADL	110	2,0 <sup>d</sup> (n. g.)	n. g.	Donepezil > Galantamin	0,447
	Donepezil		108	3,1 <sup>d</sup> (n. g.)			
<b>Begleitende psychopathologische Symptome</b>							
Wilcock 2003	Galantamin	NPI	94	n. g.	n. g.	n. g.	n. s.
	Donepezil		88	n. g.			
Hong 2006	Galantamin	NPI	110	-0,5 <sup>d</sup> (n. g.)	n. g.	Galantamin > Donepezil	0,936
	Donepezil		108	-0,4 <sup>d</sup> (n. g.)			
<b>Kognitive Leistungsfähigkeit</b>							
Wilcock 2003	Galantamin	ADAS-cog	94	2,22 (0,77) <sup>c</sup>	n. g.	Galantamin > Donepezil	n. s.
	Donepezil		88	3,43 (0,80) <sup>c</sup>			
Hong 2006	Galantamin	<b>ADAS-cog</b>	110	-5,4 (6,4)	n. g.	Galantamin > Donepezil	0,098
	Donepezil		108	-4,0 (7,3)			
> = numerisch größerer Behandlungseffekt. a: Als primär deklarierte Endpunkte in <b>Fettdruck</b> . b: Zahl ausgewerteter Patienten. c: Standardfehler. d: Selbst berechnet. ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale, ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, BADLS: Bristol Activities of Daily Living Scale, KI: Konfidenzintervall, NPI: Neuropsychiatric Inventory, n. g.: nicht genannt, n. s.: nicht statistisch signifikant, N: Anzahl, SD: Standardabweichung							

Bei den alltagspraktischen Fähigkeiten zeigten die beiden Studien ein numerisch widersprüchliches Ergebnis. Im Bereich der begleitenden psychopathologischen Symptome lagen bei der Studie Wilcock 2003 neben dem Hinweis, dass das Ergebnis nicht statistisch signifikant war, keine weiteren Daten vor. In beiden Fällen würde also eine Synthese der vorhandenen Informationen zu keiner qualitativen Änderung des Ergebnisses des Abschlussberichts A05-19A führen.

Da die Ergebnisse der beiden Studien beim Endpunkt Kognition numerisch in die gleiche Richtung zeigen, wurde eine entsprechende Meta-Analyse durchgeführt (Abbildung 6). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Galantamin vs Donepezil - kognitive Leistungsfähigkeit  
Endpunkt: ADAS-cog - Differenz zu Baseline  
Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität:  $Q=0.04$ ,  $df=1$  ( $p=0.833$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.84 ( $p=0.065$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 6: Galantamin vs. Donepezil: Meta-Analyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit

Zu den unerwünschten Ereignissen lagen insbesondere zur Studie Hong 2006 nur bruchstückhafte und nicht verwertbare Daten vor, die zu diesem Bereich kaum zusätzliche Informationen lieferten.

Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt dafür, dass eine erneute Bewertung des Vergleichs Galantamin vs. Donepezil die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.

Tabelle 12: Vergleich der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in den Studien Hong 2006 und Wilcock 2003 (Galantamin vs. Donepezil)

Studie		N <sup>a</sup>	Studien- abbruch N (%)	Todesfälle N (%)	Pat. mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis N (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis N (%)
Wilcock 2003	Galantamin	97	19 (19,6)	2 (2,1)	5 (5,2) <sup>b</sup>	13 (13,4)	88 (91,7)
	Donepezil	91	20 (22,0)	3 (3,3)	3 (3,3) <sup>b</sup>	12 (13,2)	85 (93,4)
Hong 2006	Galantamin	110	n. g.	0	1 (0,9)	n. g.	n. g. (44)
	Donepezil	108	n. g.	0	2 (1,9)	n. g.	n. g. (47)
a: Zahl ausgewerteter Patienten. b: Angabe nur als „drug related“. n. g.: nicht genannt, N: Anzahl der Patienten.							

Tabelle 13: Vergleich der Ergebnisse zu häufigen unerwünschten Ereignissen in den Studien Hong 2006 und Wilcock 2003 (Galantamin vs. Donepezil)

Studie		N <sup>a</sup>	Übelkeit	Erbrechen	Diarrhöe	Schwindel	Appetit- losigkeit	Gewichts- verlust	Agitation	Kopf- schmerzen	Abdominale Beschwerden	Müdigkeit	Unwohlsein
			N (%) Patienten mit UE										
Wilcock 2003	Galantamin	97	n. g. (19,6)	n. g. (17,5)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g. (18,6)	n. g. (16,5)	n. g.	n. g.	n. g.
	Donepezil	91	n. g. (17,6)	n. g. (14,3)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g. (12,1)	n. g. (12,1)	n. g.	n. g.	n. g.
Hong 2006	Galantamin	110	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
	Donepezil	108	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.

a: Zahl ausgewerteter Patienten.  
DD: Double-Dummy, n. g.: nicht genannt, N: Anzahl, TTS: transdermale Applikation, UE: unerwünschte Ereignisse.

### 5.2.5 Rivastigmin – transdermales Pflaster

Die transdermalen Rivastigminpflaster waren zum Zeitpunkt der Erstellung des Abschlussberichts A05-19A noch nicht zugelassen und damit nicht Gegenstand der damaligen Bewertung, sodass sich kein Vergleich zwischen den Ergebnissen des Abschlussberichts und denen der neu identifizierten Studien durchführen lässt.

In der jetzt durchgeführten Recherche wurden neben der publizierten IDEAL-Studie 2 weitere, unpublizierte Studien zu dieser Darreichungsform identifiziert. Tabelle 14 zeigt die Charakteristika der 3 Studien in der Übersicht.

Da neben der IDEAL-Studie zusätzliche, unpublizierte Daten in relevanter Größenordnung vorliegen, ist eine Bewertung des Rivastigminpflasters allein auf Basis der IDEAL-Studie nicht sinnvoll. Die Ergebnisse der IDEAL-Studie finden sich zur Information in Anhang E des vorliegenden Rapid Reports. Dabei wurde auf die Darstellung der Ergebnisse des Studienarms mit dem 20-cm<sup>2</sup>-Pflaster verzichtet, da diese Größe aus Sicherheitserwägungen keine Zulassung erhalten hat [5].

Zusammenfassend handelt es sich bei der Bewertung der neuen, transdermalen Applikationsform von Rivastigmin um eine neue Fragestellung, die im Abschlussbericht A05-19A noch nicht bearbeitet wurde. Eine Bearbeitung dieser Fragestellung würde daher zu neuen Aussagen im Vergleich zu den im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen führen.

Tabelle 14: Studien zur Untersuchung von Rivastigmin (TTS)

Studie	Design	Studiendauer, Studienort	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	AD-Schweregrad MMSE-Score	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Rivastigmin (TTS) vs. Rivastigmin (p. o.) vs. Placebo</b>					
IDEAL	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen, weltweit	Rivastigmin 20 cm <sup>2</sup> : n = 303 Rivastigmin 10 cm <sup>2</sup> : n = 293 Rivastigmin 12 mg: n = 297 Placebo: n = 302	Leicht bis mittelschwer MMSE = 10–20	<b>Kognition</b> , alltagspraktische Fähigkeiten, begleitende psychopathologische Symptome, unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen
<b>Rivastigmin (TTS) vs. Rivastigmin (p. o.)</b>					
KAPA	RCT, parallel, offen, multizentrisch	k. A.	Gesamtzahl: 142 Rivastigmin 6–12 mg: n = n. g. Rivastigmin 10 cm <sup>2</sup> : n = n. g. Rivastigmin 5 cm <sup>2</sup> : n = n. g.	Leicht bis mittelschwer MMSE = 10–26	Kognition, <b>gastrointestinale unerwünschte Ereignisse</b> , unerwünschte Ereignisse
<b>Rivastigmin (TTS) vs. Placebo</b>					
D1301	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Gesamtzahl: 859 Rivastigmin 10 cm <sup>2</sup> : n = n. g. Rivastigmin 5 cm <sup>2</sup> : n = n. g. Placebo: n = n. g.	Leicht bis mittelschwer MMSE = 10–20	<b>Kognition</b> , alltagspraktische Fähigkeiten, begleitende psychopathologische Symptome, unerwünschte Ereignisse
a: Als primär deklarierte Endpunkte in <b>Fettdruck</b> .					
AD: Alzheimer Demenz, p. o.: orale Applikation, TTS: transdermale Applikation, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, MMSE: Mini Mental State Examination.					

## 6 Zusammenfassung und Diskussion

Im vorliegenden Rapid Report wurde die Aktualität des Fazits des Abschlussberichts A05-19A (Nutzenbewertung der Cholinesterasehemmer bei Alzheimer-Demenz) geprüft. Hierzu wurde eine aktuelle Recherche nach publizierten und unpublizierten Studien durchgeführt. Die vorliegenden Informationen zu den identifizierten Studien (insbesondere Studiengröße und Studiendauer sowie Ergebnisse) wurden wirkstoffbezogen den Ergebnissen des Abschlussberichts gegenübergestellt.

Insgesamt wurden 2 publizierte und 7 unpublizierte Studien identifiziert. Dabei fand sich zu allen 3 Cholinesterasehemmern mindestens 1 placebokontrollierte Studie. Zu den 3 möglichen Direktvergleichen fand sich nur 1 Studie, und zwar zum Vergleich Galantamin vs. Donepezil. Zusätzlich zu diesen im Abschlussbericht A05-19A behandelten Fragestellungen fanden sich auch 3 Studien, in denen Rivastigmin als transdermales Pflaster eingesetzt wurde. Diese Applikationsform war zum Zeitpunkt der Erstellung des Abschlussberichts A05-19A noch nicht zugelassen. Es handelt sich daher um eine neue Fragestellung.

Aus den vorhandenen Informationen lassen sich mit Blick auf die Fragestellung des Rapid Reports folgende Aussagen treffen:

- Für die Vergleiche Donepezil vs. Placebo und Rivastigmin (p. o.) vs. Placebo lässt sich kein Anhaltspunkt dafür erkennen, dass eine erneute Bewertung dieser Fragestellungen die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.
- Für den Vergleich Galantamin vs. Placebo erscheint es aufgrund einer relevanten Menge unpublizierter Daten möglich, dass eine erneute Bewertung dieser Fragestellung die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.
- Für die direkten Vergleiche zwischen den drei Cholinesterasehemmern ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt dafür, dass eine erneute Bewertung dieser Fragestellungen die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.
- Nach Fertigstellung des Abschlussberichts A05-19A wurde eine neue Applikationsform von Rivastigmin zugelassen (Pflaster zur transdermalen Applikation). Diese Applikationsform wurde daher im Abschlussbericht A05-19A nicht bewertet. Eine Bearbeitung dieser Fragestellung würde daher zu neuen Aussagen im Vergleich zu den im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen führen.



## 6.1 Ergebnisse anderer aktueller systematischer Übersichten

Durch die Literaturrecherche wurden auch 11 aktuelle systematische Übersichten identifiziert [30-40]. In keiner der 11 Übersichten wurde auf eine für diesen Rapid Report relevante Studie verwiesen, die nicht auch durch andere Suchschritte identifiziert wurde.

Von den 9 für den vorliegenden Rapid Report relevanten Studien (2 publizierte und 7 unpublizierte Studien) wurde nur die publizierte IDEAL-Studie auch von mindestens 1 dieser 11 Übersichten identifiziert (insgesamt 4: Birks 2009 [30], Campbell 2008 [31], Molnar 2009 [38], Rodda 2009 [38]). Dass die übrigen 8 relevanten Studien von keiner Übersicht identifiziert wurden, ist nur zum Teil erklärbar. Ein Grund ist, dass sich 3 der 11 Übersichten mit einer sehr speziellen Fragestellung beschäftigten (Cholinesterasehemmer bei Patienten mit Down-Syndrom [35-37]). Bei 6 weiteren Übersichten wurde nicht in Studienregistern (also nicht nach unpublizierten Studien) gesucht. Die beiden übrigen systematischen Übersichten haben zwar in Studienregistern gesucht, aber dennoch keine der Studien identifiziert. Dabei hätte Hansen 2008 aufgrund des Suchdatums die Studie 3301 identifizieren können [32]. In Birks 2009 wurde bei der Studienregistersuche auf eine Sekundärquelle zurückgegriffen (Specialized Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, Vorgänger des ALOIS-Studienregisters); diese war zum Zeitpunkt der Erstellung von Birks 2009 jedoch nicht mehr aktuell, was das Nichtauffinden der Studien erklärt [30]. Insgesamt zeigt dies, wie wichtig bei dem vorliegenden Rapid Report die Suche in Studienregistern für die Identifikation unpublizierter Studien war.

Die publizierte Studie Hong 2006 wurde ebenfalls von keiner der Übersichten identifiziert. Dies ist einerseits wiederum durch den speziellen Fokus einiger der Übersichten zu erklären, andererseits auch dadurch, dass viele der Übersichten nur englischsprachige Publikationen eingeschlossen haben. Auffällig ist jedoch erneut, dass die Studie in der Übersicht Hansen 2008 nicht berücksichtigt wurde, obwohl sie hinsichtlich Fragestellung und Einschlusskriterien relevant gewesen wäre und durch die beschriebene Suche hätte identifiziert werden können.

### *Systematische Übersichten, in denen die IDEAL-Studie berücksichtigt wurde*

Wie oben beschrieben, wurde in 4 systematischen Übersichten die IDEAL-Studie berücksichtigt [30-31,38-39]. 2 dieser Übersichten sind für die weitere Betrachtung nicht relevant: In Molnar 2009 wurde keine Bewertung der Studienergebnisse vorgenommen, sondern die methodische Fragestellung „Relevanz von Effekten“ bearbeitet [38]. In Campbell 2008 umfasste die meta-analytische Zusammenfassung auch Ergebnisse von Studien bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz [31].

Von den verbleibenden 2 Übersichten berichtete Rodda 2009 Ergebnisse zur psychopathologischen Begleitsymptomatik auf Einzelstudienenebene ohne meta-analytische Zusammenfassung; die Schlussfolgerungen zur oralen Darreichungsform aus der IDEAL-

Studie entsprachen dabei denjenigen im vorliegenden Rapid Report [39]. Die Ergebnisse der Übersicht Birks 2009, die ausschließlich Rivastigmin betrachtet hat, sind zu denen des vorliegenden Rapid Reports kongruent [30]. Diese Übersicht ist auch deshalb relevant, weil in ihr auf Basis der IDEAL-Studie ein Vergleich zwischen Rivastigmin p. o. und als Pflaster durchgeführt wird. Die diesbezügliche Schlussfolgerung der Autoren ist, dass sich die beiden Darreichungsformen hinsichtlich des Nutzens nicht unterscheiden. Einzelne Nebenwirkungen treten bei oraler Gabe häufiger auf (z. B. Übelkeit und Erbrechen), nicht jedoch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse insgesamt oder Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Allerdings hat Birks 2009, wie oben erwähnt, nicht alle relevanten Studien berücksichtigt (die Mitte 2009 abgeschlossenen, unpublizierten Studien KAPA und D1301 wurden nicht eingeschlossen).

## 6.2 Studien zu Cholinesterasehemmern, die in anderen Abschlussberichten des IQWiG bereits berücksichtigt wurden

Durch die Recherche für den vorliegenden Rapid Report wurden auch andere (potenziell) relevante Studien identifiziert, die bereits in anderen Abschlussberichten berücksichtigt wurden (Tabelle 15). Diese wurden im vorliegenden Rapid Report nicht weiter betrachtet, da die entsprechenden Bewertungen dem G-BA bereits vorliegen. Dabei handelte es sich um 1 Studie zum Vergleich von Ginkgo biloba mit Donepezil (Yancheva 2006 [41]), 1 Studie zum Vergleich von Memantin mit Donepezil (Hu 2006 [42]) und die vierarmige Studie Requena 2006 [43] (Donepezil + kognitives Training vs. kognitives Training vs. Donepezil vs. keine Behandlung). Darüber hinaus wurde im Abschlussbericht A05-19C [1] auch die bislang unpublizierte MEDUSA-Studie zum Vergleich von Memantin mit Cholinesterasehemmern identifiziert [44]. Tabelle 15 zeigt der Vollständigkeit halber die in den jeweiligen Abschlussberichten aus den Studien abgeleiteten Aussagen. Das Fazit des vorliegenden Rapid Reports wird hierdurch nicht beeinflusst.

Tabelle 15: Studien zu Cholinesterasehemmern, die in anderen Abschlussberichten des IQWiG zum Thema „Alzheimer Demenz“ bereits berücksichtigt wurden

Studie	Aussage im entsprechenden Abschlussbericht
Yancheva 2006	„Der Nutzen von Ginkgo biloba im Vergleich zu [...] Cholinesterasehemmern [...] ist unklar, da nur eine einzige, explorative Studie den direkten Vergleich (mit Donepezil) untersuchte.“ (Zitat aus dem Fazit des Abschlussberichts A05-19B [6])
Hu 2006	Keine zulassungskonforme Analyse vorliegend, diesbezügliche Autorenanfrage wurde nicht beantwortet [1].
MEDUSA	Studie nicht publiziert; Anfrage an die Studienverantwortlichen blieb unbeantwortet [1].
Requena 2006	Wesentliche methodische Mängel; insbesondere blieb unklar, ob es sich überhaupt um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt; kein Einschluss in die Bewertung [7].

## 7 Fazit

Für die Vergleiche Donepezil vs. Placebo und Rivastigmin (p. o.) vs. Placebo lässt sich kein Anhaltspunkt dafür erkennen, dass eine erneute Bewertung dieser Fragestellungen die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert. Auch für die direkten Vergleiche zwischen den 3 Cholinesterasehemmern Donepezil, Galantamin und Rivastigmin ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt dafür, dass eine erneute Bewertung dieser Fragestellungen die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.

Für den Vergleich Galantamin vs. Placebo erscheint es hingegen aufgrund einer relevanten Menge unpublizierter Daten möglich, dass eine erneute Bewertung dieser Fragestellung die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert.

Nach Fertigstellung des Abschlussberichts A05-19A wurde eine neue Applikationsform von Rivastigmin zugelassen (Pflaster zur transdermalen Applikation). Diese Applikationsform wurde daher im Abschlussbericht A05-19A nicht bewertet. Eine Bearbeitung dieser Fragestellung würde daher zu neuen Aussagen im Vergleich zu den im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen führen.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

### 3301

Janssen Pharmaceutical. An efficacy and safety study of galantamine for the treatment of patients with Alzheimer's disease [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.05.2007 [Zugriff: 11.09.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301574>.

Janssen Pharmaceutical. Placebo-controlled double-blind comparative study of galantamine (R113675) in treatment of Alzheimer's disease: synopsis [online]. 15.09.2005 [Zugriff: 17.09.2009]. URL: [http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR003301\\_CSR.pdf](http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR003301_CSR.pdf).

### AZ3106242

GlaxoSmithKline. SB-742457 and donepezil In Alzheimer's disease [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.05.2009 [Zugriff: 23.09.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348192>.

### D1301

Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and safety of rivastigmine transdermal patch in patients with mild to moderate Alzheimer's disease [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.05.2009 [Zugriff: 23.09.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423085>.

### GAL-ITA 2

Janssen-Cilag. A study of the safety and effectiveness of galantamine in patients with Alzheimer's disease [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.10.2007 [Zugriff: 23.09.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216502>.

Scarpini 2007 [online]. In: ALOIS. [Zugriff: 01.10.2009]. URL: <http://www.medicine.ox.ac.uk/alois/node/2742>.

Scarpini E, Guidi I, Zappala G, Carrera V, Cotrufo R, Bruno G. Long-term treatment with galantamine in Alzheimer's disease: GAL-ITA 2, an Italian, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol* 2007; 254(Suppl 3): 148.

### GAL-JPN-5

Janssen Pharmaceutical. An efficacy and safety study of galantamine for the treatment of patients with Alzheimer type dementia [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.09.2009 [Zugriff: 11.09.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814801>.

**Hong 2006**

Hong X, Zhang ZX, Wang LN, Shao FY, Xiao SF, Wang YH et al. A randomized study comparing the effect and safety of galantamine and donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease [Chinesisch]. *Zhonghua Shen Jing Ge Za Zhi* 2006; 39(6): 379-382.

Xian-Janssen Pharmaceutical. A randomized, double-blind, active-controlled, variable-dose, multi-center study to compare the efficacy and safety of galanthamine hydrobromide tablets and donepezil tablets in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: protocol no CR005803 [online]. 30.05.2005 [Zugriff: 22.09.2009]. URL: [http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR005803\\_CSR.pdf](http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR005803_CSR.pdf).

**IDEAL**

Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, Lane R, Thomas SK. Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69(4 Suppl 1): S23-S28.

Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrij M, Sadowsky C et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease: rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22(5): 456-467.

Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69(4 Suppl 1): S14-S22.

Winblad B, Kawata AK, Beusterien KM, Thomas SK, Wimo A, Lane R et al. Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22(5): 485-491.

**KAPA**

Novartis Pharmaceuticals. Convenience, tolerability, and safety of change in the administration of rivastigmine from capsules to a transdermal patch in patients with mild to moderate Alzheimer's disease (KAPA) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 02.06.2009 [Zugriff: 23.09.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00549601>.

**REFLECT-1**

GlaxoSmithKline. A 24-week, double-blind, double-dummy, randomized, parallel group study to investigate the effects of rosiglitazone (extended release tablets), donepezil, and placebo as monotherapy on cognition and overall clinical response in APOE  $\epsilon$ 4-stratified subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease (REFLECT-1): study no. AVA105640 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 17.09.2008 [Zugriff: 30.09.2009]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/20061.pdf>.

UKCRN ID 2518 [online]. In: ALOIS. 2009 [Zugriff: 01.10.2009]. URL: <http://www.medicine.ox.ac.uk/alois/node/2900>.

## 9 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Memantin bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19C [online]. 10.09.2009 [Zugriff: 23.09.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 59). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-19C\\_Abschlussbericht\\_Memantin\\_bei\\_Alzheimer\\_Demenz.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19C_Abschlussbericht_Memantin_bei_Alzheimer_Demenz.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19A [online]. 07.02.2007 [Zugriff: 25.08.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 17). 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).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).
4. European Medicines Agency. Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias [online]. 24.07.2008 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf>.
5. European Medicines Agency. Exelon: European public assessment report; scientific discussion [online]. 2005 [Zugriff: 11.09.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Exelon/Exelon-H-169-X-38-SD.pdf>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19B [online]. 29.09.2008 [Zugriff: 25.08.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 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).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19D [online]. 13.01.2009 [Zugriff: 25.08.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 41). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-19D\\_Abschlussbericht\\_Nichtmedikamentose\\_Behandlung\\_der\\_Alzheimer\\_Demenz.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19D_Abschlussbericht_Nichtmedikamentose_Behandlung_der_Alzheimer_Demenz.pdf).
8. Janssen-Cilag. A study of the safety and effectiveness of galantamine in patients with Alzheimer's disease [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.10.2007 [Zugriff: 23.09.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216502>.
9. Scarpini 2007 [online]. In: ALOIS. [Zugriff: 01.10.2009]. URL: <http://www.medicine.ox.ac.uk/alois/node/2742>.
10. Scarpini E, Guidi I, Zappala G, Carrera V, Cotrufo R, Bruno G. Long-term treatment with galantamine in Alzheimer's disease: GAL-ITA 2, an Italian, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. J Neurol 2007; 254(Suppl 3): 148.
11. Janssen Pharmaceutical. An efficacy and safety study of galantamine for the treatment of patients with Alzheimer's disease [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.05.2007 [Zugriff: 11.09.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301574>.

12. Janssen Pharmaceutical. Placebo-controlled double-blind comparative study of galantamine (R113675) in treatment of Alzheimer's disease: synopsis [online]. 15.09.2005 [Zugriff: 17.09.2009]. URL: [http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR003301\\_CSR.pdf](http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR003301_CSR.pdf).
13. GlaxoSmithKline. SB-742457 and donepezil In Alzheimer's disease [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.05.2009 [Zugriff: 23.09.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348192>.
14. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy and safety of rivastigmine transdermal patch in patients with mild to moderate Alzheimer's disease [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.05.2009 [Zugriff: 23.09.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423085>.
15. UKCRN ID 2518 [online]. In: ALOIS. 2009 [Zugriff: 01.10.2009]. URL: <http://www.medicine.ox.ac.uk/alois/node/2900>.
16. GlaxoSmithKline. A 24-week, double-blind, double-dummy, randomized, parallel group study to investigate the effects of rosiglitazone (extended release tablets), donepezil, and placebo as monotherapy on cognition and overall clinical response in APOE ε4-stratified subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease (REFLECT-1): study no. AVA105640 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 17.09.2008 [Zugriff: 30.09.2009]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/20061.pdf>.
17. Novartis Pharmaceuticals. Convenience, tolerability, and safety of change in the administration of rivastigmine from capsules to a transdermal patch in patients with mild to moderate Alzheimer's disease (KAPA) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.06.2009 [Zugriff: 23.09.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00549601>.
18. Xian-Janssen Pharmaceutical. A randomized, double-blind, flexible dose, multicenter study to evaluate the effectiveness and safety of galantamine IR in mild to moderate Alzheimer's disease [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.04.2009 [Zugriff: 22.09.2009]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00645190>.
19. Xian-Janssen Pharmaceutical. A randomized, double-blind, active-controlled, variable-dose, multi-center study to compare the efficacy and safety of galanthamine hydrobromide tablets and donepezil tablets in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: protocol no CR005803 [online]. 30.05.2005 [Zugriff: 22.09.2009]. URL: [http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR005803\\_CSR.pdf](http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR005803_CSR.pdf).
20. Janssen Pharmaceutical. An efficacy and safety study of galantamine for the treatment of patients with Alzheimer type dementia [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.09.2009 [Zugriff: 11.09.2009]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814801>.
21. Center for Drug Evaluation and Research. Exelon Patch: application number 22-083; statistical review [online]. 06.07.2007 [Zugriff: 21.09.2009]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/022083s000\\_StatR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022083s000_StatR.pdf).
22. Center for Drug Evaluation and Research. Exelon Patch: application number 22-083; medical review [online]. 06.07.2007 [Zugriff: 21.09.2009]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2007/022083\\_exelon\\_toc.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022083_exelon_toc.cfm).



23. Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, Lane R, Thomas SK. Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69(4 Suppl 1): S23-S28.
24. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease: rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22(5): 456-467.
25. Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69(4 Suppl 1): S14-S22.
26. Winblad B, Kawata AK, Beusterien KM, Thomas SK, Wimo A, Lane R et al. Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22(5): 485-491.
27. Hong X, Zhang ZX, Wang LN, Shao FY, Xiao SF, Wang YH et al. A randomized study comparing the effect and safety of galantamine and donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease [Chinesisch]. *Zhonghua Shen Jing Ge Za Zhi* 2006; 39(6): 379-382.
28. Martín AA, Mato SA. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
29. Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20(10): 777-789.
30. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD001191.
31. Campbell N, Ayub A, Boustani MA, Fox C, Farlow M, Maidment I et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008; 3(4): 719-728.
32. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008; 3(2): 211-225.
33. Herrmann N, Lanctot KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007; 52(10): 630-646.
34. Hsiung GYR, Feldman HH. Pharmacological treatment in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(15): 2575-2582.
35. Mohan M, Bennett C, Carpenter PK. Galantamine for dementia in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD007656.

36. Mohan M, Bennett C, Carpenter PK. Rivastigmine for dementia in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD007658.
37. Mohan M, Carpenter PK, Bennett C. Donepezil for dementia in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD007178.
38. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Fergusson D. Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia: drugs and pharmacology. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(3): 536-546.
39. Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr* 2009; 21(5): 813-824.
40. Schoenmakers B, Buntinx F, De Lepeleire J. Can pharmacological treatment of behavioural disturbances in elderly patients with dementia lower the burden of their family caregiver? *Fam Pract* 2009; 26(4): 279-286.
41. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGb 761(R), donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health* 2009; 13(2): 183-190.
42. 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.
43. Requena C, Maestu F, Campo P, Fernandez A, Ortiz T. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22(4): 339-345.
44. Bullock R. Making evidence-based decisions using Alzheimer therapy (MEDUSA therapy) [online]. In: ISRCTN Register. 12.12.2005 [Zugriff: 23.09.2009]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN55568578>.

## Anhang A: Suchstrategien

Die Suchstrategie basiert vollständig auf der Nachrecherche des Abschlussberichts A05-19A [2].

### 1. The Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Zeitraum der Recherche: 2006-2009

Datum der Recherche: 07.09.2009

ID	Search
#1	MeSH descriptor <b>Alzheimer Disease</b> explode all trees
#2	alzheimer*:ab,ti,kw
#3	MeSH descriptor <b>Dementia</b> , this term only
#4	demen*:ti
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
#6	donepezil
#7	aricept
#8	galantamin*
#9	galanthamin*
#10	nivalin*
#11	lycoramin*
#12	reminyl
#13	rivastigmin*
#14	exelon*
#15	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)
#16	(#5 AND #15)
#17	(#16), from 2006 to 2009

## 2. Medline

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der Recherche: 07.09.2009

#	Searches
1	exp ALZHEIMER DISEASE/
2	alzheimer\$.ti,ab,ot.
3	*DEMENTIA/
4	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ot.
5	or/1-4
6	donepezil.ti,ab,ot,nm.
7	aricept.ti,ab,ot,nm.
8	exp GALANTAMINE/
9	galantamin\$.ti,ab,ot,nm,rn.
10	galanthamin\$.ti,ab,ot,nm,rn.
11	nivalin\$.ti,ab,ot,nm,rn.
12	lycoramin\$.ti,ab,ot,nm,rn.
13	reminyl\$.ti,ab,ot,nm,rn.
14	rivastigmin\$.ti,ab,ot,nm,rn.
15	exelon\$.ti,ab,ot,nm,rn.
16	or/6-15
17	exp RANDOM ALLOCATION/
18	random\$.ti,ot.
19	prospectiv\$.ti,ot.
20	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC/
21	randomized controlled trial.pt.
22	exp Controlled Clinical Trials as Topic/
23	controlled clinical trial.pt.
24	exp DOUBLE-BLIND METHOD/
25	((single or double or triple) adj5 (mask\$ or blind\$) adj5 (study or trial or method)).ti,ab,ot,sh.
26	or/17-25
27	5 and 16 and 26

- Pubmed

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der Recherche: 07.09.2009

Search	Most Recent Queries
#19	Search #16 and (#17 or #18)
#18	Search publisher [sb]
#17	Search in process [sb]
#16	Search #3 AND #15
#15	Search #4 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #14
#14	Search aricept[tiab]
#12	Search exelon*[tiab]
#11	Search rivastigmin*[tiab]
#10	Search reminyl*[tiab]
#9	Search lycoramin*[tiab]
#8	Search nivalin*[tiab]
#7	Search galanthamin*[tiab]
#6	Search galantamin*[tiab]
#4	Search donepezil[tiab]
#3	Search #1 OR #2
#2	Search dementia[tiab] or dement[tiab] or demenz[tiab] or demenc*[tiab]
#1	Search alzheimer*[tiab]

### 3. Embase

- EMBASE 1980 to 2009 September 4 (OVID)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der Recherche: 07.09.2009

#	Searches
1	exp ALZHEIMER DISEASE/
2	alzheimer\$.ti,ab,ot.
3	*DEMENTIA/ or exp SENILE DEMENTIA/
4	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ot.
5	or/1-4
6	exp DONEPEZIL/
7	donepezil.ti,ab,ot,tn.
8	aricept.ti,ab,ot,tn.
9	exp GALANTAMINE/
10	galantamin\$.ti,ab,ot,tn.
11	galanthamin\$.ti,ab,ot,tn.
12	nivalin\$.ti,ab,ot,tn.
13	lycoramin\$.ti,ab,ot,tn.
14	reminyl\$.ti,ab,ot,tn.
15	exp RIVASTIGMINE/
16	rivastigmin\$.ti,ab,ot,tn.
17	exelon\$.ti,ab,ot,tn.
18	or/6-17
19	exp RANDOMIZATION/
20	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/
21	random\$.ti,ot.
22	prospectiv\$.ti,ot.
23	exp DOUBLE-BLIND PROCEDURE/
24	((single or double or triple) adj5 (mask\$ or blind\$) adj5 (study or trial or method)).ti,ab,ot,sh.
25	or/19-24
26	5 and 18 and 25

## **Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber nicht berücksichtigten Publikationen mit Angabe des Kriteriums**

### **Kriterium K1: Alzheimer Demenz nicht nach akzeptierten Kriterien diagnostiziert / nicht zugelassener Schweregrad / andere Demenz**

1. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, Feldman H, Wilcock GK, Truyen L et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2008; 70(22): 2024-2035.

### **Kriterium K2: Keine relevanter Vergleich / Intervention**

1. Hatoum HT, Thomas SK, Lin SJ, Lane R, Bullock R. Predicting time to nursing home placement based on activities of daily living scores: a modelling analysis using data on Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine or donepezil. *J Med Econ* 2009; 12(2): 98-103.

2. Meguro M, Kasai M, Akanuma K, Ishii H, Yamaguchi S, Meguro K. Comprehensive approach of donepezil and psychosocial interventions on cognitive function and quality of life for Alzheimer's disease: the Osaki-Tajiri Project. *Age Ageing* 2008; 37(4): 469-473.

### **Kriterium K3: Kein relevanter Endpunkt**

1. Cook C, Fay S, Rockwood K. Decreased initiation of usual activities in people with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a descriptive analysis from the VISTA clinical trial. *Int Psychogeriatr* 2008; 20(5): 952-963.

2. Hamilton L, Fay S, Rockwood K. Misplacing objects in mild to moderate Alzheimer's disease: a descriptive analysis from the VISTA clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(9): 960-965.

3. Rockwood K, Fay S, Jarrett P, Asp E. Effect of galantamine on verbal repetition in AD: a secondary analysis of the VISTA trial. *Neurology* 2007; 68(14): 1116-1121.

### **Kriterium K4: Keine randomisierte kontrollierte Studie**

1. Rivastigmine may improve functioning in mild to moderate Alzheimer's disease. *BMJ* 1999; 318(7184): C.

2. Galantamine slows functional decline in Alzheimer's disease. *BMJ* 2000; 321(7274): D.

3. Abolfazli R, Ghazanshahi S, Nazeman M. Effects of 6 months of treatment with donepezil and rivastigmine on results of neuropsychological tests of MMSE, NPI, Clock and Bender in patients with alzheimer's disease. *Acta Med Iran* 2008; 46(2): 99-104.

4. Assal F, Allali G, Kressig RW, Herrmann FR, Beauchet O. Galantamine improves gait performance in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(5): 946-947.
5. Cook C, Fay S, Rockwood K. Verbal repetition in people with mild-to-moderate Alzheimer disease: a descriptive analysis from the VISTA clinical trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23(2): 146-151.
6. Feldman HH, Pirttila T, Dartigues JF, Everitt B, Van Baelen B, Schwalen S et al. Treatment with galantamine and time to nursing home placement in Alzheimer's disease patients with and without cerebrovascular disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24(5): 479-488.
7. Fuh JL, Wang SJ. Cost-effectiveness analysis of donepezil for mild to moderate Alzheimer's disease in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 73-78.
8. Greenberg SM. Donepezil in the treatment of alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57(9): 1380.
9. Lingler JH, Schulz R. Do the benefits of anti-dementia drugs extend to caregivers? *Res Pract Alzheimers Dis* 2006; 11: 322-327.
10. Lopez Bastida J, Hart W, Garcia Perez L, Linertova R. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009; 16(2): 399-407.
11. Robinson DM, Plosker GL. Galantamine extended release. *CNS Drugs* 2006; 20(8): 673-681.
12. Rockwood K, Fay S, Gorman M. The ADAS-cog and clinically meaningful change in the VISTA clinical trial of galantamine for Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 22.06.2009 [Epub ahead of print].
13. Small G, Dubois B. A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(11): 2705-2713.
14. Suh GH, Jung HY, Lee CU, Choi S. Economic and clinical benefits of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in a Korean population: a 52-week prospective study. *J Korean Med Sci* 2008; 23(1): 10-17.

**Kriterium K5: Studiendauer < 16 Wochen**

1. Davis ML, Barrett AM. Selective benefit of donepezil on oral naming in Alzheimer's disease in men compared to women. *CNS Spectr* 2009; 14(4): 175-176.



**Kriterium K6: Dokument enthält keine relevanten zusätzlichen Informationen**

1. Aronson S, Van Baelen B, Kavanagh S, Schwalen S. Optimal dosing of galantamine in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drugs Aging* 2009; 26(3): 231-239.
2. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD005593.
3. Blesa R, Bullock R, He Y, Bergman H, Gambina G, Meyer J et al. Effect of butyrylcholinesterase genotype on the response to rivastigmine or donepezil in younger patients with Alzheimer's disease. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16(11): 771-774.
4. Erkinjuntti T, Gauthier S, Bullock R, Kurz A, Hammond G, Schwalen S et al. Galantamine treatment in Alzheimer's disease with cerebrovascular disease: responder analyses from a randomized, controlled trial (GAL-INT-6). *J Psychopharmacol (Oxf)* 2008; 22(7): 761-768.
5. Feldman HH, Lane R. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(10): 1056-1063.
6. Fischer C, Bozanovic R, Atkins JH, Rourke SB. Treatment of delusions in Alzheimer's disease: response to pharmacotherapy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22(3): 260-266.
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. Gabryelewicz T, Barcikowska M, Jarczewska DL. Alzheimer's disease therapy: theory and practice [Polnisch]. *Wiad Lek* 2005; 58(9-10): 528-535.
9. Galvin JE, Cornblatt B, Newhouse P, Ancoli-Israel S, Wesnes K, Williamson D et al. Effects of galantamine on measures of attention: results from 2 clinical trials in Alzheimer disease patients with comparisons to donepezil. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22(1): 30-38.
10. Geldmacher DS. Long-term cholinesterase inhibitor therapy for Alzheimer's disease: practical considerations for the primary care physician. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5(6): 251-259.
11. 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.

12. 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.
13. Lee PE, Fischer HD, Rochon PA, Gill SS, Herrmann N, Bell CM et al. Published randomized controlled trials of drug therapy for dementia often lack complete data on harm. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(11): 1152-1160.
14. 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): 1-176.
15. Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol* 2006; 13(9): 981-985.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease [online]. 08.2009 [Zugriff: 23.09.2009]. (NICE Technology Appraisal Guidance; Band 111). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA111GuidanceAmendedAug09.pdf>.
17. Requena C, Maestu F, Campo P, Fernandez A, Ortiz T. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22(4): 339-345.
18. 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): 158-159.
19. Schölzel-Dorenbos CJM, Van der Steen MJMM, Engels LK, Olde Rikkert MGM. Assessment of quality of life as outcome in dementia and MCI intervention trials: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21(2): 172-178.
20. Seow D, Gauthier S. Pharmacotherapy of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007; 52(10): 620-629.
21. Standridge JB. Current status and future promise of pharmacotherapeutic strategies for Alzheimer's disease. *J Am Med Dir Assoc* 2005; 6(3): 194-199.
22. Takeda A, Loveman E, Clegg A, Kirby J, Picot J, Payne E et al. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(1): 17-28.

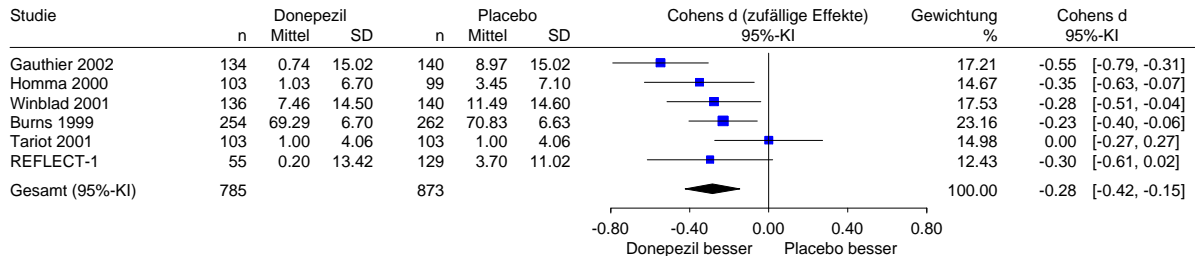
23. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGb 761(R), donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health* 2009; 13(2): 183-190.

**Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten**

1. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD001191.
2. Campbell N, Ayub A, Boustani MA, Fox C, Farlow M, Maidment I et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008; 3(4): 719-728.
3. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008; 3(2): 211-225.
4. Herrmann N, Lanctot KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007; 52(10): 630-646.
5. Hsiung GYR, Feldman HH. Pharmacological treatment in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(15): 2575-2582.
6. Mohan M, Bennett C, Carpenter PK. Galantamine for dementia in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD007656.
7. Mohan M, Bennett C, Carpenter PK. Rivastigmine for dementia in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD007658.
8. Mohan M, Carpenter PK, Bennett C. Donepezil for dementia in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD007178.
9. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Fergusson D. Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia: drugs and pharmacology. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(3): 536-546.
10. Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr* 2009; 21(5): 813-824.
11. Schoenmakers B, Buntinx F, De Lepeleire J. Can pharmacological treatment of behavioural disturbances in elderly patients with dementia lower the burden of their family caregiver? *Fam Pract* 2009; 26(4): 279-286.

**Anhang D: Meta-Analysen zum Vergleich Donepezil vs. Placebo**

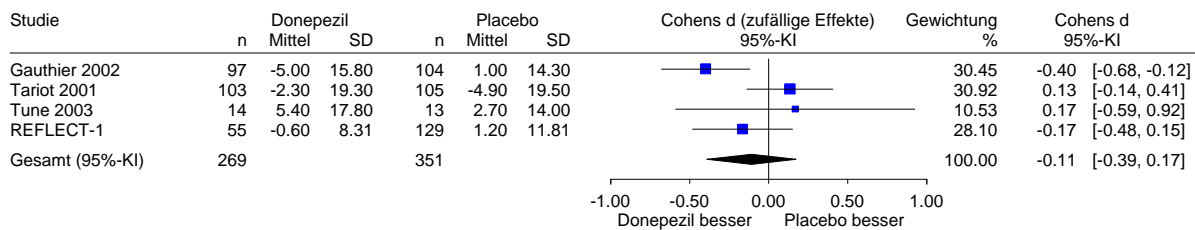
Donepezil - Aktivitäten des täglichen Lebens  
 Endpunkt: DAD, CMCS, PDS - Differenz zu Baseline  
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: Q=9.34, df=5 (p=0.096), I<sup>2</sup>=46.5%  
 Gesamteffekt: Z Score=-4.06 (p=0.000), tau<sup>2</sup>=0.013

Abbildung 7: Donepezil: Meta-Analyse zu alltagspraktischen Fähigkeiten aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung in der Dokumentation der Stellungnahmen zum Vorbericht: Stellungnahme Firma Eisai), ergänzt um die REFLECT-1-Studie

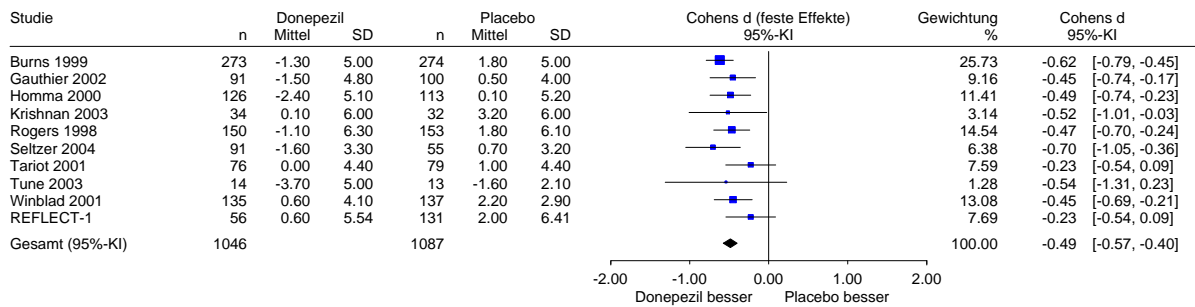
Donepezil - begleitende Psychopathologie  
 Endpunkt: NPI - Differenz zu Baseline  
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: Q=7.81, df=3 (p=0.050), I<sup>2</sup>=61.6%  
 Gesamteffekt: Z Score=-0.76 (p=0.450), tau<sup>2</sup>=0.048

Abbildung 8: Donepezil: Meta-Analyse zur begleitenden Psychopathologie aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 3, Seite 90), ergänzt um die REFLECT-1-Studie

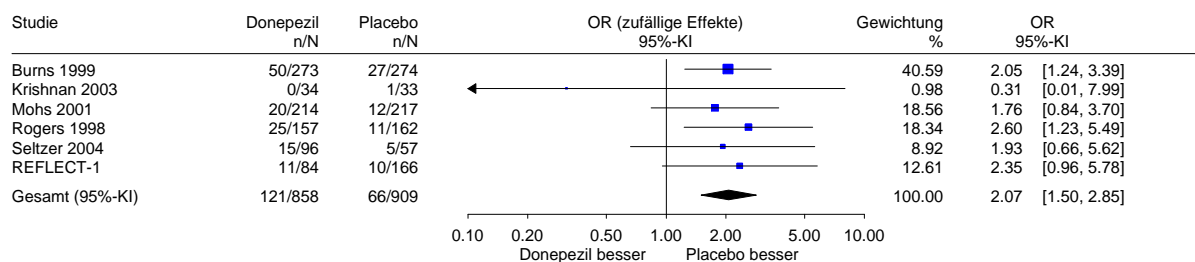
Donepezil - kognitive Leistungsfähigkeit  
 Endpunkt: ADAS-cog, MMSE, SIB - Differenz zu Baseline  
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität:  $Q=9.27$ ,  $df=9$  ( $p=0.413$ ),  $I^2=2.9\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-10.95 ( $p=0.000$ )

Abbildung 9: Donepezil: Meta-Analyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 4, Seite 93), ergänzt um die REFLECT-1-Studie

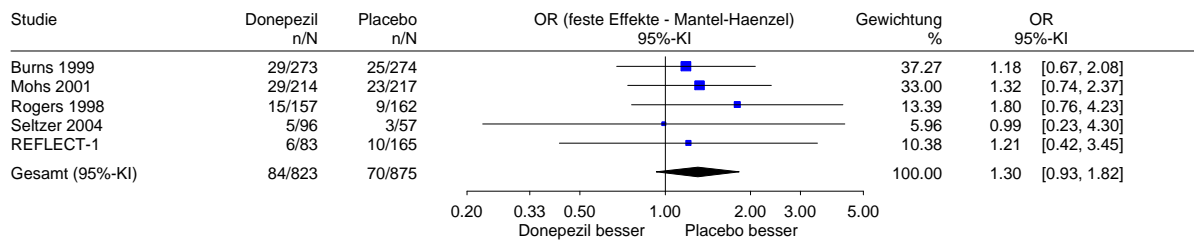
Donepezil - Abbruch wegen UEs  
 Endpunkt: Studie aufgrund UE vorzeitig abgebrochen (ja, nein)  
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit Abbruch



Heterogenität:  $Q=1.94$ ,  $df=5$  ( $p=0.857$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=4.46 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 10: Donepezil: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 10, Seite 101), ergänzt um die REFLECT-1-Studie

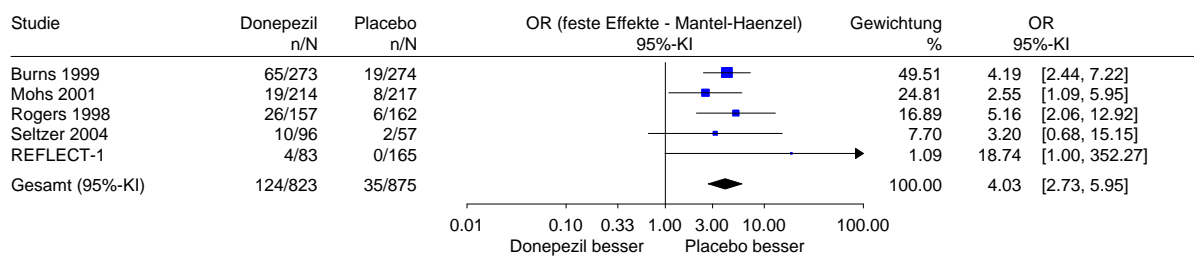
Donepezil - Schwerwiegende UEs  
 Endpunkt: SUE erlitten (ja, nein)  
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit SUE



Heterogenität:  $Q=0.81$ ,  $df=4$  ( $p=0.938$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.54 ( $p=0.123$ )

Abbildung 11: Donepezil: Meta-Analyse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 13, Seite 103), ergänzt um die REFLECT-1-Studie

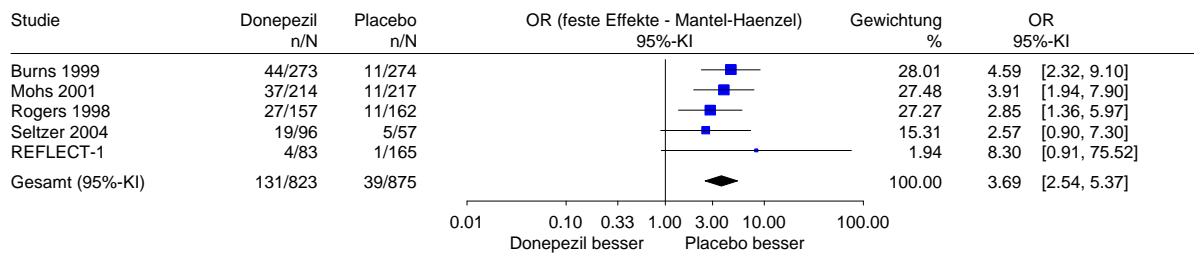
Donepezil - UEs  
 Endpunkt: Übelkeit  
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität:  $Q=2.56$ ,  $df=4$  ( $p=0.633$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=7.01 ( $p=0.000$ )

Abbildung 12: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt Übelkeit aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 16, Seite 105), ergänzt um die REFLECT-1-Studie

Donepezil - UEs  
 Endpunkt: Diarrhoe  
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität:  $Q=1.87$ ,  $df=4$  ( $p=0.759$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=6.85$  ( $p=0.000$ )

Abbildung 13: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt Diarrhöe aus Abschlussbericht A05-19A (Abbildung 22, Seite 107), ergänzt um die REFLECT-1-Studie



**Anhang E: Ergebnisse zu Rivastigmin (TTS) in der IDEAL-Studie**Tabelle 16: Ergebnisse der IDEAL-Studie zu Rivastigmin (TTS) ohne Darstellung des Studienarms TTS 20 cm<sup>2</sup> (nicht zugelassen)

Endpunkt	Effektgröße [95 %-KI]	p-Wert
<b>Alltagspraktische Fähigkeiten (ADCS-ADL)</b>		
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Rivastigmin (Kapseln)	0,04 [-0,13; 0,22] <sup>a,b</sup>	> 0,05
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Placebo	0,24 [0,07; 0,41] <sup>a,b</sup>	0,01
<b>Begleitende psychopathologische Symptome (NPI)</b>		
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Rivastigmin (Kapseln)	-0,04 [-0,22; 0,13] <sup>a,b</sup>	> 0,05
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Placebo	0,00 [-0,17; 0,17] <sup>a,b</sup>	0,74 <sup>c</sup>
<b>Kognition (ADAS-cog)</b>		
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Rivastigmin (Kapseln)	0,00 [-0,18; 0,18] <sup>a,b</sup>	> 0,05
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Placebo	0,24 [0,07; 0,41] <sup>a,b</sup>	0,005 <sup>c</sup>
<b>Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</b>		
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Rivastigmin (Kapseln)	1,30 [0,75; 2,26] <sup>b,c</sup>	0,395 <sup>d</sup>
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Placebo	1,88 [1,03; 3,44] <sup>b,c</sup>	0,039 <sup>d</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>		
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Rivastigmin (Kapseln)	1,13 [0,61; 2,09] <sup>b,c</sup>	0,750 <sup>d</sup>
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Placebo	0,91 [0,51; 1,64] <sup>b,c</sup>	0,809 <sup>d</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis „Übelkeit“</b>		
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Rivastigmin (Kapseln)	0,26 [0,15; 0,43] <sup>b,c</sup>	<0,001 <sup>d</sup>
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Placebo	1,49 [0,75; 2,95] <sup>b,c</sup>	0,265 <sup>d</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis „Erbrechen“</b>		
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Rivastigmin (Kapseln)	0,32 [0,18; 0,57] <sup>b,c</sup>	<0,001 <sup>d</sup>
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Placebo	1,93 [0,87; 4,24] <sup>b,c</sup>	0,107 <sup>d</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis „Diarrhöe“</b>		
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Rivastigmin (Kapseln)	1,15 [0,57; 2,29] <sup>b,c</sup>	0,751 <sup>d</sup>
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Placebo	1,93 [0,87; 4,24] <sup>b,c</sup>	0,107 <sup>d</sup>
<b>Unerwünschtes Ereignis „Appetitlosigkeit“</b>		
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Rivastigmin (Kapseln)	0,16 [0,04; 0,73] <sup>b,c</sup>	0,008 <sup>d</sup>
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Placebo	0,69 [0,11; 4,16] <sup>b,c</sup>	0,706 <sup>d</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse „Schwindel“</b>		
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Rivastigmin (Kapseln)	0,30 [0,13; 0,72] <sup>b,c</sup>	0,005 <sup>d</sup>
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Placebo	1,04 [0,36; 3,00] <sup>b,c</sup>	0,994 <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse der IDEAL-Studie zu Rivastigmin (TTS) ohne Darstellung des Studienarms TTS 20 cm<sup>2</sup> (nicht zugelassen) (Fortsetzung)

Endpunkt	Effektgröße [95 %-KI]	p-Wert
<b>Lebensqualität der betreuenden Angehörigen</b>		
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Rivastigmin (Kapseln)	-0,02 [-0,19; 0,16] <sup>a,b</sup>	> 0,05
Rivastigmin (TTS) 10 cm <sup>2</sup> vs. Placebo	-0,02 [-0,19; 0,15] <sup>a,b</sup>	0,37 <sup>c</sup>
a: Standardisierte Effektgröße (Cohen's d, positiver Wert zeigt Effekt zugunsten erstgenannter Therapie). b: Eigene Berechnung, asymptotisch. c: Odds Ratio. d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [28]). e: p-Wert aus ANCOVA mit Adjustierung nach Land und Baselinewert. ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale, ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, NPI: Neuropsychiatric Inventory.		

**Anhang F: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Reviewers**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben 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 Reviewer des Vorberichts**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Hüll, Michael, Prof. Dr. med.	nein	nein	ja	ja	ja	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter<sup>3</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters 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? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 4:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution<sup>4</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

---

<sup>3</sup> Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

<sup>4</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.