IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 118

Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Ergänzungsauftrag Rivastigmin-Pflaster und Galantamin

Abschlussbericht

Auftrag: A09-05
Version: 1.0
Stand: 03.02.2012

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Ergänzungsauftrag Rivastigmin-Pflaster und Galantamin

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
18.12.2009

Interne Auftragsnummer:
A09-05

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0
Fax: 0221/35685-1
Berichte@iqwig.de
www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

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

Externe Sachverständige:

- Stefan Weinmann, Deutsche Gesellschaft für Internationale Zusammenarbeit GmbH (GIZ), Eschborn

Externes Review des Vorberichts:

- Michael Hüll, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

Das IQWiG dankt dem externen Reviewer für seine Kommentare zum Vorbericht. Der externe Reviewer war jedoch nicht in die Erstellung des Abschlussberichts eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen im Abschlussbericht nicht notwendigerweise die Meinung dieser Person wieder.

Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Heike Kölsch
- Susanne Ringsdorf
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Guido Skipka
- Siw Waffenschmidt

[1] Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.12.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Rivastigmin-Pflaster und Galantamin bei Alzheimer Demenz im Rahmen eines Ergänzungsauftrags beauftragt.

Hintergrund

Anfang 2007 wurde der Bericht A05-19A „Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz“ veröffentlicht. Im Sommer 2009 wurde das IQWiG vom G-BA beauftragt, in einer Aktualisierungsrecherche in Form eines Rapid Reports (Auftrag A09-03) festzustellen, ob inzwischen substanziell neue Evidenz zu den Cholinesterasehemmern vorliegt. Der Rapid Report stellte Aktualisierungsbedarf für 2 Fragestellungen fest.

Für den Vergleich Galantamin vs. Placebo bzw. keine Behandlung erschien es aufgrund einer relevanten Menge zusätzlicher Daten möglich, dass eine erneute Bewertung dieser Fragestellung die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert. Zudem wurde festgestellt, dass nach Fertigstellung des Abschlussberichts A05-19A eine neue Applikationsform von Rivastigmin (Pflaster zur transdermalen Applikation) zugelassen wurde. Eine Bearbeitung dieser neuen Fragestellung würde daher zu zusätzlichen Aussagen führen.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren die Aktualisierung der Bewertung des Nutzens von Galantamin sowie die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Rivastigmin als transdermales Pflaster jeweils bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Hierzu wurden sämtliche für den Abschlussbericht A05-19A sowie den Rapid Report A09-03 relevanten identifizierten Studien, Publikationen, Studienberichte und Studienregisterinformationen zu Galantamin sowie Rivastigmin-Pflaster, die die vordefinierten Einschlusskriterien erfüllten, für den vorliegenden Auftrag herangezogen und in die Bewertung einbezogen.

Im Projektverlauf wurde eine Aktualisierungsrecherche für den Zeitraum ab September 2009 analog zur Recherche des Rapid Reports A09-03 in bibliografischen Datenbanken, öffentlich zugänglichen Studienregistern und öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Die Suche nach relevanten systematischen Übersichten erfolgte 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). Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 14.07.2011. Zudem wurden Unterlagen von Herstellerfirmen (Janssen-Cilag GmbH und Novartis Pharma GmbH) zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Endpunkten geordnet gegenübergestellt und beschrieben. Diese wurden unterteilt in patientenrelevante, angehörigenrelevante und ergänzende Endpunkte.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 9 placebokontrollierte Studien als relevant für die Bewertung des Nutzens von Galantamin identifiziert (Studiendauer 4 bis 24 Monate, Studiengröße zwischen 130 und 978 Patienten). 6 dieser Studien wurden bereits in A05-19A bewertet, 3 Studien wurden in A09-03 identifiziert. 1 dieser 3 Studien (Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung) wurde aufgrund ihres speziellen Studiendesigns separat bewertet.

Für die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Rivastigmin-Pflaster wurden 2 relevante Studien identifiziert (Studiendauer 24 Wochen, Studiengröße 859 und 892 Patienten, beide in A09-03 identifiziert). Es handelte sich dabei um eine vierarmige aktiv- und placebokontrollierte Studie (Komparatoren: Rivastigmin-Pflaster 10 cm^2 und 20 cm^2, Rivastigmin zur oralen Applikation [12 mg] und Placebo) sowie um eine placebokontrollierte Studie zu Rivastigmin-Pflaster 5 cm^2 und 10 cm^2.

Zu beiden Fragestellungen ergab die Aktualisierungsrecherche keine neuen Treffer.

Sämtliche bei den Herstellern angeforderten Studieninformationen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung zur Verfügung gestellt.

Galantamin versus Placebo

Für die Endpunkte **Aktivitäten des täglichen Lebens** und **begleitende psychopathologische Symptome** wurden jeweils in der Meta-Analyse statistisch signifikante Effekte zugunsten von Galantamin gefunden. Die standardisierten Effektgrößen zugunsten von Galantamin betrugen 0,19 (95 %-KI [0,10; 0,27]) beziehungsweise 0,11 (95 %-KI [0,02; 0,20]). Da für die verwendeten Skalen keine Angaben zur Einschätzung der Relevanz dieser Effekte bzw. der beobachteten Effektstärken identifiziert wurden, wurde eine standardisierte Effektgröße von 0,2 als Grenzwert zur Bewertung herangezogen. In beiden Fällen lag sowohl der Effektschätzer als auch die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb dieser Grenze. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte daher nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Damit liegt in den Bereichen Aktivitäten des täglichen Lebens und begleitende psychopathologische Symptome kein Beleg für einen Nutzen vor.

Für den Endpunkt **kognitive Leistungsfähigkeit** zeigte sich in der Meta-Analyse der ADAS-cog-Non-Responder ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Galantamin (OR 0,48; 95 %-KI [0,39; 0,58], $p < 0,001$). Die in den Studien berichteten Responderanalysen basierten auf der etablierten Minimal Important Difference (MID) von 4 Punkten für eine individuelle Veränderung auf der ADAS-cog-Skala. Der beobachtete statistisch signifikante Effekt wurde im vorliegenden Fall als relevanter Effekt angesehen, da die Responsedefinition bereits eine Schwelle der Relevanz (nämlich die MID) beinhaltet. Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit ein Beleg für einen Nutzen von Galantamin im höheren Dosierungsbereich.

Zu den Endpunkten **gesundheitsbezogene Lebensqualität** und **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)** wurden in den Studien keine Daten berichtet.

Es ließ sich kein Beleg für eine gegenüber Placebo veränderte **Mortalität** unter einer Galantamin-Therapie erkennen. Allerdings wurden nur wenige Todesfälle beobachtet, und es lagen keine auf diesen Endpunkt ausgerichteten Studien vor.

Für den Endpunkt **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo (OR 2,00; 95 %-KI [1,52; 2,65], $p < 0,001$). Somit ergab sich für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ein Beleg für einen Schaden von Galantamin. Hinsichtlich des Endpunkts **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (OR 1,05; 95 %-KI [0,83; 1,33], $p = 0,709$). Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergab sich daher kein Beleg für einen Schaden von Galantamin. Für **einzelne unerwünschte Ereignisse** (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Schwindel) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo und somit für diese unerwünschten Ereignisse ein Beleg für einen Schaden von Galantamin. Für das unerwünschte Ereignis Diarrhoe lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Daher ergab sich für das unerwünschte Ereignis Diarrhoe kein Beleg für einen Schaden von Galantamin.

Für den Endpunkt **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen,** der in 4 Studien erhoben wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Galantamin (Hedges' g: 0,11; 95 %-KI [0,00; 0,21]). Der Unterschied konnte jedoch nicht als klinisch relevant eingestuft werden, da sowohl der Effektschätzer als auch die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2 lag. Zudem beruhte das Ergebnis wesentlich auf 2 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial. Insgesamt ergab sich für den Endpunkt Lebensqualität der betreuenden Angehörigen kein Beleg für einen Effekt zugunsten von Galantamin.

Zum angehörigenrelevanten Endpunkt **Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)** lagen keine neuen Daten vor. Die Ergebnisse wurden im Abschlussbericht A05-19A beschrieben und bewertet. Hier wurde berichtet, dass die vorliegenden Daten lediglich einen Hinweis auf eine günstige Beeinflussung des Betreuungsaufwands durch Galantamin gaben.

Zu den Endpunkten **interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand** sowie **Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung** wurden in den Studien keine Daten berichtet.

Für den Endpunkt **klinisches Globalurteil** zeigte sich in der Meta-Analyse der CIBIC-plus-Non-Responder eine moderate Heterogenität (I^2 = 47 %, p = 0,08), sodass die Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers nicht sinnvoll war. Die qualitative Bewertung der Ergebnisse zu den Anteilen der CIBIC-plus-Non-Responder in den einzelnen Studien ergab einen Beleg für einen Effekt zugunsten von Galantamin im höheren Dosierungsbereich.

Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung mit Galantamin

Die im Folgenden getroffenen Aussagen bezüglich einer Galantamin-Weiterbehandlung im Anschluss an eine 1-jährige Therapie mit Galantamin bei Therapierespondern beruhen ausschließlich auf den Daten einer einzigen kleinen, randomisierten, placebokontrollierten Studie (GAL-ITA-2-Studie).

Für den Endpunkt **Aktivitäten des täglichen Lebens** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich von Galantamin mit Placebo. Somit lag für diesen Endpunkt kein Beleg für einen Nutzen von Galantamin in der Langzeitbehandlung vor.

Für den Endpunkt **kognitive Leistungsfähigkeit** zeigte sich bei der Operationalisierung Änderungen auf der ADAS-cog-Skala im Vergleich zu Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich von Galantamin mit Placebo. Somit lag für diese Operationalisierung kein Beleg für einen Nutzen von Galantamin auf die kognitive Leistungsfähigkeit in der Langzeitbehandlung vor. Die weitere Operationalisierung Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 4 Punkte auf der ADAS-cog-Skala ergab hingegen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Galantamin (Hazard Ratio 1,78; 95 %-KI [1,07; 2,94]). Aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse zum Endpunkt Kognition wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung bei Respondern abgeleitet.

Zu den Endpunkten **begleitende psychopathologische Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität** und **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)** wurden in der Studie keine Daten berichtet.

Es ließ sich kein Beleg für eine gegenüber Placebo veränderte **Mortalität** unter einer Galantamin-Langzeittherapie erkennen. Allerdings wurden nur wenige Todesfälle beobachtet und die Studie war nicht auf diesen Endpunkt ausgerichtet.

Für die Endpunkte **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse** ergaben sich jeweils nummerisch auffällige, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,155; p = 0,247). Somit lag für diese Endpunkte kein Beleg für einen Schaden von Galantamin in der Langzeitbehandlung vor.

Die berichteten Ereignisraten für die **einzelnen unerwünschten Ereignisse** Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schwindel und Appetitlosigkeit waren sehr gering. Daher konnten für diese einzelnen unerwünschten Ereignisse keine verlässlichen Aussagen aus den vorliegenden Daten abgeleitet werden.

Zu den Endpunkten **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen, Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en), interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand** sowie **Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung** wurden in der Studie keine Daten berichtet.

Der Endpunkt **klinisches Globalurteil** wurde aufgrund eines hohen Nichtberücksichtigungsanteils in der Auswertung nicht bewertet.

Rivastigmin-Pflaster versus Placebo

Die im Folgenden getroffenen Aussagen zum Vergleich Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) mit Placebo beruhen ausschließlich auf den Daten einer einzigen mittelgroßen randomisierten kontrollierten Studie (D1301-Studie). Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Placebo lagen Daten aus 2 Studien vor.

Für den Endpunkt **Aktivitäten des täglichen Lebens** wurde in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) gefunden. Die standardisierte Effektgröße zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) betrug 0,20 (95 %-KI [0,08; 0,31]). Da für die verwendeten Skalen ADCS-ADL und DAD keine Angaben zur Einschätzung der Relevanz dieser Effekte bzw. der beobachteten Effektstärken identifiziert wurden, wurde eine standardisierte Effektgröße von 0,2 als Grenzwert zur Bewertung herangezogen. Da die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb dieser Grenze lag, konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) mit Placebo zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,270). Damit lag für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens kein Beleg für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2 oder 10 cm^2) im Vergleich zu Placebo vor.

Für den Endpunkt **kognitive Leistungsfähigkeit** zeigte der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Placebo in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) hinsichtlich des Anteil der ADAS-cog-Non-Responder (OR 0,70; 95 %-KI [0,52; 0,95], p = 0,023), wobei beide Einzelstudien jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigten. Da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls mit 0,95 nahe bei 1 (d. h. Gruppengleichheit) lag und die IDEAL-Studie, die für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet war, in die Meta-Analyse mit einem Gewicht von fast 60 % einging, war eine Überprüfung der Robustheit dieses Ergebnisses mittels Sensitivitätsanalysen notwendig.

In einer dieser Sensitivitätsanalysen wurden alle Patienten, die nicht in die primär verwendete ITT-LOCF-RDO-Analyse eingingen, als Non-Responder definiert. Hier zeigte sich weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) (OR 0,73; 95 %-KI [0,54; 0,99], p = 0,046). Da die Verwendung von LOCF-Daten als Ersetzungsstrategie für fehlende Werte bei der Alzheimer Demenz aufgrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung problematisch sein kann, wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der alle Patienten, die nicht vollständig bis zum Studienende nachbeobachtet wurden, in beiden Gruppen als Non-Responder gewertet wurden. Diese Analyse wurde auf Basis der im Studienbericht der IDEAL-Studie vorliegenden Informationen mit bis zum Studienende beobachteten Patienten („Observed Cases“) durchgeführt. In dieser zweiten Sensitivitätsanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) und Placebo (OR 0,78; 95 %-KI [0,56; 1,07], p = 0,124). Damit konnte insgesamt nicht ausgeschlossen werden, dass die Gesamtaussage durch die unterschiedlichen Anteile nicht in der Auswertung berücksichtigter Patienten maßgeblich beeinflusst wurde. Eine Subgruppenanalyse für das Merkmal Alter ergab für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit darüber hinaus einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (Interaktionstest: p = 0,142). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) für Patienten < 75 Jahre, aber nicht für Patienten ≥ 75 Jahre. Ausgehend von der Gesamtanalyse ergab sich für Patienten < 75 Jahre weiterhin ein Hinweis auf einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Da lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation vorlag, wurde auch ein Effekt in der Gruppe von Patienten ≥ 75 Jahre nicht vollständig negiert. Aufgrund der unsicheren Datenlage liegt jedoch für die Altersgruppe nur ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) vor.

Der Vergleich zwischen Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) und Placebo ergab keine statistische Signifikanz (p = 0,329).

Insgesamt ergab sich bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit ein Hinweis auf, aber kein Beleg für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2). Dieser Hinweis gilt für Patienten < 75 Jahre. Für Patienten ≥ 75 Jahre ist die Datenlage weniger sicher, sodass sich nur ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) ergibt. Für Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) ergab sich kein Beleg für einen Nutzen.

Zu den Endpunkten **gesundheitsbezogene Lebensqualität** und **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)** wurden in den Studien keine Daten berichtet.

Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Placebo zeigte sich für den Endpunkt **begleitende psychopathologische Symptome** in der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied (Hedges' g: 0,03; 95 %-KI [-0,09; 0,15], p = 0,656). Auch der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) mit Placebo zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,911). Für den Endpunkt begleitende psychopathologische Symptome liegt somit kein Beleg für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2 oder 10 cm^2) gegenüber Placebo vor.

Es ließ sich kein Beleg für eine gegenüber Placebo veränderte **Mortalität** unter einer Rivastigmin-Pflaster-Therapie (5 cm^2 oder 10 cm^2) erkennen. Allerdings wurden nur wenige Todesfälle beobachtet und die Studie war nicht auf diesen Endpunkt ausgerichtet.

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2 oder 10 cm^2) mit Placebo zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer Placebobehandlung für den Endpunkt **Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen** (5 cm^2: p = 0,019; 10 cm^2: OR 1,73; 95 %-KI [1,15; 2,62], p = 0,009). Somit lagen für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ein Beleg für einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) und ein Hinweis auf einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) vor. Bei **schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen** zeigte der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2 oder 10 cm^2) mit Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (5 cm^2: p = 0,377; 10 cm^2: OR 0,90; 95 %-KI [0,58; 1,40], p = 0,643). Daher lag für diesen Endpunkt kein Beleg für einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2 oder 10 cm^2) vor.

Für **einzelne unerwünschte Ereignisse** (Übelkeit, Erbrechen) ergaben die Meta-Analysen zum Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Placebo statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Placebo und somit für diese unerwünschten Ereignisse einen Beleg für einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2). Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) mit Placebo zeigte sich kein Beleg für einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster für die unerwünschten Ereignisse Übelkeit und Erbrechen. Ebenfalls konnte kein signifikanter Unterschied für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2 oder 10 cm^2) mit Placebo für die unerwünschten Ereignisse Diarrhoe, Appetitlosigkeit und Schwindel festgestellt werden. Daher ergab sich für diese unerwünschten Ereignisse kein Beleg für einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2 oder 10 cm^2).

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2 oder 10 cm^2) mit Placebo zeigte für einzelne Hautirritationen (Erythem, Ödem und Juckreiz [nur 10 cm^2] [jeweils moderate oder schwere Reaktion]) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Placebo. Daher ergaben sich für diese unerwünschten Ereignisse Belege für (10 cm^2) bzw. Hinweise auf (5 cm^2) einen

Schaden von Rivastigmin-Pflaster. Für weitere Hautirritationen (Schuppung, Risse, Schmerz, Stechen und Brennen) ergaben sich jeweils keine Belege für einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster.

Für den Endpunkt **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen** erbrachte der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,886). Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt Lebensqualität der betreuenden Angehörigen kein Beleg für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) gegenüber Placebo. Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) mit Placebo lagen keine Daten vor.

Zu den Endpunkten **Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en), interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand** sowie **Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung** wurden in den beiden Studien keine Daten berichtet.

Für den Endpunkt **klinisches Globalurteil** zeigte die Meta-Analyse zum Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Placebo hinsichtlich des Anteils der CIBIC-plus- bzw. ADCS-CGIC-Non-Responder einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) (OR 0,71; 95 %-KI [0,54; 0,92], p = 0,009). Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) mit Placebo zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Endpunkt klinisches Globalurteil (p = 0,063). Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt klinisches Globalurteil ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2). Jedoch ergab sich kein Beleg für einen Effekt zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2).

Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) versus Rivastigmin p. o. (12 mg)

Die im Folgenden getroffenen Aussagen zum Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Rivastigmin p. o. (12 mg) beruhen ausschließlich auf den Daten einer einzigen mittelgroßen, randomisierten, kontrollierten Studie (IDEAL-Studie). Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ist zu beachten, dass sie nicht auf den Nachweis der Gleichwertigkeit beider Darreichungsformen ausgerichtet war.

Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Rivastigmin p. o. zeigten sich für die Endpunkte **Aktivitäten des täglichen Lebens** (p = 0,691), **kognitive Leistungsfähigkeit** (p = 0,447) und **begleitende psychopathologische Symptome** (p = 0,804) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für diese Endpunkte lag somit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) gegenüber Rivastigmin p. o. vor.

Zu den Endpunkten **gesundheitsbezogene Lebensqualität** und **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)** wurden in der Studie keine Daten berichtet.

Es ließ sich kein Beleg für eine gegenüber Rivastigmin p. o. veränderte **Mortalität** unter einer Rivastigmin-Pflaster-Therapie erkennen. Allerdings wurden nur wenige Todesfälle beobachtet und die Studie war nicht auf diesen Endpunkt ausgerichtet.

Für die Endpunkte **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** und **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Rivastigmin p. o. ($p = 0,804$; $p = 0,399$). Somit ergaben sich für diese Endpunkte keine Belege für einen größeren oder geringeren Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) im Vergleich zu Rivastigmin p. o.

Für **einzelne unerwünschte Ereignisse** (Übelkeit, Erbrechen und Schwindel) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) und somit für diese unerwünschten Ereignisse ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) im Vergleich zu Rivastigmin p. o. Für die unerwünschten Ereignisse Diarrhoe und Appetitlosigkeit sowie die Hautirritationen Ödem, Schuppung, Risse und Schmerz, Stechen, Brennen (jeweils moderate oder schwere Hautreaktion) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und somit kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) im Vergleich zu Rivastigmin p. o. Demgegenüber ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Rivastigmin p. o. für die unerwünschten Ereignisse Erythem und Juckreiz (jeweils moderate oder schwere Hautreaktion) und somit für diese unerwünschten Ereignisse ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) im Vergleich zu Rivastigmin p. o.

Für den Endpunkt **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen** zeigte sich für den Vergleich Rivastigmin-P*f*laster (10 cm^2) mit Rivastigmin p. o. kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,742$). Für diesen Endpunkt liegt somit kein Beleg für einen unterschiedlichen Effekt von Rivastigmin-Pflaster und Rivastigmin p. o. vor.

Zu den Endpunkten **Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en), interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand** sowie **Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung** wurden in der Studie keine Daten berichtet.

Für den Endpunkt **klinisches Globalurteil** zeigte sich für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Rivastigmin p. o. kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,520$). Für diesen Endpunkt liegt somit kein Beleg für einen unterschiedlichen Effekt von Rivastigmin-Pflaster und Rivastigmin p. o. vor.

Fazit

Galantamin vs. Placebo

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen der Galantamin-Therapie (mittlere bis hohe Dosis) bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz für den Endpunkt

kognitive Leistungsfähigkeit. Dem Beleg für einen Nutzen steht ein Beleg für einen Schaden aufgrund häufiger auftretender gastrointestinaler Nebenwirkungen sowie häufiger auftretender Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gegenüber. Es gibt keinen Beleg dafür, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Todesfälle unter Galantamin häufiger auftreten als unter Placebo.

In den Bereichen Aktivitäten des täglichen Lebens und begleitende psychopathologische Symptome zeigten sich zwar Effekte der Galantamin-Therapie. Aufgrund der geringen Ausprägung dieser Effekte ist deren Relevanz für die Patienten jedoch nicht nachgewiesen, sodass sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Galantamin in diesen Bereichen ergab.

Diese Aussagen beschränken sich auf einen Behandlungszeitraum von bis zu 6 Monaten.

Galantamin-Weiterbehandlung nach Galantamin-Vorbehandlung

Es lag eine Langzeitstudie zu Galantamin vor, die untersuchte, ob die Fortführung einer Galantamin-Therapie bei Patienten, bei denen eine Verbesserung im Bereich der Kognition unter Galantamin beobachtet wurde, sinnvoll ist. Aus dieser Studie ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Weiterbehandlung nach 12-monatiger Vorbehandlung mit Galantamin für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit.

Rivastigmin-Pflaster vs. Placebo

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen der Rivastigmin-Pflaster-Therapie bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz. Dies gilt sowohl für eine Größe von 5 cm^2 täglich als auch für eine Größe von 10 cm^2 täglich. Im Bereich Aktivitäten des täglichen Lebens zeigte sich zwar ein Effekt der Rivastigmin-Pflaster-Therapie (10 cm^2). Aufgrund der geringen Ausprägung dieses Effektes ist dessen Relevanz jedoch nicht nachgewiesen. Im Bereich Kognition zeigte sich zwar ein relevanter Effekt, das Ergebnis war jedoch von der Art der statistischen Auswertung abhängig und daher nicht ausreichend robust. Insgesamt ergab sich daher ein Hinweis auf einen Nutzen der Behandlung mit Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) im Bereich Kognition. Dieser Hinweis gilt für Patienten < 75 Jahre. Für Patienten ≥ 75 Jahre ist die Datenlage weniger sicher, sodass sich nur ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) ergibt. Für Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) ergab sich auch im Bereich Kognition kein Beleg für einen Nutzen.

Zudem gibt es einen Hinweis auf (5-cm^2-Pflaster) bzw. Beleg für (10-cm^2-Pflaster) einen höheren Schaden, und zwar aufgrund häufiger auftretender Hautirritationen moderater bis schwerer Ausprägung, häufiger auftretender gastrointestinaler Nebenwirkungen (nur 10 cm^2) sowie häufiger auftretender Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Es gibt keinen Beleg dafür, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Todesfälle unter Rivastigmin-Pflaster häufiger auftreten als unter Placebo.

Diese Aussagen beschränken sich auf einen Behandlungszeitraum von bis zu 24 Wochen. Langzeitstudien zu Rivastigmin-Pflaster im Vergleich zu Placebo liegen bisher nicht vor.

Rivastigmin-Pflaster vs. Rivastigmin p. o. (12 mg)

Es gibt keinen Beleg dafür, dass eine Therapie mit Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz einen Zusatznutzen gegenüber einer Therapie mit Rivastigmin p. o. hat. Auch gibt es keinen Beleg dafür, dass die Behandlung mit Rivastigmin-Pflaster einen geringeren Nutzen als die Behandlung mit Rivastigmin p. o. hat. Allerdings liegt nur eine Studie zum Direktvergleich vor, die nicht auf den Nachweis der Gleichwertigkeit der beiden Therapieoptionen angelegt war.

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen zeigten keinen Beleg dafür, dass unter Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) im Vergleich zu Rivastigmin p. o. insgesamt ein geringerer oder größerer Schaden auftritt. Für einzelne unerwünschte Ereignisse zeigte sich ein geringerer Schaden (gastrointestinale Nebenwirkungen), für andere ein größerer Schaden (Hautirritationen) des Pflasters.

Diese Aussagen beschränken sich auf einen Behandlungszeitraum von bis zu 24 Wochen. Langzeitstudien zu Rivastigmin-Pflaster im Vergleich zu Rivastigmin p. o. liegen bisher nicht vor.

Schlagwörter: Cholinesteraseinhibitoren, Galantamin, Rivastigmin, Alzheimer-Krankheit, Demenz, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

Keywords: Cholinesterase Inhibitors, Galantamine, Rivastigmine, Alzheimer Disease, Dementia, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

Seite

Kurzfassung ..... **iii**
Tabellenverzeichnis ..... **xviii**
Abbildungsverzeichnis ..... **xx**
Abkürzungsverzeichnis ..... **xxii**
1 Hintergrund **1**
1.1 Ergänzungsauftrag zum Thema Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz **1**
1.2 Ergebnisse des Abschlussberichts A05-19A **1**
1.3 Neue Applikationsform Rivastigmin transdermales Pflaster **2**
1.4 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz **2**
2 Ziele der Untersuchung **4**
3 Projektbearbeitung **5**
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts **5**
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf **6**
4 Methoden **7**
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung **7**
4.1.1 Population 7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention 7
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte 7
4.1.4 Studientypen 8
4.1.5 Studiendauer 8
4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss 9
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf 9
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllten 9
4.2 Informationsbeschaffung **10**
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche 10
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien 10
4.2.2.1 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern 10
4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen 11
4.2.2.3 Anfrage an die Hersteller 11
4.2.3 Selektion relevanter Studien 11
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien 12

4.2.5 Nutzung von Informationen aus den Anhörungsverfahren ... 13
4.3 Informationsbewertung ... 13
4.4 Informationssynthese und -analyse ... 14
4.4.1 Charakterisierung der Studien ... 15
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 16
4.4.3 Meta-Analyse ... 18
4.4.4 Sensitivitätsanalyse ... 19
4.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 19
4.5 Änderungen der Methodik ... 20
5 Ergebnisse ... 21
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 21
5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche ... 21
5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien ... 22
5.1.2.1 Studienregister ... 22
5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen ... 23
5.1.2.3 Herstellerunterlagen ... 23
5.1.3 Informationen aus den Anhörungsverfahren ... 24
5.1.4 Resultierender Studienpool ... 25
5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien ... 27
5.2.1 Galantamin ... 27
5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 27
5.2.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 37
5.2.2 Rivastigmin-Pflaster ... 37
5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 37
5.2.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 42
5.3 Ergebnisse zu relevanten Endpunkten ... 42
5.3.1 Ergebnisse zu Galantamin ... 42
5.3.1.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ... 45
5.3.1.2 Aktivitäten des täglichen Lebens ... 47
5.3.1.3 Kognitive Leistungsfähigkeit ... 49
5.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 51
5.3.1.5 Begleitende psychopathologische Symptome ... 51
5.3.1.6 Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung) ... 53
5.3.1.7 Mortalität ... 53
5.3.1.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 54
5.3.1.9 Lebensqualität der betreuenden Angehörigen ... 60
5.3.1.10 Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en) ... 62

5.3.1.11 Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand ... 62
5.3.1.12 Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung ... 63
5.3.1.13 Klinisches Globalurteil ... 63
5.3.1.14 Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung ... 65
5.3.2 Ergebnisse zu Rivastigmin-Pflaster ... 71
5.3.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ... 72
5.3.2.2 Aktivitäten des täglichen Lebens ... 74
5.3.2.3 Kognitive Leistungsfähigkeit ... 75
5.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 79
5.3.2.5 Begleitende psychopathologische Symptome ... 80
5.3.2.6 Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung) ... 81
5.3.2.7 Mortalität ... 81
5.3.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 82
5.3.2.9 Lebensqualität der betreuenden Angehörigen ... 89
5.3.2.10 Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en) ... 90
5.3.2.11 Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand ... 90
5.3.2.12 Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung ... 91
5.3.2.13 Klinisches Globalurteil ... 91
5.3.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 92
5.3.4 Zusammenfassung der Beleglage ... 94
6 Diskussion ... 96
6.1 Gemeinsamkeiten mit dem und Unterschiede zum Abschlussbericht A05-19A ... 96
6.2 Ergebnisse zu Rivastigmin-Pflaster ... 98
6.3 Ersetzungsstrategie LOCF ... 99
6.4 Umgang mit der Studie GAL-ITA-2 ... 100
6.5 Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht ... 101
6.5.1 Kritik an verwendeter Irrelevanzschwelle: Hedges' g < 0,2 ... 102
6.5.2 Kritik an den eingeschlossenen Studien für die Bewertung von Rivastigmin-Pflaster ... 103
6.5.2.1 Einschluss der japanischen Studie D1301nicht adäquat ... 103
6.5.2.2 Einschluss der Pflastergröße 5 cm^2 nicht adäquat ... 103
6.5.3 Nicht eingeschlossene Zielgrößen ... 104
6.5.4 Einbezug des klinischen Globalurteils ... 104
6.5.5 Kritik an den eingeschlossenen Skalen für die Bewertung ... 104
6.5.5.1 Fehlende Berücksichtigung der MENFIS-Skala ... 104
6.5.5.2 Fehlende Berücksichtigung des ADCPQ ... 105

6.5.6 Nichtberücksichtigungsanteile in den Studien GAL-JPN-3 und GAL-ITA-2 ... 105
6.5.7 Postulierte Vorteile des Rivastigmin-Pflasters ... 106
6.5.7.1 Vermeintlicher Vorteil der Applikationsform Pflaster gegenüber Kapsel in Bezug auf die Lebensqualität der pflegenden Angehörigen ... 106
6.5.7.2 Verträglichkeit der Applikationsform Pflaster gegenüber der Kapsel ... 106
6.5.7.3 Double-Dummy Design der Studie D1301 - Bewertung der Hautverträglichkeit von Rivastigmin-Pflaster ... 108
6.5.7.4 Arzneimittelsicherheit des Rivastigmin-Pflasters ... 108
6.5.7.5 Kritik an den durchgeführten Responderanalysen zur IDEAL-Studie ... 109
6.5.7.6 Kritik an der Subgruppenanalyse zum Alter bei Rivastigmin-Pflaster ... 109
7 Fazit ... 111
8 Liste der eingeschlossenen Studien ... 113
9 Literatur ... 118
Anhang A – Suchstrategien ... 127
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen ... 135
Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten ... 143
Anhang D – Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen ... 145
Anhang E – Ergebnisparameter und Messinstrumente ... 150
Anhang F – Weitere Ergebnistabellen ... 153
Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer ... 157

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss 9
Tabelle 2: Operationalisierung von Zielgrößen 17
Tabelle 3: Studienpool 26
Tabelle 4: Galantamin: Bewertete Studien – Übersicht 29
Tabelle 5: Galantamin: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien 32
Tabelle 6: Galantamin: Charakteristika der Studienpopulation 35
Tabelle 7: Galantamin: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene 37
Tabelle 8: Rivastigmin-Pflaster: Bewertete Studien – Übersicht 39
Tabelle 9: Rivastigmin-Pflaster: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien 40
Tabelle 10: Rivastigmin-Pflaster: Charakteristika der Studienpopulation 41
Tabelle 11: Rivastigmin-Pflaster: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene 42
Tabelle 12: Galantamin: Verwendete Messinstrumente in den Studien 43
Tabelle 13: Galantamin: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene 46
Tabelle 14: Galantamin: Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens 47
Tabelle 15: Galantamin: Responderanalysen zur kognitiven Leistungsfähigkeit 50
Tabelle 16: Galantamin: Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen 52
Tabelle 17: Galantamin: Ergebnisse zu Todesfällen, SUE, Abbrüchen wegen UE und UE gesamt 55
Tabelle 18: Galantamin: Ergebnisse zu häufigen UE 56
Tabelle 19: Galantamin: Ergebnisse Lebensqualität der betreuenden Angehörigen 61
Tabelle 20: Galantamin: Ergebnisse CIBIC-plus ≤ 4 (Stabilität oder Verbesserung) (klinisches Globalurteil) 63
Tabelle 21: Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung: Verwendete Messinstrumente in der Studie GAL-ITA-2 66
Tabelle 22: Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene 67
Tabelle 23: Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung: Ergebnisse zu relevanten Endpunkten der Studie GAL-ITA-2 68
Tabelle 24: Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung: Ergebnisse zu Todesfällen, SUE, Abbrüchen wegen UE und UE gesamt 69

Tabelle 25: Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung: Ergebnisse zu häufigen UE 70
Tabelle 26: Rivastigmin-Pflaster: verwendete Messinstrumente in den Studien 71
Tabelle 27: Rivastigmin: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene 73
Tabelle 28: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zu den Aktivitäten des täglichen Lebens 74
Tabelle 29: Rivastigmin-Pflaster: Responderanalysen zur kognitiven Leistungsfähigkeit 76
Tabelle 30: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen 80
Tabelle 31: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zu den Todesfällen, SUE, Abbrüchen wegen UE und UE gesamt 82
Tabelle 32: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zu häufigen UE 83
Tabelle 33: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zu Hautirritationen, erfasst anhand der Investigator Skin Irritation Rating Scale 84
Tabelle 34: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zur Lebensqualität der betreuenden Angehörigen 90
Tabelle 35: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse CIBIC-plus bzw. ADCS-CGIC ≤ 4 (Stabilität oder Verbesserung) (klinisches Globalurteil) 91
Tabelle 36: Zusammenfassung der Beleglage zu den Therapiezielen für die Therapie mit Galantamin 94
Tabelle 37: Zusammenfassung der Beleglage zu den Therapiezielen für die Therapie mit Rivastigmin-Pflaster 95
Tabelle 38: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zu Studienabbrüchen aufgrund von Hautirritationen oder gastrointestinalen Nebenwirkungen 107
Tabelle 39: Kurzdarstellung der im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewerteten Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz 150
Tabelle 40: Galantamin: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Mittelwertdifferenzen) 153
Tabelle 41: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Mittelwertdifferenzen) 156

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings ... 22
Abbildung 2: Studienpool mit Identifikationsquellen ... 25
Abbildung 3: Galantamin: Meta-Analyse Aktivitäten des täglichen Lebens ... 48
Abbildung 4: Galantamin: Meta-Analyse ADAS-cog-Non-Responder ... 51
Abbildung 5: Galantamin: Meta-Analyse begleitende psychopathologische Symptome ... 53
Abbildung 6: Galantamin: Meta-Analyse zu Studienabbrüchen wegen UE ... 57
Abbildung 7: Galantamin: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem SUE ... 57
Abbildung 8: Galantamin: Meta-Analyse zum UE Übelkeit ... 58
Abbildung 9: Galantamin: Meta-Analyse zum UE „Erbrechen“ ... 58
Abbildung 10: Galantamin: Meta-Analyse zum UE Erbrechen ohne GAL-JPN-5 ... 59
Abbildung 11: Galantamin: Meta-Analyse zum UE Diarrhoe ... 59
Abbildung 12: Galantamin: Meta-Analyse zum UE Appetitlosigkeit ... 59
Abbildung 13: Galantamin: Meta-Analyse zum UE Schwindel ... 60
Abbildung 14: Galantamin: Meta-Analyse Lebensqualität der betreuenden Angehörigen ... 62
Abbildung 15: Galantamin: Meta-Analyse CIBIC-plus-Non-Responder ... 64
Abbildung 16: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse Aktivitäten des täglichen Lebens ... 75
Abbildung 17: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse ADAS-cog-Non-Responder ... 77
Abbildung 18: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse ADAS-cog-Non-Responder - Sensitivitätsanalyse: alle nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten wurden als ADAS-cog-Non-Responder (ADAS-cog Verbesserung < 4) eingestuft ... 78
Abbildung 19: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse ADAS-cog-Non-Responder - Sensitivitätsanalyse: alle nicht vollständig beobachteten Patienten wurden als Non-Responder (ADAS-cog Verbesserung < 4) eingestuft ... 78
Abbildung 20: Rivastigmin-Pflaster: Subgruppenanalyse kognitive Leistungsfähigkeit, Merkmal Alter ... 79
Abbildung 21: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse begleitende Psychopathologie ... 81
Abbildung 22: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zu Studienabbrüchen wegen UE ... 86
Abbildung 23: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem SUE ... 86
Abbildung 24: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Übelkeit ... 86
Abbildung 25: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Erbrechen ... 87

Abbildung 26: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Diarrhoe 87
Abbildung 27: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Appetitlosigkeit..... 87
Abbildung 28: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Schwindel..... 87
Abbildung 29: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Erythem..... 88
Abbildung 30: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Ödem..... 88
Abbildung 31: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Schuppung..... 88
Abbildung 32: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Juckreiz 88
Abbildung 33: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Schmerz, Stechen, Brennen 89
Abbildung 34: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse CIBIC-plus- bzw. ADCS-CGIC-Non-Responder..... 92
Abbildung 35: Galantamin: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit (Mittelwertdifferenzen) 155

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTS	Allocation of Caregiver Time Survey
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living
ADCS-CGIC	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change
ADL	Activities of Daily Living
ALOIS	Alzheimer's and cognitive Improvement Studies register
ANCOVA	Analysis of Covariance
Behave-AD	Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale
CBS	Caregiving Burden Scale
CIBIC-plus	Clinician Interview-Based Impression of Change plus caregiver input
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomografie
DAD	Disability Assessment for Dementia
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
GAL	Galantamin
GAS	Goal Attainment Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
ITT-LOCF	Intention-to-Treat-Analyse mit Last observation carried forward als Ersetzungsstrategie
ITT-RDO-LOCF	Intention-to-Treat-Analyse mit Last observation carried forward als Ersetzungsstrategie plus retrieved drop-outs
ITT-RND	Intention-to-Treat-Analyse aller randomisierten Patienten
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward

Abkürzung	Bedeutung
MENFIS	Mental Function Impairment Scale
MHIS	Modified Hachinski Ischemic Scale
MID	Minimal Important Difference
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomografie
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPI-D	Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale
n. s.	nicht signifikant
n. z.	nicht zutreffend
OR	Odds Ratio
PET	Positronenemissionstomografie
p. o.	peroral
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RDO	retrieved drop-outs (Behandlungsabbrecher, die weiterbeobachtet wurden)
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
RND	randomised (randomisiert)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TMT	Trail Making Test
TTS	transdermales therapeutisches System
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

1.1 Ergänzungsauftrag zum Thema Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz

Im Februar 2007 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einen Abschlussbericht zum Thema Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz erstellt (Auftrag A05-19A) [1]. Dieser Abschlussbericht stellte den ersten Bericht aus der Themenreihe Alzheimer Demenz dar. Bei Fertigstellung der vierten und letzten Bewertung (Auftrag A05-19C: „Memantin bei Alzheimer Demenz“ [2]) lag die Literaturrecherche des Abschlussberichts A05-19A bereits etwa 3 Jahre zurück. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte das IQWiG daher mit einer Aktualisierungsrecherche in Form eines Rapid Reports (Auftrag A09-03) beauftragt, festzustellen, ob inzwischen substanziell neue Evidenz zu den Cholinesterasehemmern vorliegt. Diese „Aktualisierungsrecherche zum Bericht A05-19A (Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz)“ [3] stellte Aktualisierungsbedarf für 2 Fragestellungen fest.

Für den Vergleich Galantamin vs. Placebo bzw. keine Behandlung erschien es aufgrund einer relevanten Menge zusätzlicher, z. T. unpublizierter Daten möglich, dass eine erneute Bewertung dieser Fragestellung die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert. Zudem stellte die Aktualisierungsrecherche fest, dass nach Fertigstellung des Abschlussberichts A05-19A eine neue Applikationsform von Rivastigmin (Pflaster zur transdermalen Applikation) zugelassen wurde. Eine Bearbeitung dieser neuen Fragestellung würde daher zu zusätzlichen Aussagen im Vergleich zu den im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen führen.

Über die 3 bereits in A05-19A untersuchten Cholinesterasehemmer hinaus wurde kein weiterer Cholinesterasehemmer zur Anwendung bei der Alzheimer Demenz in Deutschland zugelassen.

Als Konsequenz aus den Ergebnissen des Rapid Reports A09-03 erteilte der G-BA dem IQWiG diesen Ergänzungsauftrag.

Zur Epidemiologie, Pathogenese, Diagnose und zu den Behandlungsmöglichkeiten der Alzheimer Demenz wird auf den Abschlussbericht A05-19A verwiesen.

1.2 Ergebnisse des Abschlussberichts A05-19A

Für die Cholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin wurde ein Beleg für einen Nutzen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Alzheimer Demenz gefunden. Dies galt für Donepezil über alle eingesetzten Dosierungen hinweg, für Galantamin und Rivastigmin nur bei mittleren und hohen Dosierungen. Für andere Dimensionen, wie z. B. Aktivitäten des täglichen Lebens (activities of daily living, ADL), begleitende Psychopathologie, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung) lag kein Beleg für einen Nutzen vor.

Für alle Wirkstoffe lag ein Beleg für einen dosisabhängigen Schaden vor, insbesondere im Bereich gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse (wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall).

Weiterhin gab es keinen Beleg für einen Zusatznutzen für 1 der 3 untersuchten Substanzen der jeweils anderen gegenüber [1].

1.3 Neue Applikationsform Rivastigmin transdermales Pflaster

Ein Rivastigmin-Pflaster zur transdermalen Applikation (transdermales therapeutisches System, TTS) ist seit 2007 in Deutschland in 2 verschiedenen Dosierungen zugelassen [4]: ein Matrix-Pflaster mit 9 mg Rivastigmin (5 cm^2), das pro 24 Stunden 4,6 mg Rivastigmin freisetzt, und ein Matrix-Pflaster mit 18 mg Rivastigmin (10 cm^2), das pro 24 Stunden 9,5 mg Rivastigmin freisetzt. Es ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz. Die Behandlung sollte mit 4,6 mg/24 Stunden begonnen werden und bei guter Verträglichkeit nach mindestens 4-wöchiger Behandlung auf 9,5 mg/24 Stunden erhöht werden. Die Vorgehensweise der Umstellung von der oralen Applikation (Hartkapseln oder Lösung) auf das transdermale Pflaster ist in der Fachinformation beschrieben. Das Pflaster ist im Gegensatz zu den oralen Rivastigmin-Darreichungsformen, die 2-mal täglich zu applizieren sind, nur 1-mal täglich anzuwenden. Es sollte auf saubere, trockene, unbehaarte, intakte, gesunde Haut im oberen oder unteren Rückenbereich, auf dem Oberarm oder dem Brustkorb aufgeklebt werden. Die in der Fachinformation am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse sind, wie auch bei den oralen Darreichungsformen, gastrointestinaler Art [5].

1.4 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz

Für die Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz stehen unterschiedliche Instrumente zur Verfügung. Auf diese Instrumente wie auch auf die Besonderheiten der Erfassung von krankheitsbedingten Beeinträchtigungen bei Alzheimer-Patienten wurde bereits im Abschlussbericht A05-19A eingegangen [1].

Die neuere systematische Übersicht Molnar 2009 beschäftigt sich mit der Bewertung von Effekten von Antidementiva in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) [6]. Die klinische Relevanz der Effekte wurde in 46 % der untersuchten RCT diskutiert. Allerdings erfolgten die meisten Bewertungen auf Grundlage von Expertenmeinungen, wie z. B. als klinisch relevant eingestufte Veränderung um 4 Punkte auf der Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale (ADAS-cog) [7]. Häufig wurden auch globale Erhebungsskalen (z. B. Clinician's Interview-Based Impression of Change plus caregiver input, CIBIC-plus) zur Bewertung der klinischen Relevanz genutzt. Jedoch fehlt auch hier ein standardisiertes Vorgehen bei deren Verwendung für diesen Zweck. Empirisch fundierte Maße wie z. B. die Minimal Important Difference (MID) oder statistische Ansätze (z. B. Cohen's d) kamen in den untersuchten Studien gar nicht zum Einsatz. Diese Ergebnisse zeigen, dass auf dem Gebiet der Relevanzbewertung klinischer Effekte im Bereich Alzheimer Demenz großer Forschungsbedarf besteht. Insbesondere sind Daten zu MIDs von zentraler Bedeutung, deren Fundierung die Einschätzung von Patienten und Betreuenden zu relevanten Endpunktveränderungen

berücksichtigt. Für die meisten Instrumente, die zur Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz eingesetzt werden, existieren bisher keine Angaben zu MID, weder auf individueller Ebene noch auf Gruppenebene [6]. Bei der Nutzenbewertung im Bereich Alzheimer Demenz ist daher zu erwarten, dass die Beurteilung der Relevanz der beobachteten Effekte mithilfe statistischer Verfahren vorgenommen werden muss, bei denen neben den Mittelwertunterschieden auch die Varianzen berücksichtigt werden. Das entsprechende Vorgehen ist in Abschnitt 4.4 des vorliegenden Vorberichts beschrieben.

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren:

- die Aktualisierung der Bewertung des Nutzens von Galantamin

sowie

- die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Rivastigmin als transdermales Pflaster

jeweils bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.12.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung „Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz – Ergänzungsauftrag: Rivastigmin-Pflaster und Galantamin“ beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Im Rahmen des Auftrags A05-19A „Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz“ fand während der Erstellung des Berichtsplans ein Treffen mit Vertretern der Deutschen Alzheimer Gesellschaft zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen statt [1].

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 08.04.2010 wurde am 19.04.2010 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 18.05.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 24.06.2010 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 09.08.2010) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 18.07.2011, wurde am 25.07.2011 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 22.08.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 11.10.2011 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel Diskussion des Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom Hersteller weitere Übersetzungen des Studienberichts mit Details zur Randomisierung der Patienten in den Studien GAL-JPN-3 und GAL-JPN-5 übermittelt. Aufgrund dieser Unterlagen ergaben sich Änderungen für das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (Tabelle 7). Konsequenzen für das Fazit ergaben sich aus diesen Änderungen nicht.
- Die Angaben zu den Nichtberücksichtigungsanteilen wurden für den Endpunkt Kognition der Studie GAL-ITA-2 überprüft. Dies führte zu einer Änderungen der Bewertung des Verzerrungspotenzials, sodass nun ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Weiterbehandlung nach 12-monatiger Vorbehandlung mit Galantamin für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit vergeben wird (Absatz 5.3.1.14, Tabelle 22 und das Fazit).
- In Abschnitt 5.3.2.3 und im Fazit wurde für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) vs. Placebo die Formulierung zur Subgruppenanalyse zum Alter für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit präzisiert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für die Nutzenbewertung wurden Studien mit Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit zum Beispiel vaskulärer Demenz, berücksichtigt. Die Diagnosesicherung sollte dabei anhand allgemein akzeptierter Kriterien wie zum Beispiel derjenigen der ICD-10[a], des DSM-IV-TR[b] oder der NINCDS-ADRDA[c], wie in der einschlägigen Publikation der European Medicines Agency (EMA) beschrieben [8], erfolgt sein.

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

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfenden Interventionen waren die beiden Cholinesterasehemmer Galantamin als orale Applikationsform und Rivastigmin als Pflaster zur transdermalen Applikation.

Als Vergleichsinterventionen wurden im Fall von Galantamin eine Placebobehandlung und keine Behandlung betrachtet (Bewertung des Nutzens). Im Fall von Rivastigmin wurden eine Placebobehandlung bzw. keine Behandlung und jegliche andere in Deutschland zugelassene und verfügbare medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapieoption bei der Alzheimer Demenz als Vergleichsinterventionen betrachtet (Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens).

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Aktivitäten des täglichen Lebens (alltagspraktische Fähigkeiten),
- kognitive Leistungsfähigkeit,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,

a: International Classification of Diseases

b: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

c: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

- andere mit der Erkrankung verbundene Symptome, zum Beispiel Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit (begleitende psychopathologische Symptome),
- Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung),
- Mortalität,
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

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

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

Ergänzend wurden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand, die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung sowie Ergebnisse, die sich auf „das klinische Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck“ (klinisches Globalurteil) beziehen, berücksichtigt und die entsprechenden zugehörigen Effekte dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen konnte sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben. Dies galt auch für die angehörigenrelevanten Therapieziele.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten bzw. etablierten Skalen) erfasst wurden.

4.1.4 Studientypen

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

Für alle unter Abschnitt 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter Abschnitt 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht sind daher ausschließlich RCT als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung eingeflossen.

4.1.5 Studiendauer

Analog zu den Berichten A05-19A und A09-03 wurden Studien mit einer Mindestdauer von 16 Wochen eingeschlossen.

4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit z. B. vaskulärer Demenz (siehe Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Galantamin oder Rivastigmin-Pflaster zur transdermalen Applikation (siehe Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit Placebo oder keiner Behandlung im Falle des Galantamins und Behandlung mit Placebo oder keiner Behandlung oder einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Therapieoption im Falle des Rivastigmin-Pflasters (siehe Abschnitt 4.1.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
E6	Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 16 Wochen
E7	Vollpublikation verfügbar[a]
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [9] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der Prüf- oder Vergleichsinterventionen ergaben, sollten die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst werden. Es traten keine Zulassungsänderungen auf, durch die die Kriterien des Studieneinschlusses beeinflusst wurden.

4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllten

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Die Mindesterfüllungsquote von 80 % galt auch für die Einschlusskriterien E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

Sämtliche für den Abschlussbericht A05-19A sowie den Rapid Report A09-03 relevanten identifizierten Studien, Publikationen, Studienberichte und Studienregisterinformationen zu Galantamin sowie Rivastigmin-Pflaster, die die unter 4.1.6 genannten Einschlusskriterien erfüllten, wurden für den vorliegenden Auftrag herangezogen und in die Bewertung einbezogen.

Da Rivastigmin-Pflaster zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichts A05-19A noch nicht in Deutschland zugelassen war, wurde für den im Bericht A05-19A abgedeckten Recherchezeitraum eine Vorabrecherche nach relevanten Studien zu Rivastigmin-Pflaster in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Diese Vorabrecherche ergab keine Publikationen zu relevanten Studien für diesen Zeitraum (letztes Recherchedatum A05-19A: 12.06.2006).

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Im Rahmen der Aktualisierungsrecherche wurde die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografische Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung relevanter systematischer Übersichten: 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)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Recherche wurde während der Projektbearbeitung aktualisiert. Die letzte Suche fand am 14.07.2011 statt.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

4.2.2.1 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: http://www.clinicaltrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform [online]. URL: http://apps.who.int/trialsearch
- International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations. IFPMA Clinical Trials Portal [online]. URL: http://clinicaltrials.ifpma.org

- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. PhRMA Clinical Study Results Database [online]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org
- Novartis. Clinical Trial Results Database [online]. URL: http://www.novctrd.com
- Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. ALOIS: Alzheimer's and Cognitive Improvement Studies Register [online]. URL: http://www.medicine.ox.ac.uk/alois

Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 03.08.2010 statt.

4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen

Weiterhin erfolgte eine Suche auf den Internetseiten http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/exelon/exelon.htm (letzter Zugriff am 16.03.2010) und http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm (letzter Zugriff am 16.03.2010) nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (European Medicines Agency – EMA) und US-amerikanischen (Food and Drug Administration – FDA) Zulassungsbehörde.

4.2.2.3 Anfrage an die Hersteller

Es erfolgten schriftliche Anfragen an die folgenden Firmen:

- Janssen-Cilag GmbH (Galantamin)
- Novartis Pharma GmbH (Rivastigmin-Pflaster)

Für das Projekt A05-19A wurde bereits eine schriftliche Anfrage an die Firma Janssen-Cilag GmbH zu Galantamin gestellt. Diese Anfrage wurde für die vorliegende Nutzenbewertung aktualisiert.

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Eine Vereinbarung für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung lag für beide Unternehmen bereits vor [10]. Diese Vereinbarung regelte die Übermittlung und Vertraulichkeit der notwendigen Dokumente und gewährleistete die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die Selektion relevanter Publikationen wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

Im ersten Selektionsschritt wurden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle sicher nicht themenrelevanten Zitate aussortiert. Alle verbleibenden Dokumente wurden im zweiten Selektionsschritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die abschließend als potenziell relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes im dritten Schritt auf Relevanz geprüft.

Zusammengefasst wurden somit alle Dokumente abschließend einer der folgenden Kategorien bzw. dem für die Bewertung relevanten Studienpool zugeordnet:

1) Dokumente zum Thema

Dies sind Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen:

a) Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz

b) Studie mit Galantamin oder Rivastigmin-Pflaster

c) Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit)

Innerhalb der Dokumente zum Thema wurden die Studien selektiert, die die Einschlusskriterien für die Bewertung erfüllten (siehe 4.1.6).

2) Systematische Übersichten zur Fragestellung der Bewertung

3) Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine systematischen Übersichten zur vorliegenden Fragestellung sind

Selektion relevanter Studien aus systematischen Übersichten

Die Literaturverzeichnisse der im oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten systematischen Übersichten wurden von einem Reviewer nach weiteren potenziell relevanten Primärstudien durchsucht. Die verbleibenden potenziell relevanten Primärstudien wurden im zweiten Selektionsschritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die abschließend als potenziell relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Selektion relevanter Studien aus sonstigen Quellen

Die Suche nach zusätzlichen relevanten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.1 beschriebenen Studienregistern, den in Abschnitt 4.2.2.2 beschriebenen Quellen der Zulassungsbehörden und in den in Abschnitt 4.2.2.3 beschriebenen Herstellerunterlagen erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Sofern in den vorhandenen Informationen (Publikationen) zu einer Studie wesentliche, für die Nutzenbewertung relevante Aspekte offenblieben, wurden die zusätzlichen Informationen

angefragt. Dabei wurde wie folgt vorgegangen: Informationen zu Studien, die von einem der 2 Hersteller (Janssen-Cilag, Novartis Pharma) gesponsert bzw. durchgeführt wurden, wurden bei dem jeweiligen Hersteller angefragt. Voraussetzung hierfür waren der Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung und die Erfüllung der Stufe 1 dieser Vereinbarung (siehe auch Abschnitt 4.2.2.3). Informationen zu Studien, die nicht von einem der 2 Hersteller gesponsert bzw. durchgeführt wurden, sollten bei den Autoren der Publikationen angefragt werden.

4.2.5 Nutzung von Informationen aus den Anhörungsverfahren

Im Rahmen der Anhörungsverfahren zum Berichtsplan und zum Vorbericht war bzw. ist die Benennung (zusätzlicher) relevanter Studien möglich. Relevante Informationen aus dieser Anhörung wurden bzw. werden in die Nutzenbewertung einbezogen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten, mit validierten Messinstrumenten erhobenen Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

In einem ersten Schritt extrahierte ein Reviewer systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen und bewertete das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion und Bewertung. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial ist eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Wurde ein kleiner Anteil von Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, so wurde dies im Rahmen dieses Berichts nicht als wesentliche Verletzung angesehen. In den Fällen, in denen eine relevante Verletzung des ITT-Prinzips konstatiert wurde, lag der Anteil der in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten bei über 10 % (insgesamt) oder der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsanteilen zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen betrug mehr als 5 Prozentpunkte.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials insgesamt oder des Ergebnisses für einen Endpunkt in „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

Bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte, die mithilfe von (komplexen) Skalen operationalisiert wurden, war es in besonderer Weise notwendig, neben der statistischen Signifikanz der Effekte die Relevanz der beobachteten Wirkungen der untersuchten Interventionen zu bewerten, da die Komplexität der Skalen eine sinnvolle Interpretation geringfügiger Unterschiede erschwerte.

Die Relevanzbewertung konnte auf Basis von Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen vorgenommen werden. Welches dieser Verfahren gewählt wurde, hing insbesondere von der Verfügbarkeit der Daten aus den Primärstudien ab.

Um skalen- und indikationsspezifischen Besonderheiten gerecht zu werden, sollte die Relevanzbewertung primär auf Basis validierter (bzw. etablierter) Relevanzkriterien für die jeweilige Skala durchgeführt werden. Für die Betrachtung von Mittelwertdifferenzen war dies z. B. eine validierte bzw. etablierte Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied: Lag das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wurde davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Bei der Betrachtung von Responderanalysen war es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (im Sinne einer individuellen MID). Lag bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied in den Anteilen der Responder zwischen den Gruppen vor, wurde dies als relevanter Effekt angesehen, da die Responsedefinition bereits eine Schwelle der Irrelevanz (nämlich die MID) beinhaltete.

Falls skalenspezifisch validierte bzw. etablierte Relevanzkriterien nicht vorlagen, musste auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden. In diesem Fall wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) betrachtet. Als Irrelevanzschwelle wurden dann 0,2 SMD verwendet: Lag das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wurde davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Dies sollte gewährleisten, dass der beobachtete Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein" angesehen werden konnte [11,12].

Für den Fall, dass zwar eine validierte MID bzw. ein etabliertes Responsekriterium vorlag, jedoch keine Responderanalysen (im obigen Sinne) berichtet wurden, konnte ggf. eine andere Irrelevanzschwelle als 0,2 SMD in Abhängigkeit von dieser MID bzw. diesem Responsekriterium gewählt werden.

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht werden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort, Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Endpunkte, wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien) beschrieben. Die Studienpopulationen werden durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der demenziellen Erkrankung (Alzheimer Demenz oder Mischformen, Schwere der Erkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben. Die Patientenpopulationen der einzelnen Studien sowie die Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien wurden deskriptiv verglichen. Relevante Unterschiede bezüglich der Patientenpopulationen oder Behandlungsgruppen werden im Bericht beschrieben.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben. Dazu wurden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Zielgrößen (s. 4.1.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.3 zugeordnet werden konnten, wurden als nicht patientenrelevant angesehen und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die berücksichtigten Zielgrößen und ihre Operationalisierung sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Operationalisierung von Zielgrößen

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen[a]
Patientenrelevante Zielgrößen	
Aktivitäten des täglichen Lebens	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADL) Disability Assessment for Dementia (DAD) Modified Crichton Scale
Kognitive Leistungsfähigkeit	Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale (ADAS-Cog) Mini Mental State Examination (MMSE) Examination of Memory and Temporality Red Pen Task Ten point clock test Trail making test part A (TMT part A)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten vorhanden
Begleitende psychopathologische Symptome[b]	Neuropsychiatric Inventory (NPI) Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (Behave-AD)
Notwendigkeit einer vollstationären Pflege	keine Daten vorhanden
Mortalität	Raten von Todesfällen (Dokumentation im Rahmen der Sicherheitsevaluation)
Unerwünschte Ereignisse	unerwünschte Ereignisse, insgesamt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse häufige unerwünschte Ereignisse
Angehörigenrelevante Zielgrößen	
Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	Caregiving Burden Scale (CBS) Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D)
Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)	Allocation of Caregiver Time Survey (ACTS)
Ergänzende Informationen	
Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	keine Daten vorhanden
Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung	keine Daten vorhanden
Klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck (klinisches Globalurteil)	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) Clinician's Interview-based Impression of Change mit Input des Betreuenden (CIBIC-plus) Mental function impairment scale (MENFIS)
a: In der Regel Berücksichtigung desjenigen Wertes zum Zeitpunkt, der in der jeweiligen Studie als Endpunkt definiert war. b: Verkürzter Begriff für die Zielgröße andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (zum Beispiel Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit).	

Wurden in den Studien zu einer Zielgröße (zum Beispiel kognitive Fähigkeiten) mehrere Skalen berichtet, wurden für den vorliegenden Bericht die Ergebnisse zu jeweils nur einer Skala (vorzugsweise derjenigen, die insgesamt am häufigsten verwendet wurde) dargestellt und ausgewertet (siehe Tabelle 12, Tabelle 21 und Tabelle 26).

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere dann zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse flossen i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, das heißt wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [13].

Ausnahmen von dieser Regel konnten zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [14]. Die Ergebnisse sollten auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

4.4.3 Meta-Analyse

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben wurden, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten i. d. R. auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [15]. In begründeten Ausnahmefällen konnten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit anhand der vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt. Zur Berechnung der standardisierten Differenzen wurden bei Verfügbarkeit die adjustierten Lageschätzer aus den ANCOVAs und ansonsten die unadjustierten Schätzer herangezogen. Für die Standardisierung wurden die unadjustierten gepoolten Standardabweichungen verwendet. Im Bericht A05-19A kam anstelle von Hedges' g das Maß Cohen's d zur Anwendung. Hedges' g hat den Vorteil der Biaskorrektur bei kleinen Fallzahlen. Ergebnisse aus dem Bericht A05-19A für Cohen's d wurden erneut für Hedges' g berechnet. Eine für die Ergebnisinterpretation relevante Änderung ergab sich daraus nicht. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. Bei den Meta-Analysen zu einzelnen UE kam es in Einzelfällen zu Ereignisanteilen von insgesamt oder gruppenintern weniger als 1 %. In diesen Fällen (sehr kleine Ereignisanteile) wurde anstatt

des Odds Ratios das Peto Odds Ratio (Modell mit festen Effekten) verwendet [16], sofern die Heterogenität nicht bedeutsam (siehe unten) war. In begründeten Ausnahmefällen konnten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen wurde ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [17].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [18]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären konnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.5).

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software der SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.2 durchgeführt.

4.4.4 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bildeten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, z. B. der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ wurde für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt konnte z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wurde.

4.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalteten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgten

eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Folgende Faktoren wurden bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einbezogen:

- Geschlecht
- Alter
- Schweregrad der Demenz
- Dosierung

Ergaben sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgte ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise konnte der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

4.5 Änderungen der Methodik

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Laufe der Bearbeitung des Vorberichts ergaben sich keine Änderungen oder Ergänzungen des vorab geplanten Vorgehens im Vergleich zu der im Berichtsplan Version 1.0 dargestellten Methodik. In Abschnitt 4.4 wurde lediglich die Textpassage zur Relevanzbewertung sprachlich überarbeitet. Der Begriff „Relevanzschwelle“ wurde durch „Irrelevanzschwelle“ ersetzt, da sich die schon im Berichtsplan angedachte Methodik auf Irrelevanzgrenzen stützt. Eine Änderung der Methodik ergibt sich daraus nicht.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es ergaben sich im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht keine Änderungen der Methodik.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die folgenden Abschnitte beschreiben das Ergebnis der systematischen Informationsbeschaffung gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

Aus der Suche in bibliografischen Datenbanken ergaben sich nach Ausschluss von 351 Duplikaten 849 Treffer. Von diesen wurden 740 als sicher nicht themenrelevant (minimale Einschlusskriterien verletzt) aussortiert. Unter den verbleibenden 109 Dokumenten zum Thema befanden sich 87 Publikationen, die aufgrund des Nichterfüllens von Einschlusskriterien für die Bewertung nicht relevant waren. Insgesamt wurden 10 relevante Publikationen identifiziert, die alle bereits in A09-03 und A05-19A identifizierten relevanten Studien (IDEAL, Rockwood 2006 und GAL-ITA-2) zuzuordnen waren.

Eine Auflistung der 87 Dokumente zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant waren, findet sich in Anhang B.

Es wurden zusätzlich 12 systematische Übersichten identifiziert. Die Sichtung der Literaturverzeichnisse dieser systematischen Übersichten ergab keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien.

Eine Liste der 12 identifizierten systematischen Übersichten findet sich in Anhang C.

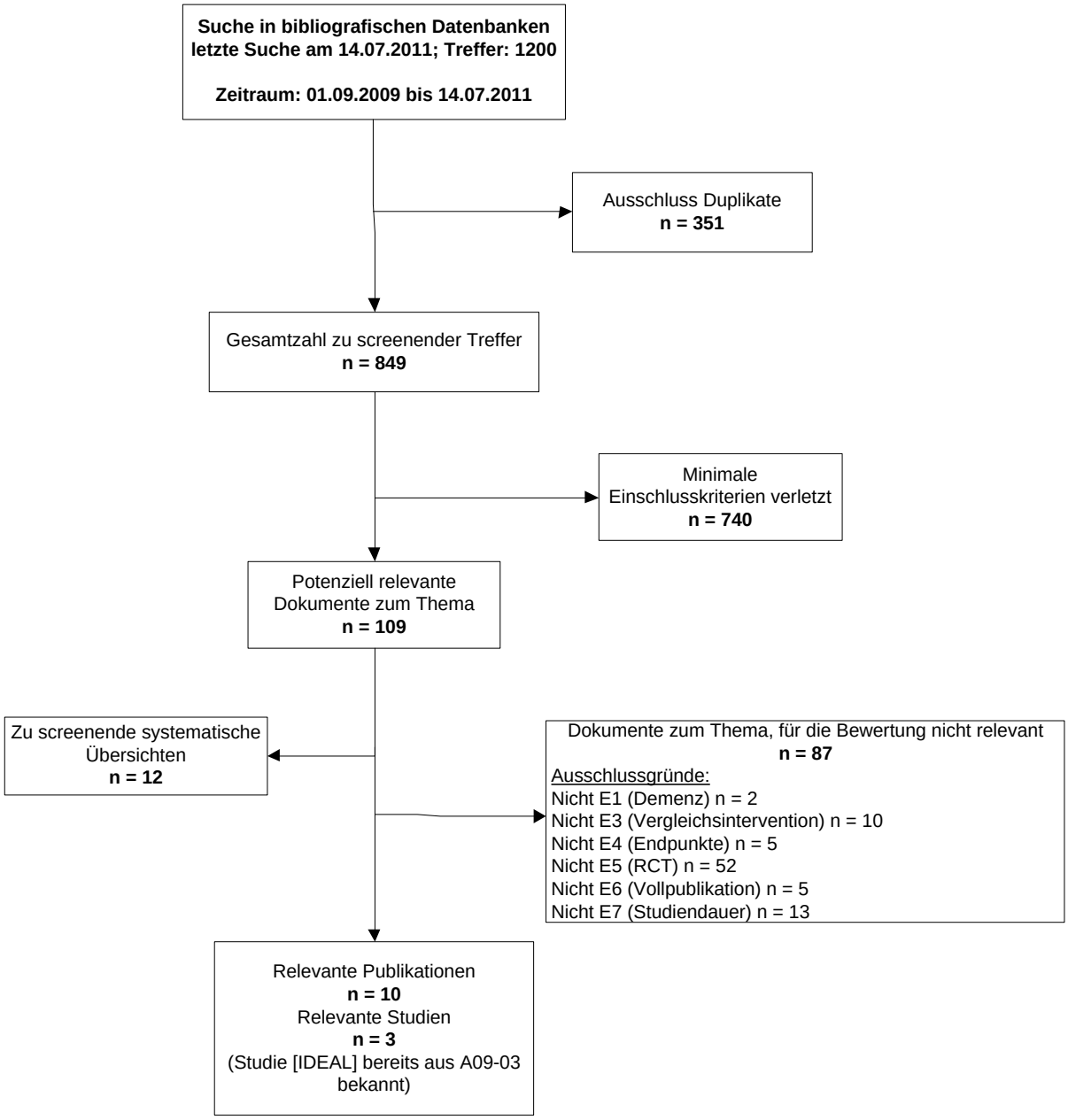


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.1.2.1 Studienregister

In den über das Internet frei verfügbaren Studienregistern des Herstellers Novartis und anderen allgemeinen Studienregistern wurde nach zusätzlichen relevanten veröffentlichten und unveröffentlichten Studien gesucht (vgl. Abschnitt 4.2.2.1). Insgesamt ergab die Suche in Studienregistern keine zusätzlichen für die vorliegende Bewertung relevanten Studien. Zu den relevanten und bereits bekannten Studien GAL-JPN-3 und GAL-JPN-5 wurden die englischsprachigen Studiensynopsen über ClinicalTrials.gov identifiziert.

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Zulassungsunterlagen der EMA

Auf der Website der EMA[a] fanden sich keine Treffer für Galantamin (Reminyl®) (Zugriff am 16.03.2010).

Für Rivastigmin-Plaster (Exelon® Transdermal Patch) fand sich auf der Website der EMA der European Public Assessment Report (EPAR) von Rivastigmin (Exelon®) [4].

In den o. g. Zulassungsdokumenten wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

Zulassungsunterlagen der FDA

Für Galantamin (Reminyl™, ab 2006 Razadyne™) fanden sich folgende Zulassungsdokumente):

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 021169: Medical Review Part 1-9 [19]
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 021169: Statistical Review [20]

Für Rivastigmin-Pflaster (Exelon™ Transdermal Patch) fanden sich unter http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm folgende Zulassungsdokumente (Zugriff am 16.03.2010):

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 022083: Medical Review Part 1-2 [21]
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No. 022083: Statistical Review [22]

5.1.2.3 Herstellerunterlagen

Im Verlauf des Projekts wurden der Hersteller des in Deutschland zugelassenen Präparates Reminyl® (Galantamin), die Janssen-Cilag GmbH, sowie der Hersteller des in Deutschland zugelassenen Präparates Exelon® transdermales Pflaster (Rivastigmin-Pflaster), die Novartis Pharma GmbH, angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihrem Präparat gebeten. Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer ersten Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an. Voraussetzung für die Verwendung von Informationen der Hersteller in der Nutzenbewertung ist der Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen.

[a] Zugriff unter: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125 f

Die Firma Janssen-Cilag GmbH stellte eine Liste publizierter und unpublizierter Studien sowie unpublizierte Zulassungsunterlagen zur Verfügung. Die Sichtung dieser Studien ergab 3 relevante Studien für die Nutzenbewertung: GAL-ITA-2, GAL-JPN-3 sowie GAL-JPN-5. Für alle 3 Studien wurden die Studienberichte angefordert.

Die Firma Novartis Pharma GmbH stellte ebenfalls eine Liste publizierter und unpublizierter Studien sowie unpublizierte Zulassungsunterlagen zur Verfügung. Die Sichtung dieser Studien ergab 2 relevante Studien für die Nutzenbewertung: IDEAL und D1301. Für diese Studien wurden die Studienberichte angefordert. Eine weitere, in A09-03 als potenziell relevant identifizierte Studie (KAPA) wurde aufgrund von zusätzlichen Informationen (Studiendauer: 3 Monate) der Firma Novartis Pharma GmbH von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

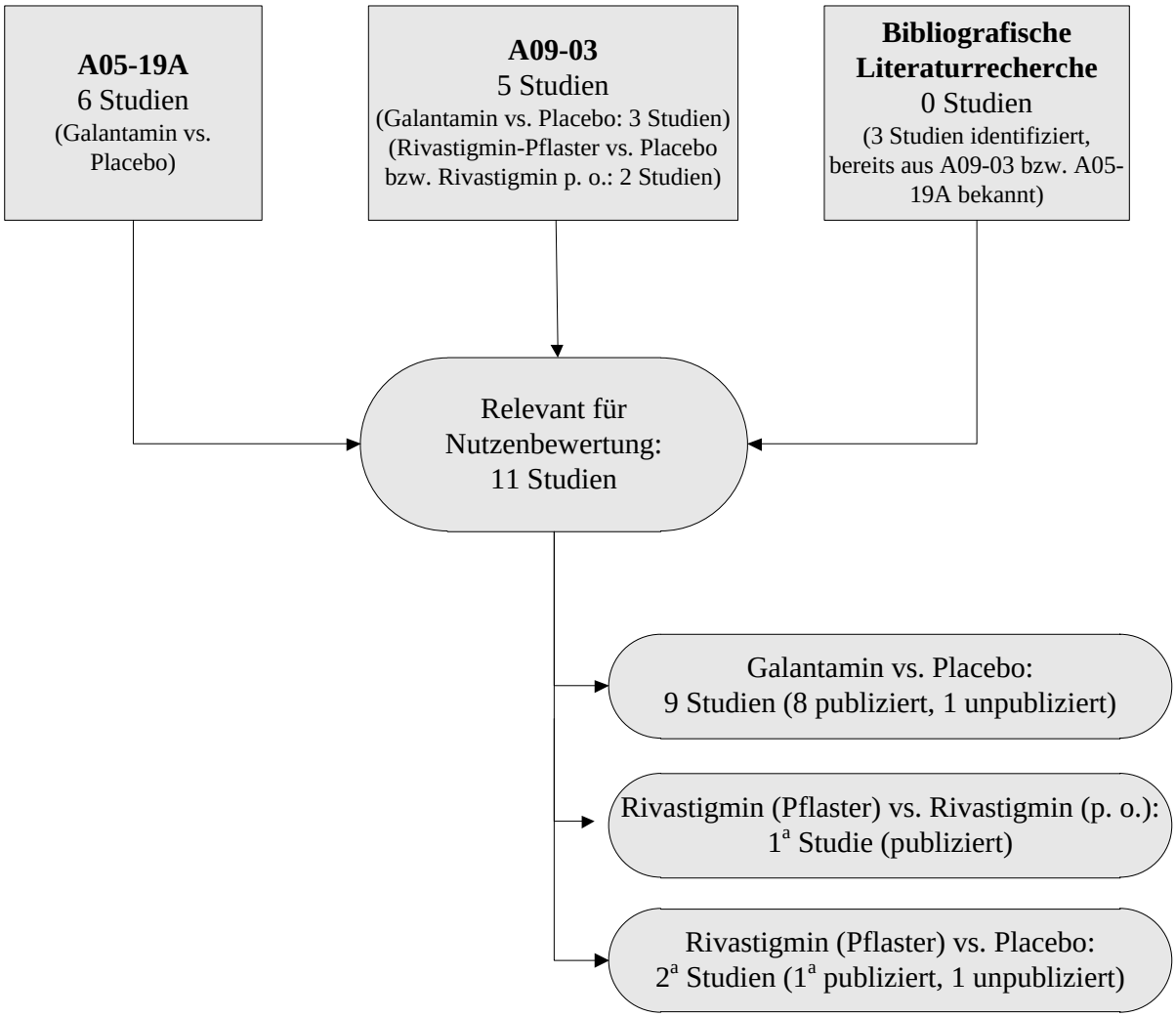
Die angeforderten Studienberichte wurden von beiden Firmen zur Verfügung gestellt. Bei GAL-JPN-3 und GAL-JPN-5 sowie bei D1301 handelte es sich um Berichte in japanischer Sprache. Auf Anfrage stellten die Firmen Übersetzungen der Inhaltsverzeichnisse, der Methodenteile sowie einzelner Tabellen zur Verfügung. Zu GAL-JPN-5 stellte die Firma am 14.04.2011 die japanische Originalpublikation und die englische Übersetzung dieser Publikation zur Verfügung [23].

5.1.3 Informationen aus den Anhörungsverfahren

Im Rahmen der Anhörungsverfahren zum Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.1.4 Resultierender Studienpool

Abbildung 2 zeigt die relevanten Studien unter Angabe ihrer Identifikationsquellen.



a: Vierarmige IDEAL-Studie mehrfach genannt.
p. o.: orale Applikation

Abbildung 2: Studienpool mit Identifikationsquellen

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Pool relevanter Studien.

Tabelle 3: Studienpool

Vergleich **Studie**	**Relevante Unterlagen**		**Einschluss in den Bericht**[a]
	Publikation	**Sonstige Unterlagen**	
Galantamin vs. Placebo			
Brodaty 2005 (GAL-INT-10)	Brodaty 2005 [24]	NICE-Dossier [25] SN-Verfahren A05-19A und sonstige Angaben von Janssen-Cilag [1]	ja [A05-19A]
Erkinjuntti 2002 (GAL-INT-6)	Erkinjuntti 2002 [26]	NICE-Dossier [25] SN-Verfahren A05-19A und sonstige Angaben von Janssen-Cilag [1]	ja [A05-19A]
Raskind 2000 (GAL-USA-1)	Raskind 2000 [27]	NICE-Dossier [25] SN-Verfahren A05-19A und sonstige Angaben von Janssen-Cilag [1]	ja [A05-19A]
Rockwood 2006	Rockwood 2006 [28] Rockwood 2010 [29]	nein	ja [A05-19A]
Tariot 2000 (GAL-USA-10)	Tariot 2000 [30] Cummings 2004 [31] Galasko 2004 [32]	NICE-Dossier [25] SN-Verfahren A05-19A und sonstige Angaben von Janssen-Cilag [1]	ja [A05-19A]
Wilcock 2000 (GAL-INT-1)	Wilcock 2000 [33]	NICE-Dossier [25] SN-Verfahren A05-19A und sonstige Angaben von Janssen-Cilag [1]	ja [A05-19A]
GAL-JPN-3	nein	Studiensynopse [34] (Janssen-Cilag) Studienbericht (japanisch) [35] (Janssen-Cilag)	ja [A09-03]
GAL-JPN-5	Homma 2011 [23]	Studiensynopse [36] (Janssen-Cilag) Studienbericht (japanisch) [37] (Janssen-Cilag)	ja [A09-03]
Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung			
GAL-ITA-2	Scarpini 2011 [38]	Studienbericht [39] (Janssen-Cilag)	ja [A09-03]
Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)			
IDEAL[b]	Alva 2011 [40] Blesa 2007 [41] Cummings 2010a [42] Cummings 2010b [43] Farlow 2010 [44] Grossberg 2010 [45] Grossberg 2011 [46] Grossberg 2011 [47] Lee 2011 [48] Winblad 2007a [49] Winblad 2007b [50] Winblad 2007c [51]	Studienbericht [52] (Novartis)	ja [A09-03]

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Studienpool (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Relevante Unterlagen Publikation	 Sonstige Unterlagen	Einschluss in den Bericht[a]
Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo			
IDEAL[b]	Alva 2011 [40] Blesa 2007 [41] Cummings 2010a [42] Cummings 2010b [43] Farlow 2010 [44] Grossberg 2010 [45] Grossberg 2011 [46] Grossberg 2011 [47] Lee 2011 [48] Winblad 2007a [49] Winblad 2007b [50] Winblad 2007c [51]	Studienbericht [52] (Novartis)	ja [A09-03]
D1301	nein	Studiensynopse [53] (Novartis) Studienbericht (japanisch) [54] (Novartis)	ja [A09-03]

a: In eckigen Klammern: Angabe ob Studie bereits in A05-19A zur Nutzenbewertung herangezogen [A05-19A] oder ob Studie in A09-03 identifiziert wurde [A09-03].

b: Vierarmige Studie.

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence, SN-Verfahren: Stellungnahmeverfahren, p. o.: orale Applikation.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Galantamin

5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 4 und Tabelle 6 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv der 8 relevanten Galantamin-Studien aufgeführt. Tabelle 5 stellt relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien dar.

In A05-19A basierte die Nutzenbewertung von Galantamin im Vergleich zu Placebo auf einer Zahl von insgesamt 3224 Patienten. Im vorliegenden Bericht wurde diese Zahl durch die beiden neuen Galantamin-Studien um 978 Patienten auf insgesamt 4202 Patienten erhöht. Abgesehen davon, dass die Studien GAL-JPN-3 und GAL-JPN-5 in Japan durchgeführt wurden, zeigten sich für das Studiendesign, die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Charakteristika der Studienpopulation keine wesentlichen Unterschiede zu den bereits in A05-19A bewerteten Galantamin-Studien.

Im Unterschied zu den anderen Galantamin-Studien wurde bei der GAL-ITA-2-Studie vor die doppelblinde Phase eine 12-monatige Open-Label Phase vorgeschaltet, in der alle Patienten offen mit Galantamin 16 mg therapiert wurden. Die Randomisierung erfolgte zu Beginn der

doppelblinden Phase. Nur die Responder der Open-Label Phase wurden bis zu 24 Monate entweder mit Galantamin 16 mg oder Placebo weiterbehandelt. Responder waren definiert als jene Patienten, deren ADAS-cog-Score sich am Ende der offenen Phase (Visite 6) im Vergleich zum Baselinewert um weniger als 4 Punkte verschlechtert hatte. Das primäre Zielkriterium war zwar auch, wie bei den meisten anderen Galantamin-Studien, die kognitive Leistungsfähigkeit. Allerdings wurde in der GAL-ITA-2-Studie primär die Zeit bis zur Verschlechterung auf der ADAS-cog-Skala um ≥ 4 Punkte analysiert.

In der GAL-ITA-2 Studie wurden 139 Patienten untersucht. Baselinewerte der Population der doppelblinden Studienphase lagen nur für die Aktivitäten des täglichen Lebens (DAD-Score) sowie die kognitive Leistungsfähigkeit (ADAS-cog-Score) vor. Im Vergleich zu den anderen beschriebenen Galantamin-Studien zeigten die Patienten der GAL-ITA-2-Studie eine höhere kognitive Leistungsfähigkeit zu Beginn der doppelblinden Studienphase. Es ist auffällig, dass die Patienten der Placebo-Gruppe sowohl hinsichtlich der Aktivitäten des täglichen Lebens als auch hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten mit schlechteren Baselinewerten in die doppelblinde Studienphase starteten als die Patienten der Galantamin-Gruppe (Tabelle 6). In der Analyse der relevanten Endpunkte erfolgte jedoch eine Adjustierung nach Baselinewerten, wodurch das Verzerrungspotenzial der Unterschiede zur Baseline minimiert wird.

Die beschriebenen Besonderheiten machten es notwendig, die Studie GAL-ITA-2 separat zu bewerten (siehe Abschnitt 5.3.1.14).

Tabelle 4: Galantamin: Bewertete Studien – Übersicht

Vergleich Studie	**Design**	**Studiendauer**	**Studienort**	**Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten**	**Relevante Endpunkte**[a]
Galantamin vs. Placebo					
Brodaty 2005	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	Australien, Neuseeland, Nordamerika, Südafrika	Gesamtzahl: 971 1. Galantamin Prolonged Release (PRC) 16–24 mg: n=320 2. Galantamin nichtretadiert (GAL) 16–24 mg: n=327 3. Placebo: n=324	**Kognition, klinisches Globalurteil** Aktivitäten des täglichen Lebens, begleitende psychopathologische Symptome, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen, unerwünschte Ereignisse
Erkinjuntti 2002[b]	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	Kanada, Europa, Israel	Gesamtzahl: 285 1. Galantamin 24 mg: n=188 2. Placebo: n=97	**Kognition**, **klinisches Globalurteil** begleitende psychopathologische Symptome, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen, Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse
Raskind 2000	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	USA	Gesamtzahl: 425 1. Galantamin 24 mg[c]: n=212 2. Placebo: n=213	**Kognition**, **klinisches Globalurteil** Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse
Rockwood 2006	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	4 Monate	Kanada	Gesamtzahl: 130 1. Galantamin 16–24 mg: n=64 2. Placebo: n=66	Kognition, klinisches Globalurteil, **Aktivitäten des täglichen Lebens,** Lebensqualität der betreuenden Angehörigen

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Galantamin: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Vergleich Studie	**Design**	**Studiendauer**	**Studienort**	**Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten**	**Relevante Endpunkte**[a]
Galantamin vs. Placebo					
Tariot 2000	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	5 Monate	USA	Gesamtzahl: 978 1. Galantamin 8 mg: n=140 2. Galantamin 16 mg: n=279 3. Galantamin 24 mg: n=273 4. Placebo: n=286	**Kognition, klinisches Globalurteil,** Aktivitäten des täglichen Lebens, begleitende psychopathologische Symptome, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen, unerwünschte Ereignisse
Wilcock 2000	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	Kanada, Europa	Gesamtzahl: 435 1. Galantamin 24 mgc: n=220 2. Placebo: n=215	**Kognition, klinisches Globalurteil,** Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Ereignisse
GAL-JPN-3	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	22 Wochen	Japan	Gesamtzahl: 398 *1. Galantamin 16 mg: n=132* *2. Galantamin 24 mg: n=126* *3. Placebo: n=140*	**Kognition, klinisches Globalurteil,** Aktivitäten des täglichen Lebens, begleitende psychopathologische Symptome, unerwünschte Ereignisse
GAL-JPN-5	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Japan	Gesamtzahl: n=580 1. Galantamin 16 mg: n=192 2. Galantamin 24 mg: n=194 3. Placebo: n=194	**Kognition, klinisches Globalurteil,** Aktivitäten des täglichen Lebens, begleitende psychopathologische Symptome, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Galantamin: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Vergleich Studie	**Design**	**Studiendauer**	**Studienort**	**Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten**	**Relevante Endpunkte**[a]
Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung					
GAL-ITA-2	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Monate[d]	Italien	Gesamtzahl: n=139 1. Galantamin 16 mg: n=76 2. Placebo: n=63	**Kognition,** Aktivitäten des täglichen Lebens, klinisches Globalurteil, unerwünschte Ereignisse

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).
a: Als primär deklarierte Endpunkte in **Fettdruck**.
b: Subpopulation der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskuläre Erkrankung (AD-CVD), Daten direkt vom Hersteller (Janssen-Cilag).
c: Die Studie beinhaltete auch eine Interventionsgruppe mit 32 mg, die jedoch wegen fehlender Zulassung nicht dargestellt wird.
d: Zeitdauer der verblindeten Studienphase (Studie startete mit 1-jähriger Open-Label-Phase).

RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Tabelle 5: Galantamin: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Vergleich Studie	**Einschlusskriterien**	**Ausschlusskriterien**
Galantamin vs. Placebo		
Brodaty 2005	leichte bis mittelschwere AD (NINCDS-ADRDA) MMSE: 10–24 ADAS-cog: ≥ 18 progressiver Abbau von kognitiven Fähigkeiten seit ≥ 6 Monaten Betreuungsperson	andere neurodegenerative Erkrankungen, kognitive Einschränkung anderer Ursache, vaskuläre Demenz klinisch signifikante psychiatrische, hepatische, renale, pulmonale, metabolische, endokrine oder kardiovaskuläre Erkrankungen Harnabflussstörung, Magen-/Darmgeschwür Epilepsie
Erkinjuntti 2002	Subpopulation AD+CVD (NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN): leichte bis mittelschwere AD CVD (wahrscheinlich; neuroradiologische Bildgebung) MMSE: 10–25 ADAS-cog: ≥ 12 Betreuungsperson	andere neurodegenerative Erkrankungen, kognitive Einschränkung anderer Ursache kardiovaskuläre Erkrankung, die Studienabschluss infrage stellt klinisch signifikante psychiatrische, hepatische, renale, pulmonale metabolische, endokrine oder kardiovaskuläre Erkrankungen aktives Magen-/Darmgeschwür Epilepsie oder früherer Substanzmissbrauch
Raskind 2000	leichte bis mittelschwere AD (NINCDS-ADRDA) MMSE: 11–24 ADAS-cog: ≥ 12 progressiver Abbau von kognitiven Fähigkeiten seit ≥ 6 Monaten Betreuungsperson	andere neurodegenerative Erkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankung kardiovaskuläre Erkrankung, die Studienabschluss infrage stellt klinisch signifikante psychiatrische, hepatische, renale, pulmonale, metabolische oder endokrine Erkrankungen Harnabflussstörung, Magen-/Darmgeschwür früherer Substanzmissbrauch oder Epilepsie Stabile und gut eingestellte Begleiterkrankungen wie z. B. Bluthochdruck, nicht insulinpflichtiger Diabetes oder Schilddrüsenunterfunktion waren zulässig.
Rockwood 2006	leichte bis mittelschwere AD (NINCDS-ADRDA) progressiver Abbau von kognitiven Fähigkeiten seit ≥ 6 Monaten MMSE: 10–25 ADAS-cog: ≥ 18 Betreuungsperson	andere mögliche Demenzursachen in Pflegeheim wohnend relevante Kommunikationsschwierigkeiten (Sprach-, Hör-, Sehvermögen) andere Erkrankungen

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Galantamin: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Vergleich Studie	**Einschlusskriterien**	**Ausschlusskriterien**
Tariot 2000	leichte bis mittelschwere AD (NINCDS-ADRDA) MMSE: 10-22 ADAS-cog: ≥ 18 CT oder MRT nicht institutionalisiert Betreuungsperson	andere neurodegenerative Erkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankung kardiovaskuläre Erkrankung, die Studienabschluss infrage stellt klinisch signifikante psychiatrische, hepatische, renale, pulmonale, metabolische oder endokrine Erkrankungen Harnabflussstörung, Magen-/Darmgeschwür früherer Substanzmissbrauch oder Epilepsie Stabile und gut eingestellte Begleiterkrankungen wie z. B. Bluthochdruck, nicht insulinpflichtiger Diabetes oder Schilddrüsenunterfunktion waren zulässig.
Wilcock 2000	leichte bis mittelschwere AD (NINCDS-ADRDA) progressiver Abbau von kognitiven Fähigkeiten seit ≥ 6 Monaten MMSE: 11-24 ADAS-cog: ≥ 12 Betreuungsperson	andere neurodegenerative Erkrankungen, Multiinfarktdemenz oder zerebrovaskuläre Erkrankung kardiovaskuläre Erkrankung, die Studienabschluss infrage stellt klinisch signifikante psychiatrische, hepatische, renale, pulmonale, metabolische oder endokrine Erkrankungen Harnabflussstörung, Magen-/Darmgeschwür früherer Substanzmissbrauch oder Epilepsie Stabile und gut eingestellte Begleiterkrankungen wie z. B. Bluthochdruck, nicht insulinpflichtiger Diabetes oder Schilddrüsenunterfunktion waren zulässig.
GAL-JPN-3	leichte bis mittelschwere AD (NINCDS-ADRDA) MMSE: 10–22 am Anfang der Screeningphase ADAS-J-cog ≥ 18 am Anfang der Screeningphase Beobachtung der Progression (Verschlechterung) der kognitiven Funktion ≥ 6 Monate vor Studienanfang (Run-in) nicht institutionalisiert	andere neurodegenerative Erkrankungen, *zerebrovaskuläre Erkrankung*, Multiinfarktdemenz, kognitive Dysfunktion infolge eines akuten zerebralen Traumas, *Hirntumor* klinisch fortgeschrittene kardiovaskuläre Erkrankung *klinisch signifikante psychiatrische, hepatische, renale, pulmonale, metabolische oder endokrine Erkrankungen, Diabetes* *Harnabflussstörung, Magen-/Darmgeschwür* *aktuelle Therapie mit Cholinesteraseinhibitoren (Einschluss möglich, wenn Therapie > 60 Tage vor Start der Beobachtungsphase beendet wurde)*

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Galantamin: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Vergleich Studie	**Einschlusskriterien**	**Ausschlusskriterien**
GAL-JPN-5	leichte bis mittelschwere AD (NINCDS-ADRDA) MMSE: 10–22 ADAS-J-cog: ≥ 18 ADAS-J-cog: „Orientation and Word Recall Score“ ≥ 1 MENFIS: „Orientation of Place and Orientation of Time Score“ ≥ 1 (Alle Skalenkriterien für die Zeitpunkte Anfang der Run-in-Phase und Anfang der doppelblinden Phase) Beobachtung der Progression (Verschlechterung) der kognitiven Funktion ≥ 6 Monate vor Studienanfang (Run-in) nicht institutionalisiert Betreuungsperson	andere neurodegenerative Erkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankung, *Multiinfarktdemenz, kognitive Dysfunktion infolge eines akuten zerebralen Traumas, Schlaganfall, Hirntumor, Hypoxie* *klinisch fortgeschrittene kardiovaskuläre Erkrankung* *klinisch signifikante psychiatrische, hepatische, renale, pulmonale, metabolische oder endokrine Erkrankungen, Diabetes* *Harnabflussstörung, Magen-/Darmgeschwür* frühere Galantamin-Therapie schwerwiegende Medikamentenallergie oder -hypertensivität Teilnahme an anderen Medikamentenstudien innerhalb der letzten 90 Tage Keine Kooperationsbereitschaft oder Unvermögen bei der Teilnahme an Kognitionstests visussensorische oder audiotorische Erkrankungen, oder Schwierigkeiten beim Schreiben, die die Teilnahme an Kognitionstests beeinträchtigen
Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung		
GAL-ITA-2	**Open-Label Phase:** leichte bis mittelschwere AD (NINCDS-ADRDA) MMSE: 11–24 Alter ≥ 50 Jahre **Doppelblindphase:** Response am Ende der Open-Label Phase (ADAS-cog 11 Verschlechterung < 4)	**Open-Label Phase:** neurodegenerative oder zerebrale Erkrankungen klinisch signifikante psychiatrische, hepatische, renale, kardiovaskuläre, pulmonale, metabolische oder endokrine Erkrankungen Institutionalisierung

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

AD: Alzheimer Demenz, ADAS-cog: Alzheimer’s Disease Assessment Scale – cognitive subscale, CVD: zerebrovaskuläre Erkrankung, CT: Computertomografie, MMSE: Mini Mental State Examination, MRT: Magnetresonanztomografie, NINDS-AIREN: National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences, NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association.

Tabelle 6: Galantamin: Charakteristika der Studienpopulation

Vergleich Studie	**N**[a]	**Alter (Jahre)**[b]	**Geschlecht w (%)**	**MMSE**[b]	**NPI**[b]	**ADL**[b]	**ADAS-cog**[b]	**Studien-abbrecher n (%)**
Galantamin vs. Placebo								
Brodaty 2005								
GAL PRC 16–24 mg	320	77 (7,6)	205 (64)	18 (4,0)	*11 (13,8)*	*53 (15,9)*[c,d]	26 (0,5)	69 (22)
GAL 16–24 mg	327	77 (7,8)	208 (64)	18 (4,1)	*13 (13,6)*	*52 (16,4)*[c,d]	27 (0,6)	76 (23)
Placebo	324	76 (8,0)	205 (64)	18 (4,1)	*10 (11,7)*	*55 (15,6)*[c,d]	26 (0,5)	58 (18)
Erkinjuntti 2002[e]								
GAL 24 mg	*188*	*76 (6,8)*	*99 (53)*	*21 (4,0)*	*11 (11,6)*	*71 (23,6)*[f]	*25 (1,1)*	*34 (18)*
Placebo	*97*	*78 (5,9)*	*49 (51)*	*20 (3,6)*	*11 (11,8)*	*66 (24,3)*[f]	*23 (0,7)*	*10 (10)*
Raskind 2000								
GAL 24 mg	212	76 (7,3)	139 (66)	20 (4,4)	-	71 (21,8)[f]	25 (0,7)	68 (32)
Placebo	213	75 (8,8)	131 (62)	19 (4,4)	-	70 (23,4)[f]	26 (0,8)	41 (19)
Rockwood 2006								
GAL 16–24 mg	64	77 (8)	41 (64)	21 (3,3)	-	76 (19,7)[f]	24 (6)	11 (17)
Placebo	66	78 (8)	41 (62)	20 (4,2)	-	71 (21,4)[f]	28 (8)	10 (15)
Tariot 2000								
GAL 8 mg	140	76 (7,1)	90 (64)	18 (3,5)[d]	13 (14,2)[d]	54 (14,2)[c,d]	28 (0,9)	32 (23)
GAL 16 mg	279	76 (8,4)	174 (62)	18 (3,3)[d]	12 (13,4)[d]	52 (15,0)[c,d]	29 (0,7)	60 (22)
GAL 24 mg	273	78 (6,6)	183 (67)	18 (3,3)[d]	12 (13,2)[d]	52 (16,5)[c,d]	29 (0,7)	61 (22)
Placebo	286	77 (8,5)	178 (62)	18 (3,4)[d]	11 (11,8)[d]	52 (15,2)[c,d]	29 (0,6)	46 (16)
Wilcock 2000								
GAL 24 mg	220	72 (8,3)	139 (63)	20 (3,4)	-	70 (21,4)[f]	25 (9)	44 (20)
Placebo	215	73 (7,6)	132 (61)	19 (3,5)	-	67 (22,5)[f]	25 (9)	29 (13)

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Galantamin: Charakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

Vergleich Studie	**N**[a]	**Alter (Jahre)**[b]	**Geschlecht w (%)**	**MMSE**[b]	**NPI**[b]	**ADL**[b]	**ADAS-cog**[b]	**Studien-abbrecher n (%)**
GAL-JPN-3								
GAL 16 mg	*132*	*75 (8,4)*	*97 (74)*	*16,7 (3,4)*	*n. g.*	*n. g.*	*24,2 (9,7)*	*23 (17)*
GAL 24 mg	*126*	*76 (8,2)*	*91 (72)*	*16,6 (3,3)*			*25,2 (9,0)*	*38 (30)*
Placebo	*140*	*75 (8,5)*	*98 (71)*	*16,4 (3,3)*			*24,4 (8,2)*	*22 (16)*
GAL-JPN-5								
GAL 16 mg	192	*76 (8,4)*	*126 (66)*	*16,5 (3,3)*[g]	*6,0 (6,1)*[h]	*63,4 (19,8)*[f]	*26,6 (7,1)*	*38 (20)*
GAL 24 mg	194	*75 (8,7)*	*147 (76)*	*16,3 (3,1)*[g]	*5,3 (5,2)*[h]	*61,5 (21,5)*[f]	*27,2 (8,3)*	*43 (22)*
Placebo	194	*76 (7,6)*	*135 (70)*	*16,5 (3,1)*[g]	*4,3 (4,6)*[h]	*64,6 (20,2)*[f]	*26,4 (7,1)*	*34 (18)*
Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung								
GAL-ITA-2								
GAL 16 mg	76	75	65	-	-	*73,6 (21,3)*[f]	20,4 (8,8)	40 (53)
Placebo	63	74	54	-	-	*65,1 (22,5)*[f]	23,0 (8,7)	*43 (68)*

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Anzahl der randomisierten Patienten, in den weiteren Spalten wurden Abweichungen nur berichtet, wenn sie relevant waren.

b: Mittelwert mit SD (= Standardabweichung).

c: Erhoben mittels ADCS-ADL.

d: Standardabweichung aus Standardfehler errechnet.

e: Subpopulation der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskuläre Erkrankung .

f: Erhoben mittels DAD.

g: Wert zu Beginn der Run-in-Phase, Baselinewert nicht berichtet.

h: Erhoben mittels Behave-AD.

GAL: Galantamin, GAL-PRC: Galantamin Prolonged Release, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, n. g.: nicht genannt, w: weiblich.

5.2.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die detaillierte Darstellung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgte nur für die beiden neuen Studien zum Vergleich Galantamin vs. Placebo GAL-JPN-3 und GAL-JPN-5 und für die Studie GAL-ITA-2 (Tabelle 7). Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene aller anderen eingeschlossenen Studien erfolgte bereits in A05-19A. Diese Studien zeigten alle ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene (siehe auch Tabelle 13).

Tabelle 7: Galantamin: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Vergleich Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Verblindung**		**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
			Patient	**Behandler**			
Galantamin vs. Placebo							
GAL-JPN-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GAL-JPN-5	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung							
GAL-ITA-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

5.2.2 Rivastigmin-Pflaster

5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 8 und Tabelle 10 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv der 2 relevanten Rivastigmin-Pflaster-Studien aufgeführt. Tabelle 9 stellt relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Studien dar.

Bei den beiden Studien handelte sich um die vierarmige aktiv- und placebokontrollierte IDEAL-Studie (Komparatoren: Rivastigmin-Pflaster 10 cm^2 und 20 cm^2 [20 cm^2 in Deutschland nicht zugelassen und daher nicht weiter betrachtet], Rivastigmin p. o. (12 mg) und Placebo) sowie um die placebokontrollierte, in Japan durchgeführte D1301-Studie (Komparatoren: Rivastigmin-Pflaster 5 cm^2 und 10 cm^2, Placebo). Insgesamt wurden in den beiden Studien 1751 Patienten untersucht. Die Studiendauer betrug bei beiden Studien 24 Wochen. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien sowie bezüglich der untersuchten Zielgrößen. Die Patienten der IDEAL-

Studie zeigten zur Baseline eine etwas höhere Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit (ADAS-cog-Score) im Vergleich zu den Patienten der D1301-Studie.

Tabelle 8: Rivastigmin-Pflaster: Bewertete Studien – Übersicht

Vergleich Studie	Design	Studiendauer	Studienort	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Relevante Endpunkte[a]
Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)					
IDEAL[b]	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Weltweit	Gesamtzahl: 590 1. Rivastigmin 10 cm^2: n=293 2. Rivastigmin 12 mg: n=297	**Kognition, klinisches Globalurteil** Aktivitäten des täglichen Lebens, begleitende psychopathologische Symptome, unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen
Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo					
IDEAL[b]	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Gesamtzahl: 595 1. Rivastigmin 10 cm^2: n=293 2. Placebo: n=302	Siehe oben
D1301	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Japan	Gesamtzahl: 859 *1. Rivastigmin 10 cm^2: n=287* *2. Rivastigmin 5 cm^2: n=284* *3. Placebo: n=288*	**Kognition, klinisches Globalurteil** Aktivitäten des täglichen Lebens, begleitende psychopathologische Symptome, unerwünschte Ereignisse

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Als primär deklarierte Endpunkte in **Fettdruck**.

b: Vierarmige Studie mit Double-Dummy-Verblindung. Interventionsgruppe mit Rivastigmin-Pflaster 20 cm^2 wird wegen fehlender Zulassung nicht dargestellt.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie, p. o.: orale Applikation.

Tabelle 9: Rivastigmin-Pflaster: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Vergleich Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)		
IDEAL[a]	leichte bis mittelschwere AD (DSM-IV, NINCDS-ADRDA) MMSE = 10–20 CCT / MRT in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD Betreuungsperson	andere neurologische, neurodegenerative oder zerebrovaskuläre Erkrankung schwere oder instabile kardiovaskuläre Erkrankung klinisch signifikante psychiatrische oder andere schwere progressive Erkrankungen *vaskuläre Demenz* *MHIS-Score > 4* *Major-Depression, außer wenn stabil unter Behandlung mit Antidepressiva ohne anticholinerge Wirkung seit ≥ 4 Wochen* *Harnabflussstörungen, aktives Magen-/Darmgeschwür* *aktive Hautverletzung oder Erkrankung, die die adäquate Pflasterapplikation behindern kann* verbotene Vorbehandlungen *(z. B. Acetylcholinesteraseinhibitoren innerhalb der letzten 4 Wochen)*
Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo		
IDEAL[a]	Siehe oben	Siehe oben
D1301	leichte bis mittelschwere AD (DSM IV, NINCDS/ADRDA) MMSE = 10–20 *nicht institutionalisiert* *CCT / MRT / PET in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD* Betreuungsperson	*andere systemische, neurologische, neurodegenerative oder schwere zerebrovaskuläre Erkrankungen, vaskuläre Demenz* *schwere oder instabile kardiovaskuläre Erkrankung* *MHIS > 5* *Major-Depression, außer wenn stabil unter Behandlung mit Antidepressiva ohne anticholinerge Wirkung seit ≥ 4 Wochen* *Harnabflussstörungen, aktives Magen-/Darmgeschwür, Epilepsie* *aktive Hautverletzung oder Erkrankung, die die adäquate Pflasterapplikation behindern kann* *frühere Rivastigmin-Therapie* *Hospitalisierung innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung*

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Vierarmige Studie mit Double-Dummy-Verblindung.

AD: Alzheimer Demenz, CCT: kraniale Computertomografie, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, MHIS: Modified Hachinski Ischemic Scale Score, MMSE: Mini Mental State Examination, MRT: Magnetresonanztomografie, n. g.: nicht genannt, NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, PET: Positronenemissionstomografie, p. o.: orale Applikation.

Tabelle 10: Rivastigmin-Pflaster: Charakteristika der Studienpopulation

Vergleich Studie	**N**[a]	**Alter (Jahre)**[b]	**Geschlecht w (%)**	**MMSE**[b]	**NPI**[b]	**ADL**[b]	**ADAS-cog**[b]	**Studienabbrecher n (%)**
Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)								
IDEAL[c]								
Rivastigmin 10 cm^2	293	73,6 (7,9)	*198* (68)	16,6 (3,1)	*13,9 (13,9)*[d]	*50,1 (16,4)*[d,e]	*27,1 (10,3)*[d]	*64* (22)
Rivastigmin 12 mg	297	72,8 (8,2)	*193* (66)	16,4 (3,1)	*15,1 (14,3)*[d]	*49,8 (15,7)*[d,e]	*28,0 (9,6)*[d]	*63* (21)
Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo								
IDEAL[c]								
Rivastigmin 10 cm^2	293	73,6 (7,9)	*198* (68)	16,6 (3,1)	*13,9 (13,9)*[d]	*50,1 (16,4)*[d,e]	*27,1(10,3)*[d]	*64* (22)
Placebo	302	73,9 (7,3)	*201* (67)	16,4 (3,0)	*14,9 (15,6)*[d]	*49,3 (15,9)*[d,e]	*28,5 (9,8)*[d]	*36* (12)
D1301								
Rivastigmin 5 cm^2	*284*	*74,3 (7,5)*	*194 (69)*	*16,8 (2,9)*	*4,7 (5,0)*[f]	*64,2 (20,6)*[g]	*25,7 (10,0)*	*64 (23)*
Rivastigmin 10 cm^2	*287*	*75,1 (6,9)*	*195 (68)*	*16,5 (3,1)*	*5,5 (5,2)*[f]	*64,0 (22,0)*[g]	*25,2 (10,0)*	*59 (21)*
Placebo	*288*	*74,5 (7,4)*	*195 (68)*	*16,6 (2,9)*	*4,9 (4,5)*[f]	*66,5 (20,0)*[g]	*25,1 (9,7)*	*46 (16)*

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Anzahl der randomisierten Patienten, in den weiteren Spalten wurden Abweichungen nur berichtet, wenn sie relevant waren.

b: Mittelwert mit SD (= Standardabweichung).

c: Vierarmige Studie mit Double-Dummy-Verblindung.

d:Angaben für die ITT-RDO-LOCF Population: Rivastigmin 10 cm^2: 263, Rivastigmin 12 mg: 272, Placebo: 288.

e: Erhoben mittels ADCS-ADL.

f: Erhoben mittels Behave-AD.

g: Erhoben mittels DAD.

ITT-RDO-LOCF: Intention-to-Treat-Population mit Last observation carried forward als Ersetzungsstrategie plus retrieved drop-outs, N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, w: weiblich, p. o.: orale Applikation.

Für die IDEAL-Studie standen 3 Patientenpopulationen zur Verfügung: die ITT-LOCF-Population (Intention-to-Treat-Population mit Last observation carried forward als Ersetzungsstrategie), die ITT-RDO-LOCF-Population (Intention-to-Treat-Population mit Last observation carried forward als Ersetzungsstrategie plus retrieved drop-outs) und die ITT-RND-Population (Intention-to-Treat-Analyse aller randomisierten Patienten). Unter „retrieved drop-outs“ (RDO) sind diejenigen Patienten zu verstehen, die trotz eines Studienabbruchs weiterbeobachtet und deren Werte in die Auswertung miteinbezogen wurden.

Die Ergebnisextraktion und Bewertung der IDEAL-Studie stützten sich, falls verfügbar, auf die ITT-RND-Population. Für die Endpunkte, für die diese Population nicht verfügbar war, wurde die ITT-RDO-LOCF-Population herangezogen.

5.2.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

In Tabelle 11 ist eine Übersicht über die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wurde für beide Rivastigmin-Pflaster-Studien als niedrig eingestuft.

Tabelle 11: Rivastigmin-Pflaster: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
IDEAL	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1301	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Keine Angaben hierzu vorhanden.							

5.3 Ergebnisse zu relevanten Endpunkten

5.3.1 Ergebnisse zu Galantamin

Tabelle 12 zeigt die verwendeten Messinstrumente zur Erhebung relevanter Endpunkte in den einzelnen Galantamin-Studien, exklusive der Studie GAL-ITA-2; die Ergebnisse dieser Studie sind in Abschnitt 5.3.1.14 dargestellt.

Tabelle 12: Galantamin: Verwendete Messinstrumente in den Studien

Vergleich Studie	**Aktivitäten des täglichen Lebens**[a]	**Kognitive Leistungs-fähigkeit**[a]	**Begleitende psychopathologische Symptome**[a]	**Lebensqualität der betreuenden Angehörigen**[b]	**Betreuungs-aufwand**[b]	**Klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck**[c]
Brodaty 2005	ADCS-ADL	**ADAS-cog11** (ADAS-cog13) (memory/non-memory ADAS-cog)	NPI	NPI-D		**CIBIC-plus**
Erkinjuntti 2002	DAD	**ADAS-cog11** (ADAS-cog13)	NPI	NPI-D		**CIBIC-plus**
Raskind 2000	DAD	**ADAS-cog11** (ADAS-cog13)				**CIBIC-plus**
Rockwood 2006	**GAS**[d] DAD	ADAS-cog11 [Examination of Memory and Temporality] [Red Pen Task]		CBS	[ACTS]	CIBIC-plus
Tariot 2000	ACDS-ADL	**ADAS-cog11** (ADAS-cog13)	NPI	NPI-D		**CIBIC-plus**
Wilcock 2000	DAD	**ADAS-cog11**				**CIBIC-plus**
GAL-JPN-3	DAD	**ADAS-J-cog**	Behave-AD			**CIBIC-plus-J** (MENFIS)
GAL-JPN-5	DAD	**ADAS-J-cog**	Behave-AD			**CIBIC-plus-J** (MENFIS)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Galantamin: Verwendete Messinstrumente in den Studien (Fortsetzung)

Fettdruck: primärer Endpunkt, ( ): im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgewerteter Endpunkt zur Vermeidung von Redundanz, [ ]: im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgewerteter Endpunkt wegen nicht zur Verfügung stehender Daten.

a: Patientenrelevante Zielgröße.

b: Angehörigenrelevante Zielgröße.

c: Ergänzende Information.

d: Ergebnisse zur GAS siehe Abschlussbericht A05-19A.

ACTS: Allocation of Caregiver Time Survey, ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale, ADAS-J-cog: japanische Version der ADAS-cog, ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, Behave-AD: Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale, CBS: Caregiving Burden Scale, CIBIC-plus: Clinician Interview-Based Impression of Change plus caregiver input, CIBIC-plus-J: japanische Version des CIBIC-plus, DAD: Disability Assessment for Dementia, GAS: Goal Attainment Scale, MENFIS: Mental Function Impairment Scale, NPI: Neuropsychiatric Inventory, NPI-D: Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale.

5.3.1.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

In Tabelle 13 ist eine Übersicht über die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie auf Endpunktebene für die einzelnen Endpunkte der Studien zu Galantamin dargestellt. Bei den bereits in A05-19A bewerteten Studien wurde die im Text formulierte Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene aus A05-19A in das vorliegende Tabellenformat überführt.

Der Übersicht in Tabelle 13 ist zu entnehmen, dass für alle bewerteten Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorlag. Für die Mehrzahl der Studien zeigte sich auch ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. In 6 Fällen (2 Endpunkte der Rockwood-2006-Studie, 1 Endpunkt der Tariot-2000-Studie und 3 Endpunkte der GAL-JPN-3-Studie) wurde ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt. Bei 2 Endpunkten der Rockwood-2006-Studie (DAD und CBS) ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da die Anzahl der Patienten in der Auswertung anhand der Publikation unklar blieb. Für andere erhobene Endpunkte in der Studie war jedoch ersichtlich, dass nicht alle Patienten ausgewertet wurden. Beim Endpunkt Lebensqualität der betreuenden Angehörigen der Tariot-2000-Studie ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten. Bei den 3 Endpunkten der GAL-JPN-3-Studie (DAD, ADAS-cog und Behave-AD) ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des zu hohen Anteils von Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil).

Tabelle 13: Galantamin: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Studien-ebene	Aktivitäten des täglichen Lebens	Kognition	Lebensqualität	Psychopathologie	Institutionalisierung	Mortalität	Unerwünschte Ereignisse	Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	Betreuungsaufwand	Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	Patientenzufriedenheit	Klinisches Globalurteil
Brodaty 2005	niedrig	niedrig	niedrig	/	niedrig	/	niedrig	niedrig	niedrig	/	/	/	niedrig
Erkinjuntti 2002	niedrig	niedrig	niedrig	/	niedrig	/	niedrig	niedrig	niedrig	/	/	/	niedrig
Raskind 2000	niedrig	niedrig	niedrig	/	/	/	niedrig	niedrig	/	/[a]	/	/	niedrig
Rockwood 2006	niedrig	hoch	niedrig	/	/	/	niedrig	niedrig	hoch	/[a]	/	/	niedrig
Tariot 2000	niedrig	niedrig	niedrig	/	niedrig	/	niedrig	niedrig	hoch	/	/	/	niedrig
Wilcock 2000	niedrig	niedrig	niedrig	/	/	/	niedrig	niedrig	/	/[a]	/	/	niedrig
GAL-JPN-3	*niedrig*	*hoch*	*hoch*	/	*hoch*	/	*niedrig*	*niedrig*	/	/	/	/	*niedrig*
GAL-JPN-5	*niedrig*	*niedrig*	*niedrig*	/	*niedrig*	/	*niedrig*	*niedrig*	/	/	/	/	*niedrig*

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

/: Zielgröße wurde nicht erhoben

a: Für Wilcock 2000 und Raskind 2000 wurde eine gepoolte Analyse zum Betreuungsaufwand publiziert [55]. Die Originaldaten wurden in den Ursprungspublikationen nicht berichtet. In Rockwood 2006 wurde der ACTS (Allocation of Caregiver Time Survey) eingesetzt, allerdings werden in der Publikation keine Ergebnisse berichtet.

5.3.1.2 Aktivitäten des täglichen Lebens

Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden in allen 8 Galantamin-Studien untersucht. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 14.

Tabelle 14: Galantamin: Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

Studie		**Endpunkt**	**N**[a]	**Mittlere Differenz zu Baseline (SD)**	**Behandlungsunterschied zu Placebo**		**p-Wert**
					Differenz [95 %-KI]	**Richtung des Effekts**	
Brodaty 2005	GAL-PRC 16–24 mg	ADCS-ADL	320[b]	0,0 (8,6)[c]	2,7 [1,1; 3,9]	↗	< 0,001
	GAL 16–24 mg		327[b]	-1,0 (9,0)[c,d]	1,7 [0,2; 3,0]	↗	0,018
	Placebo		324[b]	-2,7 (10,1)[c]			
Erkinjuntti 2002[e]	GAL 24 mg	DAD	*172*	*-1,0 (15,8)*[c]	*5,5*[f] [n. g.]	↗	*< 0,01*
	Placebo		*93*	*-6,0 (14,5)*[c]			
Raskind 2000	GAL 24 mg	DAD	212[b]	*-2,7 (14,9)*[c]	*0,2* [n. g.]	↗	*„n. s.“*
	Placebo		213[b]	*-2,9 (15,8)*[c]			
Rockwood 2006	GAL 16–24 mg	DAD	64[b]	n. g.	Cohen’s d = 0,28 [n. g.]	↗	0,13[g]
	Placebo		66[b]	n. g.			
Tariot 2000	GAL 8 mg	ADCS-ADL	129	-3,2 (9,1)[c]	0,6 [n. g.]	↗	„n. s.”
	GAL 16 mg		255	-0,7 (8,0)[c]	3,1 [n. g.]	↗	< 0,001
	GAL 24 mg		253	-1,5 (9,5)[c]	2,3 [n. g.]	↗	< 0,01
	Placebo		262	-3,8 (9,7)[c]			
Wilcock 2000	GAL 24 mg	DAD	212	-3,2 (14,9)[c]	2,8 [-0,6; 6,1]	↗	0,1
	Placebo		210	-6,0 (15,7)[c]			
GAL-JPN-3	GAL 16 mg	DAD	*109*	*-0,4 (4,7)*	*1,8 [0,5; 3,0]*	↗	*0,005*
	GAL 24 mg		*88*	-[h]	-[h]		
	Placebo		*117*	*-2,2 (4,9)*			
GAL-JPN-5	GAL 16 mg	DAD	*191*	*-1,0 (9,4)*	LSM: 1,8 [-0,2; 3,7]	↗	0,077
	GAL 24 mg		*192*	*-2,2 (9,3)*	LSM: 0,5 [-1,5; 2,4]	↗	*0,621*
	Placebo		*191*	*-2,8 (10,3)*			

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Galantamin: Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens (Fortsetzung)

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Anzahl randomisierter Patienten, Anzahl ausgewerteter Patienten in Publikation nicht genannt.

c: Eigene Berechnung.

d: Dateninkonsistenz bezüglich SD bzw. SE, in Tabelle 2 der Publikation angegebener Wert von SE = 0,05 deckt sich nicht mit Wert in der Abbildung und müsste mit hoher Wahrscheinlichkeit SE = 0,5 lauten.

e: Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskuläre Erkrankung.

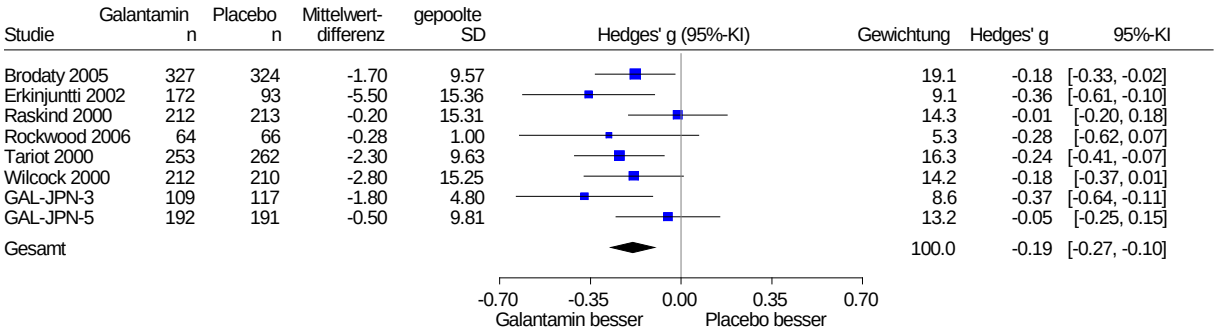
f: Die Diskrepanz zwischen der berichteten Differenz und den angegebenen gruppeninternen Schätzern ist vermutlich auf Adjustierungen zurückzuführen.

g:In einer zusätzlichen Analyse, bei der die Unterschiede im Demenzschweregrad sowie die Abbrecher berücksichtigt wurden, lag der p-Wert bei p = 0,051.

h: Nichtberücksichtigungsanteile in der Auswertung > 30 % (38/126); Ergebnisse daher nicht dargestellt.

ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, DAD: Disability Assessment for Dementia, GAL: Galantamin, GAL-PRC: Galantamin Prolonged Release, KI: Konfidenzintervall, LSM: Least square means, N: Anzahl Patienten, n. g.: nicht genannt, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung.

Um innerhalb des Berichts eine einheitliche Darstellung der Ergebnisse im Forest Plot zu gewährleisten, bei der Vorteile zugunsten der Placebogruppe in der Abbildung zu Schätzern auf der rechten Seite und Vorteile der Verumgruppe zu Schätzern auf der linken Seite führen, wurden für die Meta-Analyse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens die Vorzeichen der Scores geändert, d. h. negative Werte entsprechen positiven Effekten (Abbildung 3).



Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen (Ausnahme GAL-JPN-3: 16 mg, da Nichtberücksichtigungsanteile in der Auswertung zu 24 mg > 30 %). Zu Rockwood 2006: verfügbare Angaben beschränken sich auf Fallzahlen und Cohen's d, daher als Mittelwertdifferenz Cohen's d und als gepoolte SD 1 eingesetzt.

Abbildung 3: Galantamin: Meta-Analyse Aktivitäten des täglichen Lebens

Der Vergleich von Galantamin mit Placebo erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Galantamin. Zur Frage der Bewertung der Relevanz der beobachteten Effektstärke fanden sich in der Literatur keine Angaben für die verwendeten Skalen, wie z. B. eine MID für den Gruppenunterschied. Daher wurde für die Interpretation des Effekts ein statistisches Maß herangezogen. Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag bei 0,19 (95 %-KI [0,10; 0,27]). Sowohl der Effektschätzer als auch die untere Grenze des Konfidenzintervalls reichte in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts (Hedges' $g < 0,2$). Somit kann nicht von einer relevanten Effektstärke ausgegangen werden.

Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens wie auch im Abschlussbericht A05-19A, kein Beleg für einen Nutzen von Galantamin.

5.3.1.3 Kognitive Leistungsfähigkeit

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde in allen 8 Galantamin-Studien untersucht. In 6 von 8 Studien wurden Responderanalysen, die auf der etablierten MID von 4 Punkten für eine individuelle Veränderung auf der ADAS-cog-Skala beruhen, berichtet. Die Ergebnisse dieser Responderanalysen sind in Tabelle 15 dargestellt. Angaben zu den Mittelwertdifferenzen zur Baseline lagen für alle 8 Studien vor. Diese Daten sowie eine Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenzen sind in Anhang F dargestellt. Die Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenzen zeigte, dass die Studien Brodaty 2005 und Rockwood 2006, für die keine Responderanalysen vorlagen, zu homogenen Ergebnissen führten.

Für die Studie Erkinjuntti 2002 waren nur Daten zur Gesamtpopulation aller eingeschlossenen Patienten, inklusive solcher mit ausschließlicher zerebrovaskulärer Demenz, verfügbar. Da diese Daten allerdings mit denen der anderen Studien homogen sind, wurden auch diese in der Meta-Analyse berücksichtigt.

Somit konnte die Meta-Analyse der ADAS-cog-Responder trotz fehlender Daten aus 2 Studien und der Daten einer Studie, die auch zerebrovaskuläre Demenz einschloss, als verlässliche Ergebnisdarstellung herangezogen werden.

Tabelle 15: Galantamin: Responderanalysen zur kognitiven Leistungsfähigkeit

Studie		N[a]	ADAS-cog Verbesserung ≥ 4 N (%)	Gruppenunterschied Differenz [95 %-KI]	p-Wert vs. Placebo
Brodaty 2005	GAL-PRC 16–24 mg	320			
	GAL 16–24 mg	327	Keine Ergebnisse berichtet		
	Placebo	324			
Erkinjuntti 2002[b]	GAL 24 mg	396	35 %	n. g.	0,005
	Placebo	196	22 %		
Raskind 2000	GAL 24 mg	202[c]	33 %	n. g.	0,01
	Placebo	207[c]	17 %		
Rockwood 2006	GAL 16–24 mg	64	Keine Ergebnisse berichtet		
	Placebo	66			
Tariot 2000	GAL 16 mg	253[c]	36 %	n. g.	0,001
	GAL 24 mg	253[c]	37 %	n. g.	0,001
	Placebo	255[c]	20 %		
Wilcock 2000	GAL 24 mg	220	64 (29 %)	14 % [6 %; 22 %]	< 0,001
	Placebo	215	32 (15 %)		
				Odds Ratio [95 %-KI]	
GAL-JPN-3	GAL 16 mg	*107*	*19 (18 %)*	*1,06 [0,53; 2,11]*	*1,000*
	GAL 24 mg	*88*	*Ergebnis nicht dargestellt, da > 30 % der Patienten fehlen*		
	Placebo	*118*	*20 (17 %)*		
GAL-JPN-5	GAL 16 mg	191	52 (27 %)	1,41 [0,88; 2,26]	0,188
	GAL 24 mg	192	67 (35 %)	2,02 [1,28; 3,20]	0,003
	Placebo	191	40 (21 %)		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

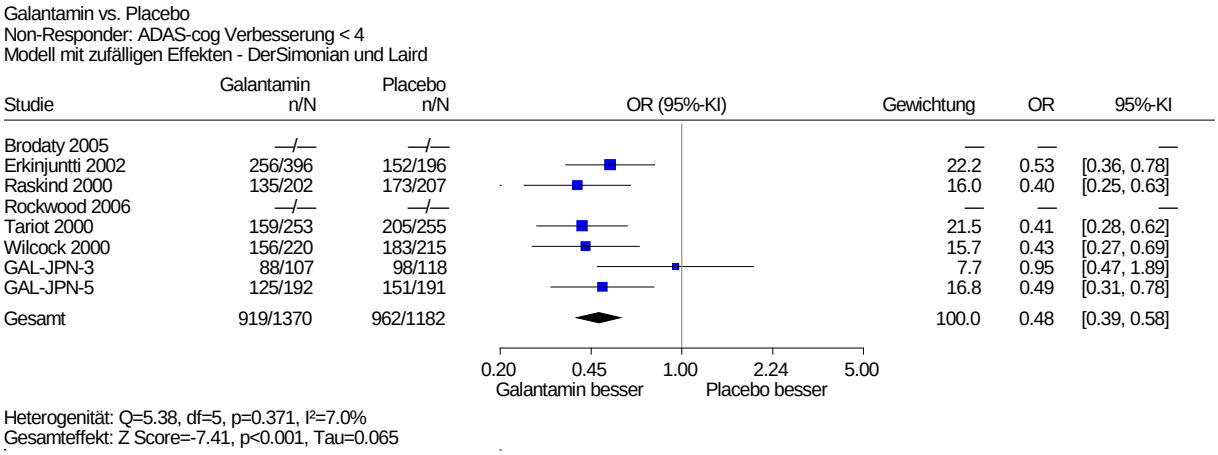
a: Anzahl ausgewerteter Patienten.

b: Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation der betrachteten Patienten (Galantamin: n=396, Placebo: n=196), einschließlich derjenigen mit ausschließlicher zerebrovaskulärer Demenz, da für die Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskuläre Erkrankung keine separaten Angaben zu Responderanalysen vorliegen.

c: Anhand der Volltexte ist nicht ersichtlich, ob sich die Prozentzahlen tatsächlich auf diese Fallzahlen beziehen.

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale –cognitive subscale, GAL: Galantamin, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten, n. g.: nicht genannt.

Um innerhalb des Berichts eine einheitliche Darstellung der Ergebnisse im Forest Plot zu gewährleisten, bei der Vorteile zugunsten der Placebogruppe in der Abbildung zu Schätzern auf der rechten Seite und Vorteile der Verumgruppe zu Schätzern auf der linken Seite führen, wurde die Meta-Analyse zur ADAS-cog mit den Daten für Non-Responder durchgeführt (Abbildung 4).



Non-Response-Kriterium: Verbesserung um < 4 Punkte in der ADAS-cog.

Abbildung 4: Galantamin: Meta-Analyse ADAS-cog-Non-Responder

Der Vergleich von Galantamin mit Placebo zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Galantamin hinsichtlich des Anteils der ADAS-cog-Non-Responder (Abbildung 4). Der beobachtete Effekt wurde im vorliegenden Fall als relevanter Effekt angesehen, da die Responsedefinition bereits eine Schwelle der Relevanz (nämlich die MID) beinhaltet.

Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit, wie im Bericht A05-19A, ein Beleg für einen Nutzen von Galantamin im höheren Dosierungsbereich.

5.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Galantamin-Studien keine Daten berichtet.

5.3.1.5 Begleitende psychopathologische Symptome

Die begleitenden psychopathologischen Symptome wurden in 5 von 8 Galantamin-Studien untersucht. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 16.

Tabelle 16: Galantamin: Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen

Studie		Endpunkt	N[a]	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	
Brodaty 2005	GAL-PRC 16–24 mg	NPI	*299*	0,6[b] (11,4)[c]	0[c] [-1,9; 1,8]	⇔	0,941
	GAL 16–24 mg		*303*	-0,9 (12,7)[c]	-1,5[c] [-3,4; 0,2]	↗	0,102
	Placebo		*304*	0,6 (11,4)[c]			
Erkinjuntti 2002[d]	GAL 24 mg	NPI	*167*	*-0,2 (9,8)[c]*	*-1,0* [n. g.]	↗	*„n. s.“*
	Placebo		*90*	*0,8 (10,8)[c]*			
Raskind 2000	GAL 24 mg	Zielgröße nicht erhoben					
	Placebo						
Rockwood 2006	GAL 16–24 mg	Zielgröße nicht erhoben					
	Placebo						
Tariot 2000	GAL 8 mg	NPI	129	2,3 (11,4)	0,3[c] [n. g.]	↘	„n. s.“
	GAL 16 mg		255	-0,1 (11,4)	-2,1[c] [n. g.]	↗	< 0,05
	GAL 24 mg		253	0,0 (11,1)	-2,0[c] [n. g.]	↗	< 0,05
	Placebo		262	2,0 (11,0)			
Wilcock 2000	GAL 24 mg	Zielgröße nicht erhoben					
	Placebo						
GAL-JPN-3	GAL 16 mg	Behave-AD	*109*	*0,2 (4,2)*	*-0,3 [-1,4; 0,8]*	↗	*0,646*
	GAL 24 mg		*88*	*Ergebnis nicht dargestellt, da > 30 % der Patienten fehlen*			
	Placebo		*117*	*0,5 (4,1)*			
GAL-JPN-5	GAL 16 mg	Behave-AD	*191*	*-0,2 (4,2)*	LSM: 0,1 [-0,6; 0,8]	↘	*0,842*
	GAL 24 mg		*192*	*-0,3 (3,1)*	LSM: -0,1 [-0,8; 0,6]	↗	*0,794*
	Placebo		*191*	*0,0 (3,1)*			

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben.

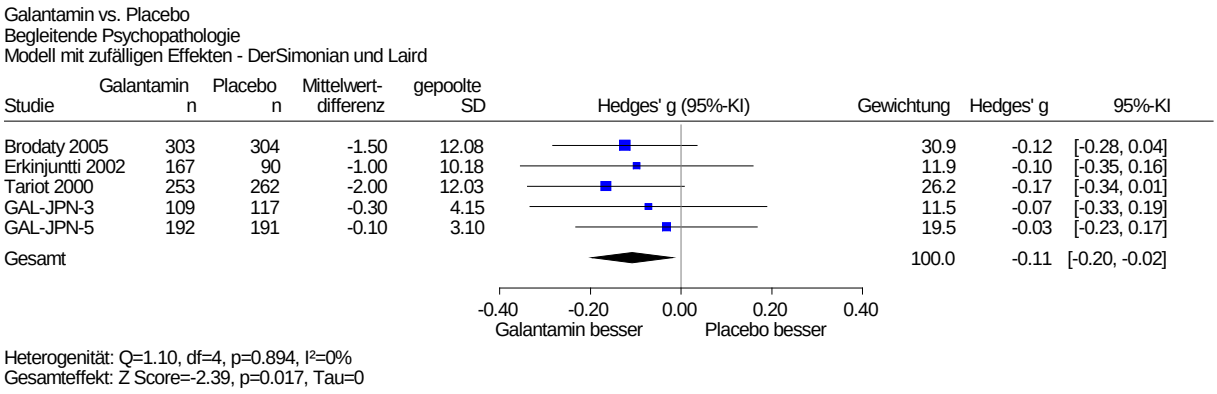
b: In der Originalpublikation war hier ein Vorzeichen vertauscht.

c: Eigene Berechnung.

d: Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskuläre Erkrankung.

Behave-AD: Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale, GAL: Galantamin, GAL-PRC: Galantamin Prolonged Release, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten, n. g.: nicht genannt, NPI: Neuropsychiatric Inventory, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung.

Die nachfolgende Abbildung 5 zeigt die Meta-Analyse zum Endpunkt begleitende psychopathologische Symptome.



Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen (Ausnahme GAL-JPN-3: 16 mg, da Nichtberücksichtigungsanteile in der Auswertung zu 24 mg > 30 %).

Abbildung 5: Galantamin: Meta-Analyse begleitende psychopathologische Symptome

Der Vergleich von Galantamin mit Placebo erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied. Zur Frage der Bewertung der Relevanz der beobachteten Effektstärke fanden sich in der Literatur keine Angaben für die NPI- bzw. Behave-AD-Skala wie z. B. eine MID für den Gruppenunterschied. Daher wurde für die Interpretation des Effekts ein statistisches Maß herangezogen. Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag bei 0,11 (95 %-KI [0,02; 0,20]). Sowohl der Effektschätzer als auch die untere Grenze des Konfidenzintervalls reichte in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts (Hedges' g < 0,2) (Abbildung 5). Somit kann nicht von einer relevanten Effektstärke ausgegangen werden.

Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt begleitende psychopathologische Symptome wie auch im Abschlussbericht A05-19A, kein Beleg für einen Nutzen von Galantamin.

5.3.1.6 Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)

Zum Endpunkt Notwendigkeit einer vollstationären Pflege wurden in den Galantamin-Studien keine Daten berichtet.

5.3.1.7 Mortalität

In keiner der eingeschlossenen Galantamin-Studien wurde die Mortalität als Endpunkt definiert. Im Rahmen der Bewertung der Sicherheit der Medikation wurden jedoch Todesfälle berichtet. In den eingeschlossenen Studien wurde über nur wenige Todesfälle innerhalb des Berichtszeitraums berichtet. Dabei zeigte sich keine auffällige Häufung in einer der Behandlungsgruppen (Tabelle 17).

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

5.3.1.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde für diese Nutzenbewertung zu Galantamin anhand von unerwünschten Ereignissen insgesamt, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, Todesfällen sowie einzelner unerwünschter Ereignisse, die bei der Behandlung mit Cholinesterase-hemmern häufig beobachtet werden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Appetit-losigkeit), operationalisiert.

Tabelle 17 liefert einen Überblick über den Gesamtanteil unerwünschter Ereignisse (UE), den Gesamtanteil schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), die Studienabbrüche wegen UE sowie die Todesfälle. Die nachfolgende Tabelle 18 zeigt einen Überblick über häufig beobachtete UE.

Tabelle 17: Galantamin: Ergebnisse zu Todesfällen, SUE, Abbrüchen wegen UE und UE gesamt

Studie		**Aufdosierung innerhalb des ersten Monats**	**N[a]**	**Todesfälle n (%)**	**SUE n (%)**	**Abbruch wegen UE n (%)**	**Jegliche UE n (%)**
Brodaty 2005	GAL-PRC 16–24 mg	8 mg	319	3 (1)[b]	35[c] *(11)*	28 (9)	253 (79)
	GAL 16–24 mg	8 mg	326	1 (< 1)[b]	39[c] *(12)*	24 (7)	235 (72)
	Placebo		320	1 (< 1)[b]	35[c] *(11)*	15 (5)	224 (70)
Erkinjuntti 2002	GAL 24 mg	16 mg	188	*2 (1)[b]*	n. g.	*25 (13)*	330 (83)[d]
	Placebo		97	*1 (1)[b]*	n. g.	*5 (5)*	133 (68)[d]
Raskind 2000	GAL 24 mg	24 mg	212	1 (< 1)[b]	*29 (14)*	49 (23)	195 (92)
	Placebo		213	1 (< 1)[b]	*27 (13)*	16 (8)	168 (79)
Rockwood 2006	GAL 16–24 mg	8 mg	64	0 (0)[b]	5 (8)[b]	5 (8)	54 (84)
	Placebo		66	1 (2)[b]	10 (15)[b]	2 (3)	41 (62)
Tariot 2000	GAL 8 mg	8 mg	140	1 (1)	14 (10)	9 (6)	106 (76)
	GAL 16 mg	8 mg	279	3 (1)	28 (10)	19 (7)	206 (74)
	GAL 24 mg	8 mg	273	3 (1)	35 (13)	27 (10)	219 (80)
	Placebo		286	4 (1)	31 (11)	20 (7)	206 (72)
Wilcock 2000	GAL 24 mg	24 mg	220	2 (1)	29 (13)[e]	31 (14)	182 (83)
	Placebo		215	2 (1)	25 (12)[e]	19 (9)	165 (77)
GAL-JPN-3	GAL 16 mg	8 mg	*132*	*0 (0)*	*8 (6)*	*13 (10)*	*110* (83)
	GAL 24 mg	8 mg	*126*	*2 (2)*	*12 (10)*	*25 (20)*	112 (89)
	Placebo		*139*	*2 (1)*	*12 (9)*	*12 (9)*	108 (78)
GAL-JPN-5	GAL 16 mg	8 mg	192	1 (1)[b]	7 (4)	*16 (8)*	154 (80)
	GAL 24 mg	8 mg	194	0 (0)	8 (4)	*19 (10)*	163 (84)
	Placebo		194	0 (0)	13 (7)	*15 (8)*	146 (75)

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Prozentzahlen selbst berechnet.

c: aus Prozentangabe berechnet.

d: Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation der betrachteten Patienten (Galantamin: n=396, Placebo: n=196), einschließlich derjenigen mit ausschließlicher zerebrovaskulärer Demenz, da für die Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskuläre Erkrankung keine separaten Angaben zum Gesamtanteil unerwünschter Ereignisse vorlagen.

e: SUE ohne Todesfälle.

GAL: Galantamin, GAL-PRC: Galantamin Prolonged Release, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, n. g.: nicht genannt, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 18: Galantamin: Ergebnisse zu häufigen UE

Studie		**N**[a]	**Übelkeit**	**Erbrechen**	**Diarrhoe**	**Schwindel**[b]	**Appetit-losigkeit**[c]
			Anteil (%) mit UE				
Brodaty 2005	GAL PRC 16–24 mg	319	17	7	5	10	6
	GAL 16–24 mg	326	14	9	7	7	7
	Placebo	320	5	2	7	4	3
Erkinjuntti 2002[d]	GAL 24 mg	*396*	*24*	*13*	*8*	*9*	*5*
	Placebo	*196*	*7*	*6*	*5*	*5*	*2*
Raskind 2000	GAL 24 mg	212	37	21	12	14	14
	Placebo	213	13	8	10	11	6
Rockwood 2006	GAL 16–24 mg	64	23	17	n. g.	n. g.	11
	Placebo	66	6	3	n. g.	n. g.	2
Tariot 2000	GAL 8 mg	140	6	4	5	*5*	6
	GAL 16 mg	279	13	6	12	*5*	7
	GAL 24 mg	273	17	10	6	*7*	9
	Placebo	286	5	1	6	*4*	3
Wilcock 2000	GAL 24 mg	220	37	20	7	11	10
	Placebo	215	12	4	7	5	0
GAL-JPN-3	GAL 16 mg	*132*	*21*	*14*	*14*	*8*[e]	*7*[f]
	GAL 24 mg	*126*	*21*	*19*	*12*	*9*[e]	*9*[f]
	Placebo	*139*	*4*	*4*	*7*	*5*[e]	*4*[f]
GAL-JPN-5	GAL 16 mg	192	13	14	10	*n. g.*	5[f]
	GAL 24 mg	194	17	11	11	*n. g.*	7[f]
	Placebo	194	6	8	9	*n. g.*	4[f]

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Extrahiert wurde der Preferred Term „Dizziness“, wenn nicht anders angegeben.

c: Extrahiert wurde der Preferred Term „Anorexia“, wenn nicht anders angegeben.

d: Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation der betrachteten Patienten, einschließlich derjenigen mit ausschließlicher zerebrovaskulärer Demenz, da für die Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskuläre Erkrankung keine separaten Angaben zu den unerwünschten Ereignissen vorliegen.

e: Extrahiert wurde „Free floating vertigo“.

f: Extrahiert wurde „Decrease in appetite“.

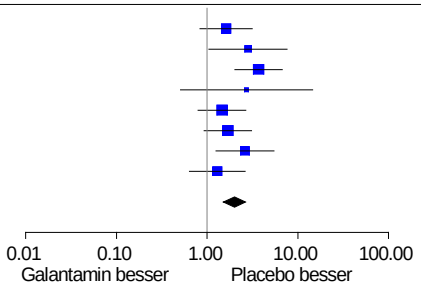
GAL: Galantamin, GAL-PRC: Galantamin Prolonged Release, n. g.: nicht genannt., N: Anzahl Patienten, UE: unerwünschte Ereignisse.

Studienabbrüche aufgrund von UE

Die nachfolgende Abbildung 6 zeigt die Meta-Analyse zu Studienabbrüchen aufgrund von UE.

Galantamin vs. Placebo
Abbruch wegen UEs
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Galantamin n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
Brodaty 2005	24/326	15/320		14.4	1.62	[0.83, 3.14]
Erkinjuntti 2002	25/188	5/97		7.2	2.82	[1.04, 7.62]
Raskind 2000	49/212	16/213		16.9	3.70	[2.03, 6.75]
Rockwood 2006	5/64	2/66		2.7	2.71	[0.51, 14.51]
Tariot 2000	27/273	20/286		16.8	1.46	[0.80, 2.67]
Wilcock 2000	31/220	19/215		16.8	1.69	[0.92, 3.10]
GAL-JPN-3	25/126	12/139		12.2	2.62	[1.25, 5.47]
GAL-JPN-5	19/194	15/194		13.0	1.30	[0.64, 2.63]
Gesamt	205/1603	104/1530		100.0	2.00	[1.52, 2.65]



Heterogenität: Q=8.33, df=7, p=0.305, I^2=15.9%
Gesamteffekt: Z Score=4.88, p<0.001, Tau=0.160

Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen.

Abbildung 6: Galantamin: Meta-Analyse zu Studienabbrüchen wegen UE

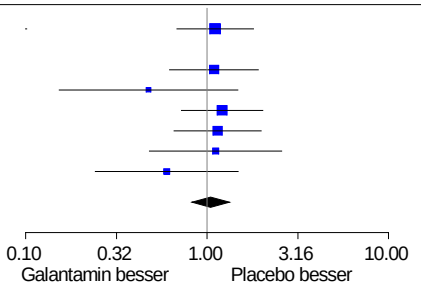
Der Vergleich von Galantamin mit Placebo zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer Placebobehandlung hinsichtlich der Studienabbrüche aufgrund von UE.

Patienten mit mindestens einem SUE

Die nachfolgende Abbildung 7 zeigt die Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE.

Galantamin vs. Placebo
SUE erlitten
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Galantamin n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
Brodaty 2005	39/326	35/320		23.8	1.11	[0.68, 1.80]
Erkinjuntti 2002	—/—	—/—		—	—	—
Raskind 2000	29/212	27/213		17.7	1.09	[0.62, 1.92]
Rockwood 2006	5/64	10/66		4.4	0.47	[0.15, 1.48]
Tariot 2000	35/273	31/286		21.1	1.21	[0.72, 2.02]
Wilcock 2000	31/220	27/215		18.2	1.14	[0.66, 1.99]
GAL-JPN-3	12/126	12/139		7.9	1.11	[0.48, 2.58]
GAL-JPN-5	8/194	13/194		6.8	0.60	[0.24, 1.48]
Gesamt	159/1415	155/1433		100.0	1.05	[0.83, 1.33]



Heterogenität: Q=3.83, df=6, p=0.700, I^2=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.37, p=0.709, Tau=0

Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen.

Abbildung 7: Galantamin: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem SUE

Der Vergleich von Galantamin mit Placebo zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE.

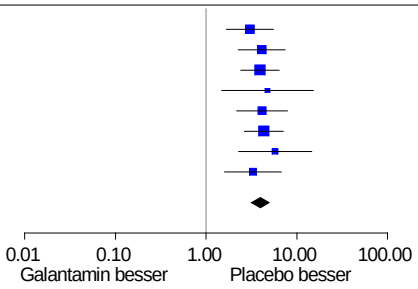
Ergebnisse zu UE, die häufig bei der Behandlung mit Cholinesterasehemmern beobachtet werden

Für alle häufig beobachteten UE wurden Meta-Analysen durchgeführt. Diese sind in Abbildung 8 bis Abbildung 13 dargestellt.

Die Meta-Analysen zu 4 der 5 Endpunkte waren homogen. Dabei zeigte sich in 3 Fällen (Übelkeit, Appetitlosigkeit und Schwindel) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zu ungunsten von Galantamin (Abbildung 8, Abbildung 12, Abbildung 13), in 1 Fall bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Galantamin (Diarrhoe, Abbildung 11). Die Meta-Analyse zum UE Erbrechen zeigte eine moderate Heterogenität (I^2 = 53 %, p = 0,039), die offensichtlich durch die Studie GAL-JPN-5 bedingt war (Abbildung 9). Es ließen sich keine inhaltlichen Gründe für das abweichende Ergebnis von Studie GAL-JPN-5 feststellen. Alle Einzelstudien außer der Studie GAL-JPN-5 zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Galantamin, und auch die Meta-Analyse dieser 7 Studien war statistisch signifikant (Abbildung 10).

Galantamin vs. Placebo
UE Übelkeit
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Galantamin n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
Brodaty 2005	45/326	16/320		14.0	3.04	[1.68, 5.51]
Erkinjuntti 2002	95/396	14/196		14.1	4.10	[2.27, 7.41]
Raskind 2000	79/212	28/213		20.9	3.92	[2.42, 6.38]
Rockwood 2006	15/64	4/66		3.6	4.74	[1.48, 15.21]
Tariot 2000	45/273	13/286		11.9	4.14	[2.18, 7.87]
Wilcock 2000	82/220	26/215		20.2	4.32	[2.64, 7.07]
GAL-JPN-3	26/126	6/139		5.7	5.76	[2.29, 14.53]
GAL-JPN-5	32/194	11/194		9.6	3.29	[1.60, 6.73]
Gesamt	419/1811	118/1629		100.0	3.96	[3.17, 4.94]



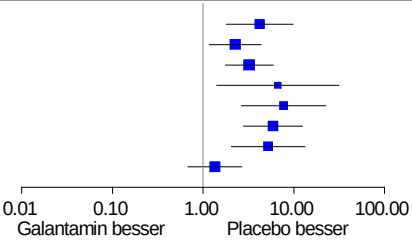
Heterogenität: Q=1.90, df=7, p=0.965, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=12.17, p<0.001, Tau=0

Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen

Abbildung 8: Galantamin: Meta-Analyse zum UE Übelkeit

Galantamin vs. Placebo
UE Erbrechen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

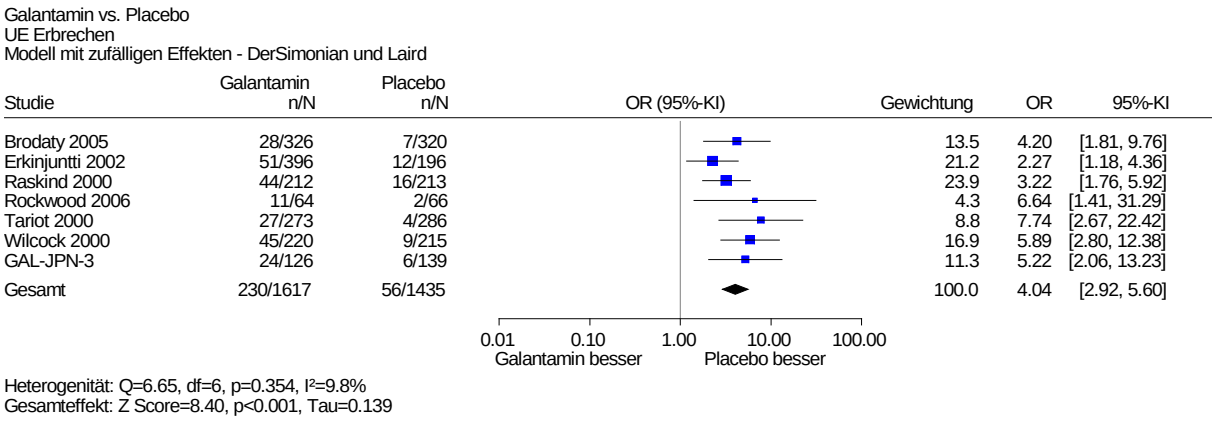
Studie	Galantamin n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
Brodaty 2005	28/326	7/320		12.5	4.20	[1.81, 9.76]
Erkinjuntti 2002	51/396	12/196		15.6	2.27	[1.18, 4.36]
Raskind 2000	44/212	16/213		16.4	3.22	[1.76, 5.92]
Rockwood 2006	11/64	2/66		5.7	6.64	[1.41, 31.29]
Tariot 2000	27/273	4/286		9.6	7.74	[2.67, 22.42]
Wilcock 2000	45/220	9/215		14.0	5.89	[2.80, 12.38]
GAL-JPN-3	24/126	6/139		11.2	5.22	[2.06, 13.23]
GAL-JPN-5	21/194	16/194		15.0	1.35	[0.68, 2.67]



Heterogenität: Q=14.75, df=7, p=0.039, I²=52.5%

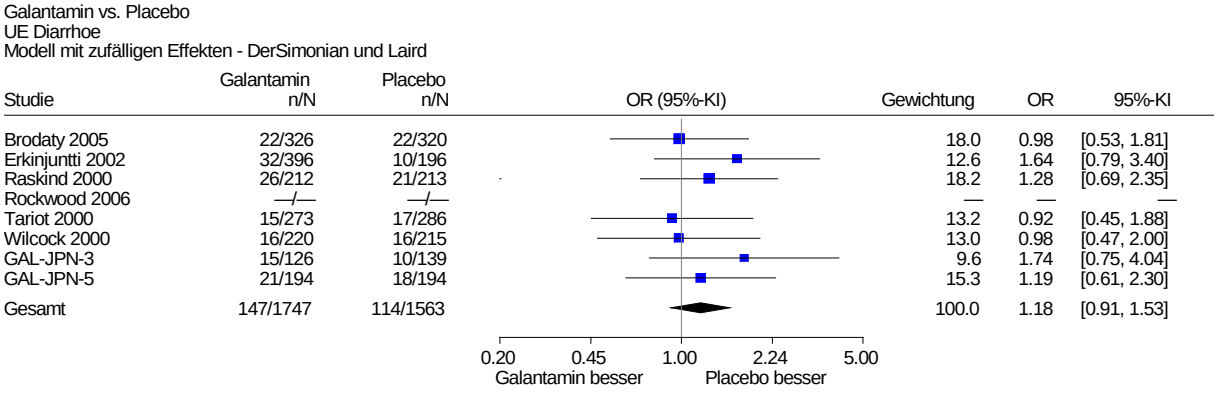
Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen.

Abbildung 9: Galantamin: Meta-Analyse zum UE „Erbrechen“



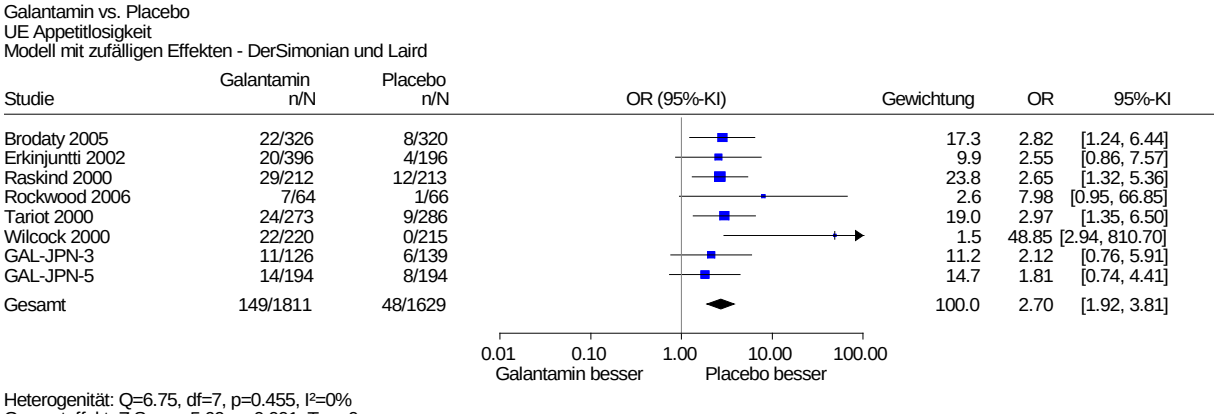
Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen.

Abbildung 10: Galantamin: Meta-Analyse zum UE Erbrechen ohne GAL-JPN-5



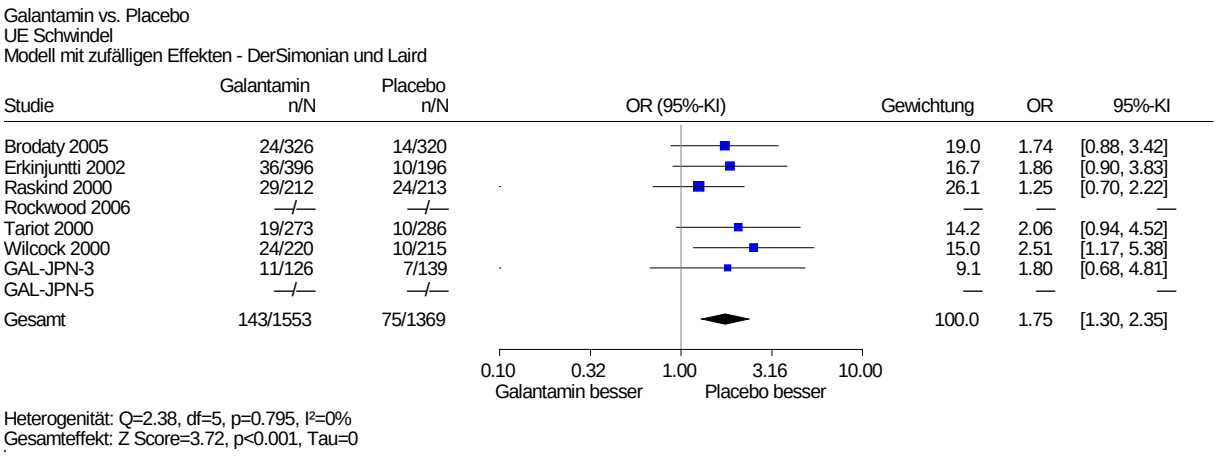
Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen.

Abbildung 11: Galantamin: Meta-Analyse zum UE Diarrhoe



Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen.

Abbildung 12: Galantamin: Meta-Analyse zum UE Appetitlosigkeit



Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen.

Abbildung 13: Galantamin: Meta-Analyse zum UE Schwindel

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab sich ein Beleg für einen Schaden von Galantamin. Es lag kein Beleg für einen Schaden von Galantamin hinsichtlich des Endpunkts schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor.

Für einzelne, bei der Behandlung mit Cholinesterasehemmern häufig beobachteten unerwünschte Ereignisse (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Schwindel) zeigte sich ebenfalls ein Beleg für einen Schaden von Galantamin. Für das unerwünschte Ereignis Diarrhoe ergab sich hingegen kein Beleg für einen Schaden.

Diese Ergebnisse entsprechen insgesamt denen im Bericht A05-19A.

5.3.1.9 Lebensqualität der betreuenden Angehörigen

Zum angehörigenrelevanten Endpunkt Lebensqualität der betreuenden Angehörigen liegen von den Galantamin-Studien keine neuen Daten vor. Da im vorliegenden Bericht im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19A das Effektmaß Hedges' g anstelle von Cohen's d Verwendung fand, wurden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt erneut berechnet und bewertet.

Die Lebensqualität der betreuenden Angehörigen wurde in 4 von 8 Studien untersucht. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 19.

Tabelle 19: Galantamin: Ergebnisse Lebensqualität der betreuenden Angehörigen

Studie		End-punkt	N[a]	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	
Brodaty 2005	GAL-PRC 16–24 mg	NPI-D	*299*	*0,1 (5,7)*[b]	*0,0*[c] [n. g.]	↔	*„n. s.”*
	GAL 16–24 mg		*303*	*-0,4 (6,1)*[b]	*-0,3*[c] [n. g.]	↗	*„n. s.”*
	Placebo		*304*	*0,3 (5,1)*[b]			
Erkinjuntti 2002[d]	GAL 24 mg	NPI-D	*167*	*-0,1 (5,4)*[b]	*-0,4* [n. g.]	↗	*„n. s.”*
	Placebo		*90*	*0,3 (5,9)*[b]			
Rockwood 2006	GAL 16–24 mg	CBS	64[e]	n. g.	Cohen’s d = -0,17	↗	0,38
	Placebo		66[e]	n. g.			
Tariot 2000	GAL 8 mg	NPI-D	116[f]	1,2 (5,9)[f]	0,3[b] [n. g.]	↘	„n. s.”[f]
	GAL 16 mg		215	-0,1 (6,0)	*-1,1* [n. g.]	↗	*„n. s.”*
	GAL 24 mg		206	-0,2 (6,5)	*-1,2* [n. g.]	↗	*„n. s.“*
	Placebo		214	0,9 (6,4)			

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Eigene Berechnung.

c: Diskrepanzen zwischen den berichteten Differenzen und den angegebenen gruppeninternen Schätzern sind vermutlich auf Adjustierungen zurückzuführen.

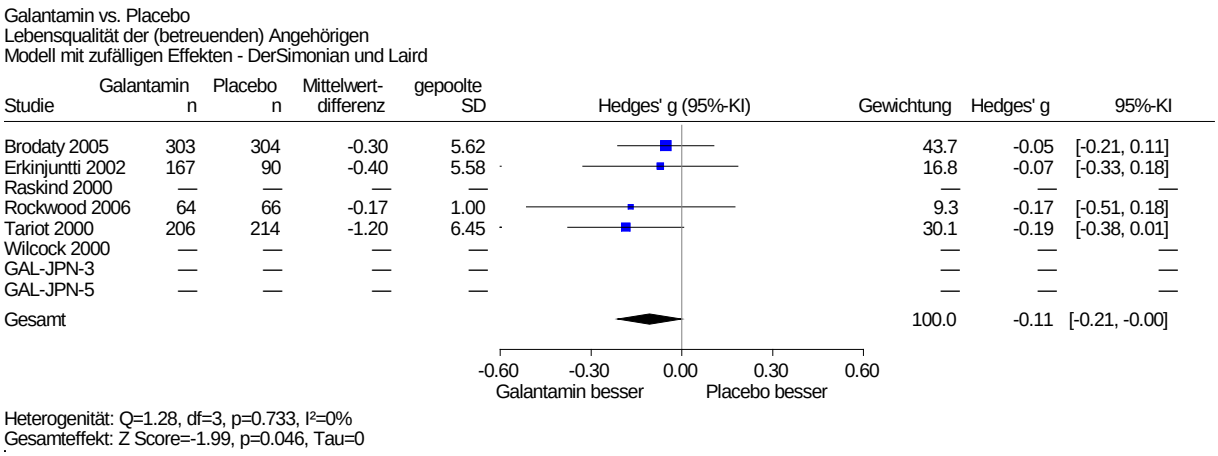
d: Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskuläre Erkrankung.

e: Anzahl randomisierter Patienten, Anzahl ausgewerteter Patienten in Publikation nicht genannt.

f: Angaben aus Cummings et al. 2004 [31].

CBS: Caregiving Burden Scale, GAL: Galantamin, GAL-PRC: Galantamin Prolonged Release, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten, n. g.: nicht genannt, NPI-D: Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung.

Die nachfolgende Abbildung 14 zeigt die Meta-Analyse zum Endpunkt Lebensqualität der betreuenden Angehörigen.



Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen.

Abbildung 14: Galantamin: Meta-Analyse Lebensqualität der betreuenden Angehörigen

Der Vergleich von Galantamin mit Placebo erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Endpunkts Lebensqualität der betreuenden Angehörigen. Auffällig war allerdings, dass die beiden Studien mit endpunktspezifisch niedrigem Verzerrungspotenzial (Brodaty 2005 und Erkinjuntti 2002) geringere Effekte zeigten als die beiden anderen Studien mit hohem Verzerrungspotenzial. Zur Frage der Bewertung der Relevanz der beobachteten Effektstärke fanden sich in der Literatur keine Angaben für die NPI-D- bzw. CBS-Skala wie z. B. eine MID für den Gruppenunterschied. Daher wurde für die Interpretation des Effekts ein statistisches Maß herangezogen. Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag bei 0,11 (95 %-KI [0,00; 0,21]). Sowohl der Effektschätzer als auch die untere Grenze des Konfidenzintervalls reichte in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts (Hedges' g < 0,2) (Abbildung 14). Somit kann nicht von einer relevanten Effektstärke ausgegangen werden.

Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt Lebensqualität der betreuenden Angehörigen wie auch im Abschlussbericht A05-19A, kein Beleg für einen Effekt zugunsten von Galantamin.

5.3.1.10 Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)

Zum angehörigenrelevanten Endpunkt Betreuungsaufwand lagen keine neuen Daten aus den Galantamin-Studien vor. Die Ergebnisse wurden im Abschlussbericht A05-19A beschrieben und bewertet.

5.3.1.11 Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand

Zum Endpunkt Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand wurden in den Galantamin-Studien keine Daten berichtet.

5.3.1.12 Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung

Zum Endpunkt Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung wurden in den Galantamin-Studien keine Daten berichtet.

5.3.1.13 Klinisches Globalurteil

Das klinische Globalurteil wurde in allen 8 Galantamin-Studien untersucht. In Tabelle 20 ist der Anteil der Responder dargestellt, d. h. der Anteil von Patienten mit einem Wert im CIBIC-plus ≤ 4 (keine Verschlechterung oder Verbesserung).

Tabelle 20: Galantamin: Ergebnisse CIBIC-plus ≤ 4 (Stabilität oder Verbesserung) (klinisches Globalurteil)

Studie		Endpunkt	N[a]	Anteil (%) mit Score ≤ 4	Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	
Brodaty 2005	GAL-PRC 16–24 mg	CIBIC-plus	291	62	5 % [n. g.]	↗	„n. s.“[b]
	GAL 16–24 mg		302	63	6 % [n. g.]	↗	„n. s.“[b]
	Placebo		301	57			
Erkinjuntti 2002[c]	GAL 24 mg	CIBIC-plus	172	75	21 % [n. g.]	↗	0,001[b]
	Placebo		92	54			
Raskind 2000	GAL 24 mg	CIBIC-plus	186	73	16 % [n. g.]	↗	< 0,01[b]
	Placebo		196	57			
Tariot 2000	GAL 8 mg	CIBIC-plus	128	53	4 % [n. g.]	↗	„n. s.“[b]
	GAL 16 mg		256	66	17 % [n. g.]	↗	< 0,001[b]
	GAL 24 mg		253	64	15 % [n. g.]	↗	< 0,001[b]
	Placebo		261	49			
Wilcock 2000	GAL 24 mg	CIBIC-plus	206	62	12 % [n. g.]	↗	< 0,05[b]
	Placebo		203	50			
Rockwood 2006	GAL 16–24 mg	CIBIC-plus	61	n.g.	-1,0[d] [n. g.]	↗	0,03
	Placebo		65	n.g.			
GAL-JPN-3	GAL 16 mg	CIBIC-plus-J	*127*	58	11 % [n. g.]	↗	*0,024*
	GAL 24 mg		*124*	56	9 % [n. g.]	↗	*0,072*
	Placebo		*136*	47			
GAL-JPN-5	GAL 16 mg	CIBIC-plus-J	*191*	58	2 % [n. g.]	↗	*0,329*
	GAL 24 mg		*192*	57	1 % [n. g.]	↗	*0,876*
	Placebo		*191*	56			

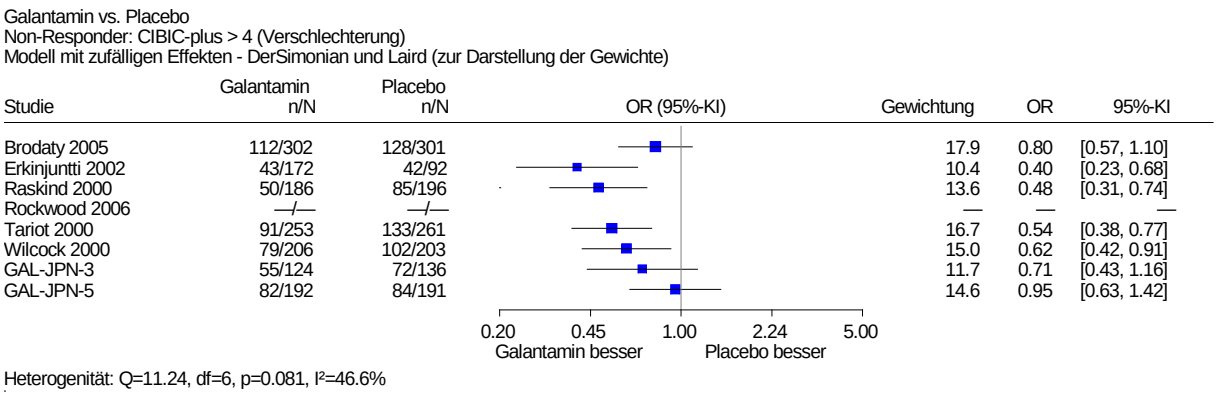
(Fortsetzung)

Tabelle 20: Galantamin: Ergebnisse CIBIC-plus ≤ 4 (Stabilität oder Verbesserung) (klinisches Globalurteil) (Fortsetzung)

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).
Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben.
b: p-Werte beruhen auf einem Vergleich der Verteilung der Patienten über 7 Kategorien (van-Elteren-Test).
c: Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskuläre Erkrankung.
d: Angaben als mittlere Differenz zur Baseline, Wert aus Abbildung geschätzt.

CIBIC-plus: Clinician's Interview-based Impression of Change mit Input des Betreuenden, CIBIC-plus-J: japanische Version des CIBIC-plus, GAL: Galantamin, GAL-PRC: Galantamin Prolonged Release, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten, n. g.: nicht genannt, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung.

Um innerhalb des Berichts eine einheitliche Darstellung der Ergebnisse im Forest Plot zu gewährleisten, bei der Vorteile zugunsten der Placebogruppe in der Abbildung zu Schätzern auf der rechten Seite und Vorteile der Verumgruppe zu Schätzern auf der linken Seite führen, wurde die Meta-Analyse zum CIBIC-plus mit den Daten zu Non-Respondern durchgeführt (Abbildung 15). Angaben zur Zahl der Responder bzw. Non-Responder lagen nur in 7 von 8 Studien vor.



Non-Response-Kriterium: Wert im CIBIC-plus > 4 (Verschlechterung). Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen.

Abbildung 15: Galantamin: Meta-Analyse CIBIC-plus-Non-Responder

Die Meta-Analyse der 7 Studien zeigte eine moderate Heterogenität (I^2 = 47 %, p = 0,08), sodass die Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers nicht sinnvoll war (Abbildung 15). Die Ergebnisse zu den Anteilen der CIBIC-plus-Non-Responder wurden somit qualitativ bewertet. Die Effektschätzer aller Studien befanden sich auf der Seite zugunsten von Galantamin. 4 von 7 Studien zeigten darüber hinaus ein statistisch signifikantes Ergebnis (Gesamtgewicht der 4 Studien etwa 56 %). Die 4 signifikanten Studien zeigten bezüglich des Endpunkts klinisches Globalurteil ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt klinisches Globalurteil, wie im Bericht A05-19A, ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Galantamin im höheren Dosierungsbereich.

5.3.1.14 Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung

In der Studie GAL-ITA-2 wurden die Patienten nach einer 12-monatigen Vorbehandlung mit Glantamin (Open-Label) einer Weiterbehandlung mit Galantamin oder einer Placebogabe randomisiert zugeordnet, sofern sie in der Open-Label-Phase auf die Galantamin-Behandlung angesprochen hatten (siehe auch Abschnitt 5.2.1.1). In dieser Studie wurden die Aktivitäten des täglichen Lebens, die kognitive Leistungsfähigkeit, das klinische Globalurteil sowie unerwünschte Ereignisse erhoben. Tabelle 21 zeigt die verwendeten Messinstrumente zur Erhebung relevanter Endpunkte. In Tabelle 22 ist eine Übersicht über die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie auf Endpunktebene dargestellt. Tabelle 23 bis Tabelle 25 zeigen die Ergebnisse der Studie GAL-ITA-2.

Zu den patientenrelevanten Endpunkten begleitende Psychopathologie, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Institutionalisierung sowie zu den angehörigenrelevanten Endpunkten Lebensqualität der betreuenden Angehörigen und Betreuungsaufwand wurden keine Daten erhoben. Ebenfalls wurden keine Daten erhoben zum interventions- und erkrankungsbedingten Aufwand und zur Patientenzufriedenheit mit der Behandlung.

Tabelle 21: Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung: Verwendete Messinstrumente in der Studie GAL-ITA-2

Studie	Aktivitäten des täglichen Lebens[a]	Kognitive Leistungs-fähigkeit[a]	Begleitende psychopathologische Symptome[a]	Lebensqualität der betreuenden Angehörigen[b]	Betreuungs-aufwand[b]	Klinisches Krankheits-stadium gemäß dem klinischen Eindruck[c]
GAL-ITA 2	DAD	**ADAS-cog11**	/	/	/	CIBIC-plus

Fettdruck: primärer Endpunkt
a: Patientenrelevante Zielgröße.
b: Angehörigenrelevante Zielgröße.
c: Ergänzende Information.
/: Zielgröße wurde nicht erhoben.
ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale, CIBIC-plus: Clinician Interview-Based Impression of Change plus caregiver input, DAD: Disability Assessment for Dementia.

In der nachfolgenden Tabelle 22 ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie GAL-ITA-2 dargestellt. Auf Studienebene lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für 2 Endpunkte der GAL-ITA-2-Studie (DAD und CIBIC-plus) ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial, und zwar aufgrund des zu hohen Anteils von Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil jeweils > 10 %). Zur Zielgröße kognitive Leistungsfähigkeit lagen 2 Operationalisierungen vor. Für den Endpunkt mittlere Veränderung in ADAS-cog lag dabei ein Nichtberücksichtigungsanteil von knapp überhalb 10 % vor, für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 4 Punkte auf der ADAS-cog-Skala lag der Nichtberücksichtigungsanteil hingegen knapp unter 10 %. Insgesamt wurde für die Zielgröße Kognition von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 22: Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Studie	Studien-ebene	Aktivitäten des täglichen Lebens	Kognition	Lebensqualität	Psychopathologie	Institutionalisierung	Mortalität	Unerwünschte Ereignisse	Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	Betreuungsaufwand	Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	Patientenzufriedenheit	Klinisches Globalurteil
GAL-ITA-2	niedrig	hoch	niedrig[a]	/	/	/	niedrig	niedrig	/	/	/	/	hoch

a: Diesem Endpunkt liegen 2 Operationalisierungen (mittlere Veränderung des ADAS-cog und Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 4 Punkte auf der ADAS-cog-Skala) zugrunde, deren Nichtberücksichtigungsanteile jeweils nahe 10 % liegen. Beim Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 4 Punkte auf der ADAS-cog-Skala liegen Daten zu jeweils 1 zusätzlichem Patienten pro Gruppe vor. Insgesamt wurde von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

/: Zielgröße wurde nicht erhoben.

Ergebnisse zu den Aktivitäten des täglichen Lebens, zur kognitiven Leistungsfähigkeit sowie zum klinischen Globalurteil

Die nachfolgende Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse zu den Aktivitäten des täglichen Lebens, zur kognitiven Leistungsfähigkeit und zum klinischen Globalurteil.

Tabelle 23: Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung: Ergebnisse zu relevanten Endpunkten der Studie GAL-ITA-2

				Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert
Endpunkt Behandlungs-gruppe	**Instrument**	**N[a]**	**Letzter beobachteter Wert (SE)[b]**	**Differenz [95 %-KI]**	**Richtung des Effekts**	
Aktivitäten des täglichen Lebens						
GAL 16 mg	DAD	*68*	*55,1 (2,2)*	*n. g.*	↘	*„n. s.“*
Placebo		*56*	*56,3 (2,4)*			
Kognitive Fähigkeiten						
GAL 16 mg	ADAS-cog	*68*	*26,9 (0,9)*	*n. g.*	↗	*„n. s.“*
Placebo		*56*	*27,9 (1,0)*			
Zeit bis Verschlechterung um ≥ 4 Punkte auf der ADAS-cog-Skala in Tagen						
GAL 16 mg	ADAS-cog	69	*726,1 (15,9)[c]*	*HR: 1,78 [1,07; 2,94][d]*	↗	*< 0,05*
Placebo		57	*552 (83,0)[c]*			
Klinisches Globalurteil: CIBIC-plus ≤ 4 (Stabilität oder Verbesserung)						
GAL 16 mg	CIBIC-plus	*37*	*Ergebnis nicht dargestellt, da > 30 % der Patienten fehlen*			
Placebo		*19*				

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Mittelwerte aus ANCOVA, adjustiert nach Baselinewert.

c: Median (SE).

d: Cox-Regression mit Adjustierung nach Baseline-DAD- und -ADAS-cog-Score; Konfidenzintervall aus SE selbst berechnet.

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale, DAD: Disability Assessment for Dementia Scale, GAL: Galantamin, HR: Hazard Ratio, n. g.: nicht genannt, N: Anzahl Patienten, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler.

Bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Galantamin und Placebo.

Bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit waren die Ergebnisse der GAL-ITA-2-Studie uneinheitlich. Der Studienendpunkt Änderungen auf der ADAS-cog-Skala im Vergleich zu Baseline zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Galantamin und Placebo. Der Studienendpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 4 Punkte auf der ADAS-cog-Skala ergab hingegen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von

Galantamin (Hazard Ratio 1,78 (95 %-KI [1,07; 2,94])). Da der Nichtberücksichtigungsanteil beim Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 4 Punkte auf der ADAS-cog-Skala knapp unter 10 % lag, wurde von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse zum Endpunkt Kognition wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung bei Respondern abgeleitet.

Die Ergebnisse zum klinischen Globalurteil waren nicht verwertbar, da 55 % der auszuwertenden Patienten in der Analyse des Endpunktes fehlten.

Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)

Zu den Endpunkten begleitende psychopathologische Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung) wurden in der Studie keine Daten berichtet.

Ergebnisse zu Todesfällen und unerwünschten Ereignissen

Die nachfolgende Tabelle 24 zeigt die Daten für Todesfälle, SUE sowie Studienabbrüchen wegen UE der GAL-ITA-2-Studie.

Tabelle 24: Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung: Ergebnisse zu Todesfällen, SUE, Abbrüchen wegen UE und UE gesamt

Studie		Aufdosierung innerhalb des ersten Monats	N[a]	Todesfälle n (%)	SUE (%)	Abbruch wegen UE n (%)	Jegliche UE n (%)
GAL-ITA-2	GAL 16 mg	16 mg	76	5 *(7)*	11 (15)	8 (11)	26 (34)
	Placebo		63	2 *(3)*	4 (6)	4 (6)	17 (27)
				p = 0,514[b]	p = 0,155[b]	p = 0,247[b]	

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Anzahl randomisierter Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Eigene Berechnung, unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [56]).

GAL: Galantamin, N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse.

In der GAL-ITA-2-Studie ergaben sich für die Endpunkte Todesfälle, SUE sowie Abbruch wegen UE jeweils numerisch auffällige, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die nachfolgende Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse zu UE, die häufig bei der Behandlung mit Cholinesterasehemmern beobachtet werden.

Tabelle 25: Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung: Ergebnisse zu häufigen UE

		N[a]	Übelkeit	Erbrechen	Diarrhoe	Schwindel[b]	Appetitlosigkeit
Studie			Anteil (%) mit UE + SUE				
GAL-ITA-2	GAL 16 mg	76	0	1	*0*	*1*	*0*
	Placebo	63	0	0	*0*	*0*	*0*

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Extrahiert wurde „Dizziness“.

GAL: Galantamin, N: Anzahl Patienten, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse.

Die berichteten Ereignisraten für die UE Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schwindel und Appetitlosigkeit waren sehr gering. Dabei zeigte sich keine auffällige Häufung in einer der Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie GAL-ITA-2

Für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Weiterbehandlung von Respondern mit Galantamin nach einer 12-monatigen Vorbehandlung. Für den Endpunkt klinisches Globalurteil ergab sich mangels verwertbarer Daten kein Beleg für einen Effekt. Zusätzlich gab es auch keinen Nachweis eines Effekts einer solchen Weiterbehandlung auf den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens.Aus den vorliegenden Daten ergab sich kein Beleg für einen Schaden einer Weiterbehandlung mit Galantamin nach einer 12-monatigen Vorbehandlung. Dies kann auch durch die Selektion der Patienten für die Weiterbehandlung (lediglich Galantamin-Responder wurden weiterbehandelt) bedingt sein.

5.3.2 Ergebnisse zu Rivastigmin-Pflaster

Tabelle 26 zeigt die verwendeten Messinstrumente zur Erhebung relevanter Endpunkte in den beiden Studien zu Rivastigmin-Pflaster.

Tabelle 26: Rivastigmin-Pflaster: verwendete Messinstrumente in den Studien

Vergleich Studie	**Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens**[a]	**Kognitive Leistungsfähigkeit**[a]	**Begleitende psychopathologische Symptome**[a]	**Lebensqualität der betreuenden Angehörigen**[b]	**Betreuungs-aufwand**[b]	**Klinisches Krankheits-stadium gemäß dem klinischen Eindruck**[c]
Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)						
IDEAL[d]	ADCS-ADL	**ADAS-cog11** (MMSE) (Ten point clock test) (TMT part A)	NPI	NPI-D	/	**ADCS-CGIC**
Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo						
IDEAL[d]	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
D1301	DAD *(Modified Crichton Scale)*	**ADAS-J-cog** (MMSE)	Behave-AD	/	/	**CIBIC-plus-J** (MENFIS)

Fettdruck: primärer Endpunkt, ( ): im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgewerteter Endpunkt zur Vermeidung von Redundanz

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Patientenrelevante Zielgröße.

b: Angehörigenrelevante Zielgröße.

c: Ergänzende Information.

d: Vierarmige Studie mit Double-Dummy-Verblindung.

/: Zielgröße wurde nicht erhoben.

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale, ADAS-J-cog: japanische Version der ADAS-cog, ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, ADCS-CGIC: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change, Behave-AD: Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale, CIBIC-plus: Clinician Interview-Based Impression of Change plus caregiver input, CIBIC-plus-J: japanische Version des CIBIC-plus, DAD: Disability Assessment for Dementia, MMSE: Mini Mental State Examination, MENFIS: Mental Function Impairment Scale, NPI: Neuropsychiatric Inventory, NPI-D: Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale, TMT: Trail Making Test.

5.3.2.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

In Tabelle 27 ist eine Übersicht über die Einstufung des Verzerrungspotenzials für beide Studien zu Rivastigmin-Pflaster auf Studienebene sowie auf Endpunktebene dargestellt. Dieser Übersicht ist zu entnehmen, dass für beide bewertete Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorlag. Für 2 Endpunkte der IDEAL-Studie (NPI und NPI-D) ergab sich sowohl beim Vergleich Rivastigmin-Pflaster vs. Rivastigmin p. o. als auch beim Vergleich Rivastigmin-Pflaster vs. Placebo ein hohes Verzerrungspotenzial, da der Anteil der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten sich deutlich zwischen den Behandlungsgruppen unterschied (Diskrepanz > 5 %). Dies galt auch für den Endpunkt Kognition beim Vergleich Rivastigmin-Pflaster vs. Placebo. Für alle anderen Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Tabelle 27: Rivastigmin: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Vergleich Studie	**Studien-ebene**	**Aktivitäten des täglichen Lebens**	**Kognition**	**Lebensqualität**	**Psychopathologie**	**Institutionalisierung**	**Mortalität**	**Unerwünschte Ereignisse**	**Lebensqualität der betreuenden Angehörigen**	**Betreuungsaufwand**	**Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand**	**Patientenzufriedenheit**	**Klinisches Globalurteil**
Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)													
IDEAL	*niedrig*	*niedrig*	*niedrig*	/	*hoch*	/	*niedrig*	*niedrig*	*hoch*	/	/	/	*niedrig*
Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo													
IDEAL	*niedrig*	*niedrig*	*hoch*	/	*hoch*	/	*niedrig*	*niedrig*	*hoch*	/	/	/	*niedrig*
D1301	*niedrig*	*niedrig*	*niedrig*	/	*niedrig*	/	*niedrig*	*niedrig*	/	/	/	/	*niedrig*

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).
/: Zielgröße wurde nicht erhoben.

5.3.2.2 Aktivitäten des täglichen Lebens

Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden in beiden Rivastigmin-Pflaster-Studien untersucht. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 28.

Tabelle 28: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zu den Aktivitäten des täglichen Lebens

Vergleich Studie		**End-punkt**	**N**[a]	**Mittlere Differenz zu Baseline (SD)**	**Behandlungsunterschied zu Vergleichsintervention**		**p-Wert**
					Differenz [95 %-KI]	**Richtung des Effekts**	
Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)							
IDEAL[b]	Rivastigmin 10 cm^2	ADCS-ADL	*293*	*-0,6*	*LSM: 0,29 [-1,13; 1,71]*	↗	*0,691*[c]
	Rivastigmin 12 mg		*297*	*-0,8*			
Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo							
IDEAL[b]	Rivastigmin 10 cm^2	ADCS-ADL	*293*	*-0,6*	*LSM: 2,02 [0,61; 3,43]*	↗	*0,005*[c]
	Placebo		*302*	*-2,5*			
D1301	Rivastigmin 5 cm^2	DAD	*269*	*-3,0 (10,3)*	*LSM: 1,06 [-0,83; 2,95]*	↗	*0,270*[d]
	Rivastigmin 10 cm^2		*269*	*-1,9 (10,7)*	*LSM: 2,17 [0,28; 4,06]*	↗	*0,024*[d]
	Placebo		*267*	*-4,2 (12,4)*			

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Daten aus ITT-RND-Population.

c: ANCOVA, adjustiert nach Baselinescore und Land.

d: ANCOVA, adjustiert nach Baselinescore.

ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, DAD: Disability Assessment for Dementia, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last observation carried forward, LSM: Least square means (adjustierte Mittelwerte), N: Anzahl Patienten, n.g.: nicht genannt, n.s.: nicht signifikant, ITT-RND: Intention-to-Treat-Auswertung aller randomisierten Patienten, p. o.: orale Applikation, SD: Standardabweichung.

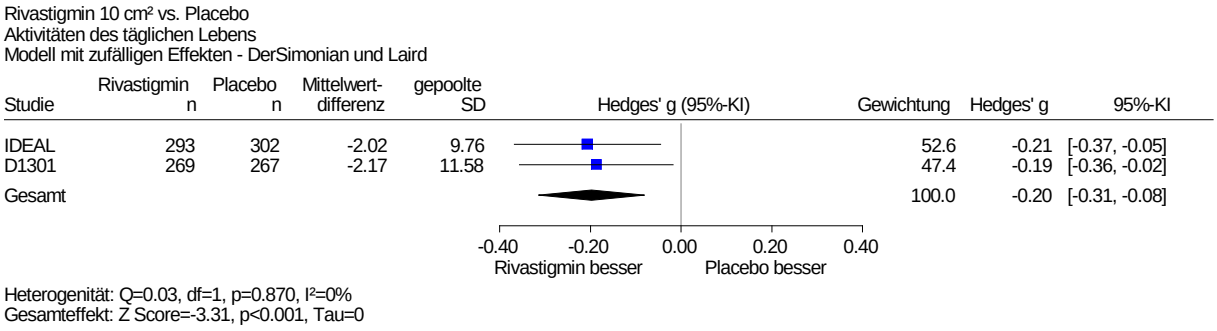
Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) vs. Rivastigmin p. o.

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Rivastigmin p. o. erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Aktivitäten des täglichen Lebens.

Rivastigmin-Pflaster vs. Placebo

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) mit Placebo zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Aktivitäten des täglichen Lebens.

Die nachfolgende Abbildung 16 zeigt eine Meta-Analyse zum Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) versus Placebo.



Mittelwertdifferenz jeweils aus ANCOVA verwendet, gepoolte SDs aus unadjustierten SDs berechnet.

Abbildung 16: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse Aktivitäten des täglichen Lebens

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Placebo erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rivastigmin. Zur Frage der Bewertung der Relevanz der beobachteten Effektstärke fanden sich in der Literatur keine Angaben für die verwendete ADCS-ADL- bzw. DAD-Skala wie z. B. eine MID für den Gruppenunterschied. Daher wurde für die Interpretation des Effekts ein statistisches Maß herangezogen. Die Effektgröße, gemessen in Standardabweichungen, lag bei 0,20 (95 %-KI [0,08; 0,31]). Da die untere Grenze des Konfidenzintervalls in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts (Hedges' $g < 0,2$) reichte, kann nicht von einer relevanten Effektstärke zugunsten von Rivastigmin-Pflaster ausgegangen werden.

Zusammenfassung

Es ergab sich für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens kein Beleg für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2 oder 10 cm^2) gegenüber Placebo. Weiterhin ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) gegenüber Rivastigmin p. o.

5.3.2.3 Kognitive Leistungsfähigkeit

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde in beiden Rivastigmin-Pflaster-Studien untersucht. In beiden Studien wurden Responderanalysen, die auf der etablierten MID von 4 Punkten für eine individuelle Veränderung auf der ADAS-cog-Skala beruhen, berichtet. Die Ergebnisse dieser Responderanalysen sind in Tabelle 29 dargestellt. Angaben zu den Mittelwertdifferenzen zur Baseline befinden sich in Anhang F.

Tabelle 29: Rivastigmin-Pflaster: Responderanalysen zur kognitiven Leistungsfähigkeit

Vergleich Studie		N[a]	ADAS-cog Verbesserung ≥ 4 N (%)[b]	Gruppenunterschied OR [95 %-KI]	p-Wert vs. Placebo
Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)					
IDEAL[b]	Rivastigmin 10 cm^2	*263*	*70 (27 %)*	*0,89 [0,61; 1,29][c]*	*0,447*
	Rivastigmin 12 mg	*272*	*79 (29 %)*		
Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo					
IDEAL[b]	Rivastigmin 10 cm^2	*263*	*70 (27 %)*	n. g.	*0,061*
	Placebo	*288*	*57 (20 %)*		
D1301	Rivastigmin 5 cm^2	*266*	*44 (17 %)*	*1,30 [0,81; 2,11][c]*	*0,329*
	Rivastigmin 10 cm^2	*268*	*46 (17 %)*	n. g.	*0,228*
	Placebo	*265*	*35 (13 %)*		

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).
a: Anzahl ausgewerteter Patienten.
b: Daten aus ITT-RDO-LOCF Population.
c: Eigene Berechnung.
ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale, ITT: Intention-to-Treat, ITT-RDO: Intention-to-Treat Population mit retrieved drop-outs, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last observation carried forward, N: Anzahl Patienten, n. g.: nicht genannt, OR: Odds Ratio.

Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) vs. Rivastigmin p. o.

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Rivastigmin p. o. erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Endpunkts kognitive Leistungsfähigkeit. Damit ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Rivastigmin-Pflaster gegenüber Rivastigmin p. o.

Rivastigmin-Pflaster vs. Placebo

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) mit Placebo zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Placebo zeigten beide Einzelstudien jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Ergebnisse der beiden Studien wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Um innerhalb des Berichts eine einheitliche Darstellung der Ergebnisse im Forest Plot zu gewährleisten, bei der Vorteile zugunsten der Placebogruppe in der Abbildung zu Schätzern auf der rechten Seite und Vorteile der Verumgruppe zu Schätzern auf der linken Seite führen, wurde die Meta-Analyse zur ADAS-cog mit den Daten der Non-Responder durchgeführt (Abbildung 17).

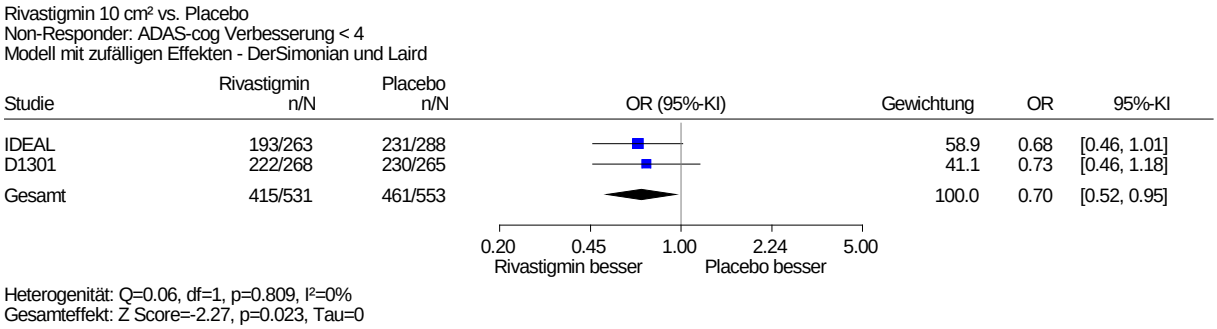


Abbildung 17: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse ADAS-cog-Non-Responder

Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rivastigmin-Pflaster hinsichtlich des Anteils der ADAS-cog-Non-Responder (Abbildung 17). Die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls lag mit 0,95 nahe bei 1 (d. h. Gruppengleichheit). In die Meta-Analyse ging die für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftete IDEAL-Studie mit einem Gewicht von fast 60 % ein. Es war daher eine Überprüfung der Robustheit dieses Ergebnisses mittels Sensitivitätsanalysen notwendig.

Sensitivitätsanalysen

Bei der IDEAL-Studie unterschied sich die Anzahl der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten zwischen der Rivastigmin-Pflaster- und der Placebogruppe deutlich (Diskrepanz > 5 %). In einer Sensitivitätsanalyse wurden alle Patienten, die nicht in die ITT-LOCF-RDO-Analyse eingingen, als Non-Responder definiert (Abbildung 18). Da die Verwendung von LOCF-Daten als Ersetzungsstrategie für fehlende Werte bei der Alzheimer Demenz aufgrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung problematisch sein kann [57,58], wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der alle Patienten, die nicht vollständig bis zum Studienende nachbeobachtet wurden, in beiden Gruppen als Non-Responder gewertet wurden (Abbildung 19). Diese Analyse wurde auf Basis der im Studienbericht der IDEAL-Studie vorliegenden Informationen zu bis zum Studienende beobachteten Patienten („Observed Cases“) durchgeführt.

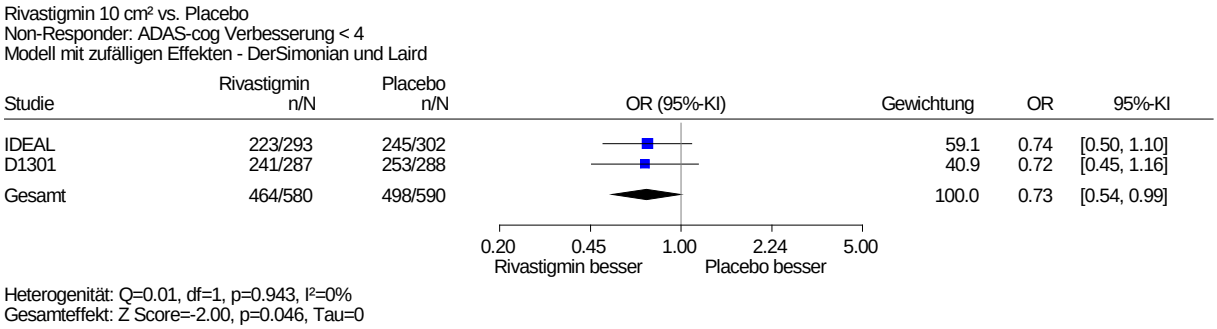


Abbildung 18: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse ADAS-cog-Non-Responder - Sensitivitätsanalyse: alle nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten wurden als ADAS-cog-Non-Responder (ADAS-cog Verbesserung < 4) eingestuft

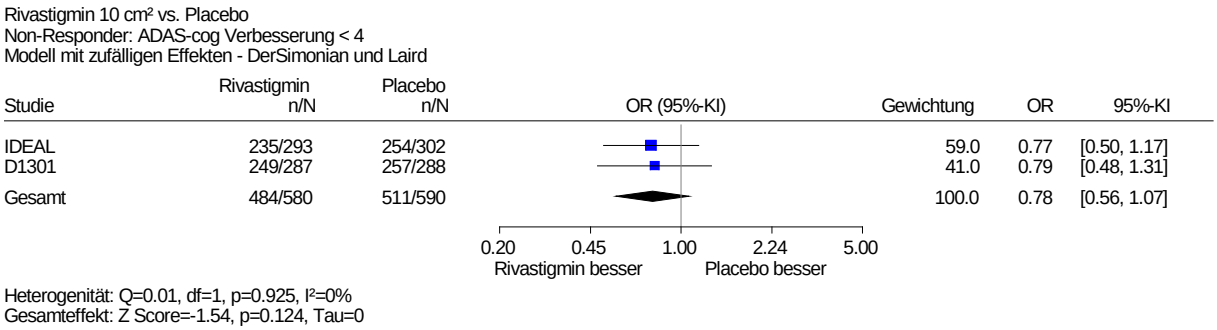


Abbildung 19: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse ADAS-cog-Non-Responder - Sensitivitätsanalyse: alle nicht vollständig beobachteten Patienten wurden als Non-Responder (ADAS-cog Verbesserung < 4) eingestuft

In der in Abbildung 18 dargestellten Sensitivitätsanalyse zeigte sich weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2), wobei die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls mit 0,99 noch näher an 1 rückte. In der zweiten Sensitivitätsanalyse (Abbildung 19) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) und Placebo. Damit konnte insgesamt nicht ausgeschlossen werden, dass die Gesamtaussage durch die unterschiedlichen Anteile nicht in der Auswertung berücksichtigter Patienten maßgeblich beeinflusst wurde. Zusammenfassend wurde von einem Hinweis auf einen Effekt von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) auf die kognitive Leistungsfähigkeit ausgegangen.

Subgruppenanalyse zum Alter

Für das Merkmal Alter ergab sich ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation (Interaktion: p = 0,142) für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit. Verwendet wurde dabei die in beiden Studien vorab definierte Altersgrenze von 75 Jahren. Allerdings lagen Subgruppenanalysen für die beiden relevanten Studien nur zu den Mittelwertdifferenzen,

nicht jedoch zu den Responderanalysen vor. Das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse ist in Abbildung 20 dargestellt.

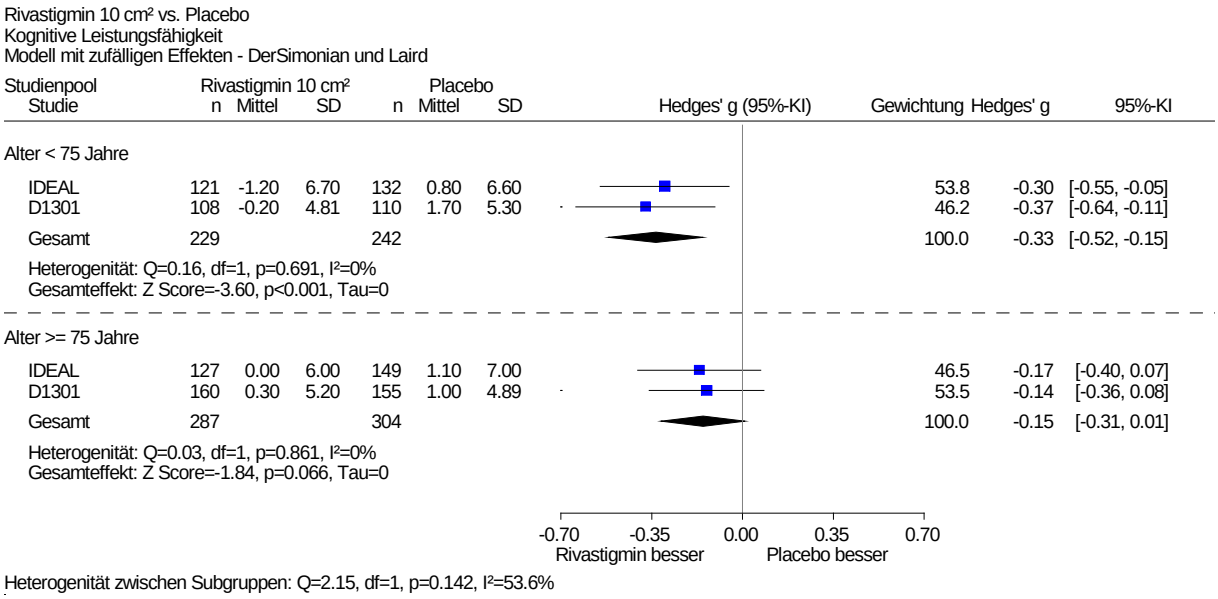


Abbildung 20: Rivastigmin-Pflaster: Subgruppenanalyse kognitive Leistungsfähigkeit, Merkmal Alter

Die Subgruppenanalyse für das Merkmal Alter für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) für Patienten < 75 Jahre, aber nicht für Patienten ≥ 75 Jahre. Ausgehend von der Gesamtanalyse ergab sich für Patienten < 75 Jahre weiterhin ein Hinweis auf einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Da lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation vorlag, wurde auch ein Effekt in der Gruppe von Patienten ≥ 75 Jahre nicht vollständig negiert. Aufgrund der unsicheren Datenlage liegt jedoch für die Altersgruppe nur ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) vor.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergab sich bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit ein Hinweis auf einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2). Dieser Hinweis gilt für Patienten < 75 Jahre. Für Patienten ≥ 75 Jahre ist die Datenlage weniger sicher, sodass sich nur ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) ergibt. Für Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) ergab sich kein Beleg für einen Nutzen im Bereich kognitive Leistungsfähigkeit.

5.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien zu Rivastigmin-Pflaster keine Daten berichtet.

5.3.2.5 Begleitende psychopathologische Symptome

Die begleitenden psychopathologischen Symptome wurden in beiden Studien zu Rivastigmin-Pflaster untersucht. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 30.

Tabelle 30: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen

Vergleich Studie		End-punkt	N[a]	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Vergleichsintervention		p-Wert
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	
Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)							
IDEAL[b]	Rivastigmin 10 cm^2	NPI-12	*264*	*-1,7 (11,5)*	*LSM: 0,24 [-1,66; 2,15]*	↘	*0,804*[c]
	Rivastigmin 12 mg		*273*	*-2,3 (12,3)*			
Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo							
IDEAL[b]	Rivastigmin 10 cm^2	NPI-12	*264*	*-1,7 (11,5)*	*LSM: -0,39 [-2,27; 1,49]*	↗	*0,683*[c]
	Placebo		*288*	*-1,8 (13,8)*			
D1301	Rivastigmin 5 cm^2	Behave-AD	*269*	*-0,1 (4,2)*	*LSM: 0,0 [-0,7; 0,6]*	↔	*0,911*[d]
	Rivastigmin 10 cm^2		*270*	*-0,3 (4,7)*	*LSM: -0,1 [-0,8; 0,6]*	↗	*0,795*[d]
	Placebo		*267*	*-0,1 (3,8)*			

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗), eine Verschlechterung (↘) oder keinen Unterschied (↔) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Daten aus ITT-RDO-LOCF-Population.

c: ANCOVA adjustiert nach Baselinescore und Land.

d: ANCOVA adjustiert nach Baselinescore.

Behave-AD: Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last observation carried forward, LSM: Least square means (adjustierte Mittelwerte), N: Anzahl Patienten, NPI: Neuropsychiatric Inventory, ITT-RDO: Intention-to-Treat Population mit retrieved drop-outs, p. o.: orale Applikation, SD: Standardabweichung.

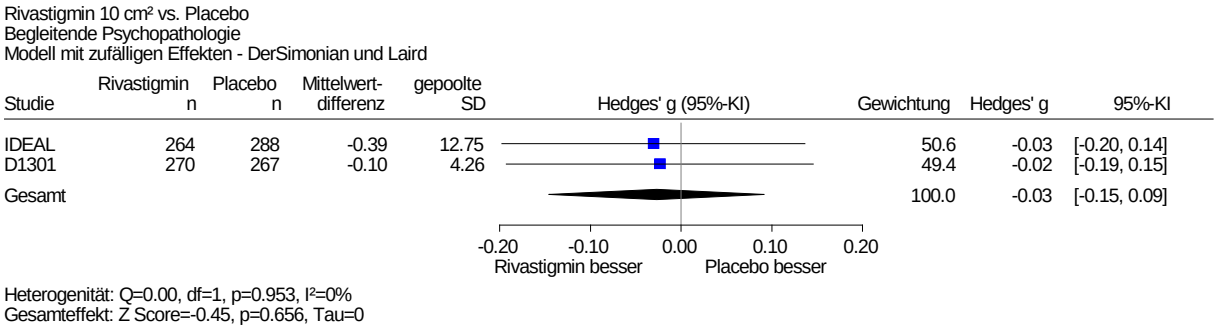
Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) vs. Rivastigmin p. o.

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Rivastigmin p. o. erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Endpunkts begleitende Psychopathologie.

Rivastigmin-Pflaster vs. Placebo

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) mit Placebo zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die nachfolgende Abbildung 21 zeigt die Meta-Analyse zum Endpunkt begleitende Psychopathologie bei dem Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) vs. Placebo. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.



Mittelwertdifferenz jeweils aus ANCOVA verwendet, gepoolte SDs aus unadjustierten SDs berechnet.

Abbildung 21: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse begleitende Psychopathologie

Zusammenfassung

Für den Endpunkt begleitende psychopathologische Symptome ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) gegenüber Rivastigmin p. o. Weiterhin ergab sich bezüglich dieses Endpunkts kein Beleg für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2 oder 10 cm^2) gegenüber Placebo.

5.3.2.6 Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)

Zum Endpunkt Notwendigkeit einer vollstationären Pflege wurden in den Studien zu Rivastigmin-Pflaster keine Daten berichtet.

5.3.2.7 Mortalität

In keiner der beiden Studien zu Rivastigmin-Pflaster wurde die Mortalität als Endpunkt definiert. Im Rahmen der Bewertung der Sicherheit der Medikation wurden jedoch Todesfälle berichtet. In beiden Studien wurde über nur wenige Todesfälle innerhalb des Berichtszeitraums berichtet. Dabei zeigte sich keine auffällige Häufung in einer der Behandlungsgruppen (Tabelle 31).

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für eine gegenüber Placebo oder Rivastigmin p. o. veränderte Mortalität unter einer Rivastigmin-Pflaster-Therapie (5 cm^2 oder 10 cm^2). Allerdings lagen nur wenige Daten und keine auf diesen Endpunkt ausgerichteten Studien vor.

5.3.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen in den beiden Studien zu Rivastigmin-Pflaster wurde anhand von unerwünschten Ereignissen insgesamt, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse, Todesfällen, sowie einzelner unerwünschter Ereignisse, die häufig bei der Behandlung mit Cholinesterasehemmern beobachtet werden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Appetitlosigkeit), operationalisiert. Darüber hinaus wurden auch die Ergebnisse zu Hautirritationen dargestellt.

Tabelle 31 liefert einen Überblick über die Gesamtanteile unerwünschter Ereignisse (UE), Gesamtanteile schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), Studienabbrüche wegen UE sowie Todesfälle. Tabelle 32 liefert einen Überblick über häufig beobachtete UE, Tabelle 33 die Ergebnisse zu Hautirritationen.

Tabelle 31: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zu den Todesfällen, SUE, Abbrüchen wegen UE und UE gesamt

Vergleich Studie		**Aufdosierung innerhalb des ersten Monats**	**N**[a]	**Todes-fälle n (%)**	**SUE n (%)**	**Abbruch wegen UE n (%)**	**Jegliche UE n (%)**
Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)							
IDEAL	Rivastigmin 10 cm^2	*5 cm^2*	291	5 *(2)*	*23* (8)	*31* (11)	147 (51)
	Rivastigmin 12 mg	*3 mg*	294	2 *(1)*	*21* (7)	*25* (9)	186 (63)
					p = 0,804[b]	p = 0,399[b]	
Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo							
IDEAL	Rivastigmin 10 cm^2	*5 cm^2*	291	5 *(2)*	*23* (8)	*31* (11)	147 (51)
	Placebo		302	4 *(1)*	*26* (9)	*18* (6)	139 (46)
D1301	Rivastigmin 5 cm^2	*2,5 cm^2*	*282*	*1 (< 1)*	*14 (5)*	*39 (14)*	*243 (86)*
					p = 0,377[b,c]	p = 0,019[b,c]	
	Rivastigmin 10 cm^2	*2,5 cm^2*	*287*	*0 (0)*	*18 (6)*	*34 (12)*	*248 (86)*
	Placebo		*286*	*1 (< 1)*	*20 (7)*	*22 (8)*	*222 (78)*

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Eigene Berechnung, unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [56]).

c: p-Wert für Vergleich mit Placebo.

N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, p. o.: orale Applikation, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 32: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zu häufigen UE

Vergleich Studie		**N**[a]	**Übelkeit**	**Erbrechen**	**Diarrhoe**	**Schwindel**[b]	**Appetit-losigkeit**[c]
			Anteil (%) mit UE				
Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)							
IDEAL	Rivastigmin 10 cm^2	291	7	6	6	2	*2*
	Rivastigmin 12 mg	294	23	17	5	8	*5*
			p < 0,001[d]	p < 0,001[d]	p = 0,751[d]	p = 0,005[d]	p = 0,130[d]
Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo							
IDEAL	Rivastigmin 10 cm^2	291	7	6	6	2	*2*
	Placebo	302	5	3	3	2	*1*
D1301	Rivastigmin 5 cm^2	*282*	*1*	*4*	*4*	*< 1*	*1*
			p = 0,086[d,e]	p > 0,999[d,e]	p = 0,386[d,e]	p = 0,329[d,e]	p = 0,664[d,e]
	Rivastigmin 10 cm^2	*287*	*7*	*8*	*3*	*2*	*2*
	Placebo	*286*	*3*	*4*	*2*	*0*	*1*

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

a: Anzahl ausgewerteter Patienten.

b: Extrahiert wurde der Preferred Term „Dizziness“, wenn nicht anders angegeben.

c: Extrahiert wurde der Preferred Term „Anorexia“, wenn nicht anders angegeben.

d: Eigene Berechnung, unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [56]).

e: p-Wert für Vergleich mit Placebo.

p. o.: orale Applikation, Riva: Rivastigmin, UE: unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 33: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zu Hautirritationen, erfasst anhand der Investigator Skin Irritation Rating Scale

Studie	N		Erythem	Ödem	Schuppung	Risse[b]	Juckreiz	Schmerz, Stechen, Brennen	Jegliche moderate oder schwere Hautirritation
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
IDEAL									
Rivastigmin 10 cm^2	*283*	Gesamt:	*140 (49,5)*	*45 (15,9)*	*55 (19,4)*	*13 (4,6)*	*88 (31,1)*	*33 (11,7)*	*k. A.*
		Moderat oder schwer:	*32 (11,3)*	*8 (2,8)*	*6 (2,1)*	*1 (0,4)*	*28 (9,9)*	*5 (1,8)*	
		p-Wert[a] vs. Riva 12 mg	p < 0,001	p = 0,054	p = 0,152	p = 0,338	p < 0,001	p = 0,497	
Rivastigmin 12 mg	*289*	Gesamt:	*87 (30,1)*	*26 (9,0)*	*35 (12,1)*	*13 (4,5)*	*62 (21,5)*	*19 (6,6)*	*k. A.*
		Moderat oder schwer:	*11 (3,8)*	*2 (0,7)*	*2 (0,7)*	*0 (0)*	*9 (3,1)*	*3 (1,0)*	
Placebo	*300*	Gesamt:	*84 (28,0)*	*33 (11,0)*	*34 (11,3)*	*11 (3,7)*	*64 (21,3)*	*20 (6,7)*	*k. A.*
		Moderat und schwer:	*10 (3,3)*	*0 (0)*	*0 (0)*	*0 (0)*	*10 (3,3)*	*2 (0,7)*	
D1301									
Rivastigmin 5 cm^2	*282*	Gesamt:	*217 (77,0)*	*66 (23,4)*	*42 (14,9)*	*16 (5,7)*	*168 (59,6)*	*23 (8,2)*	*74 (26,2)*
		Moderat oder schwer:	*57 (20,2)*	*12 (4,3)*	*4 (1,4)*	*1 (0,4)*	*54 (19,1)*	*2 (0,7)*	
		p-Wert[a] vs. Placebo	p < 0,001	p = 0,018	p = 0,804	p = 0,204	p > 0,999	p = 0,578	p < 0,001
Rivastigmin 10 cm^2	*287*	Gesamt:	*222 (77,4)*	*66 (23,0)*	*29 (10,1)*	*12 (4,2)*	*179 (62,4)*	*11 (3,8)*	*76 (26,5)*
		Moderat oder schwer:	*60 (20,9)*	*9 (3,1)*	*3 (1,0)*	*0 (0)*	*56 (19,5)*	*0 (0)*	
Placebo	*284*	Gesamt:	*125 (44,0)*	*23 (8,1)*	*20 (7,0)*	*15 (5,3)*	*108 (38,0)*	*10 (3,5)*	*25 (8,8)*
		Moderat oder schwer:	*11 (3,9)*	*3 (1,1)*	*5 (1,8)*	*1 (0,4)*	*19 (6,7)*	*1 (0,4)*	

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen). Alle Gesamtzahlen und Prozente sind selbst berechnet.
a: Eigene Berechnung, unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [56]), p-Werte beziehen sich auf die Unterschiede in den Ereignisraten mit moderater oder schwerer Reaktion.
b: Bei der Kategorie „Risse“ wurden anstelle von „moderat oder schwer“ die Unterteilungen „single or some deep wide fissures“ und „deep fissures with bleeding“ zusammengefasst.
k. A.: keine Angaben , N: Anzahl ausgewerteter Patienten.

Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) vs. Rivastigmin p. o.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) und Rivastigmin p. o. hinsichtlich der Anzahl von SUE und Studienabbrüchen aufgrund von UE. Für die UE Übelkeit, Erbrechen und Schwindel ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die UE Diarrhoe und Appetitlosigkeit.

Beim Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Rivastigmin p. o. ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Rivastigmin-Pflaster für die UE Erythem und Juckreiz (jeweils moderate oder schwere Reaktion). Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die UE Ödem, Risse, Schuppung und Schmerz, Stechen, Brennen (jeweils moderate oder schwere Reaktion).

Rivastigmin-Pflaster vs. Placebo

Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2)

Unter Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) traten statistisch signifikant mehr Studienabbrüche wegen UE auf als unter Placebo. Bezüglich der SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch für die in Tabelle 32 dargestellten häufig auftretenden UE ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Beim Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) mit Placebo zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Rivastigmin-Pflaster für die UE Erythem und Ödem (jeweils moderate oder schwere Reaktion) sowie jegliche moderate oder schwere Hautirritation. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die UE Schuppung, Risse, Juckreiz und Schmerz, Stechen, Brennen (jeweils moderate oder schwere Reaktion).

Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2)

Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) vs. Placebo wurden Meta-Analysen zu den einzelnen Endpunkten durchgeführt (Abbildung 22 bis Abbildung 33).

Unter Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) traten Studienabbrüche wegen UE statistisch signifikant häufiger auf als unter Placebo (Abbildung 22). Bezüglich der SUE bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 23).

Übelkeit (Abbildung 24) und Erbrechen (Abbildung 25) traten unter Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) statistisch signifikant häufiger auf als unter Placebo, nicht jedoch Diarrhoe (Abbildung 26), Appetitlosigkeit (Abbildung 27) und Schwindel (Abbildung 28).

Bezüglich des Komplexes Hautirritationen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) gegenüber Placebo hinsichtlich der UE Erythem (Abbildung 29), Ödem (Abbildung 30) und Juckreiz (Abbildung 32). Die Meta-Analyse zum UE Schuppung zeigte eine hohe Heterogenität (I^2 = 77 %, p = 0,04),

sodass die Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers nicht sinnvoll war (Abbildung 31). Beide Studien zeigten jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich des UE Schmerz, Stechen, Brennen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) und Placebo (Abbildung 33). Für das UE Risse zeigte sich keine auffällige Häufung in einer der Behandlungsgruppen. Da in beiden Studien nur sehr wenige Ereignisse in dieser Kategorie (Risse) auftraten, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

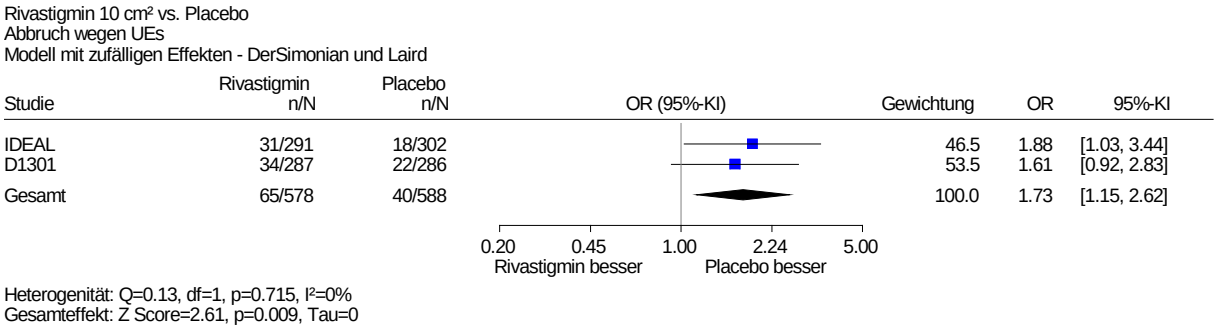


Abbildung 22: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zu Studienabbrüchen wegen UE

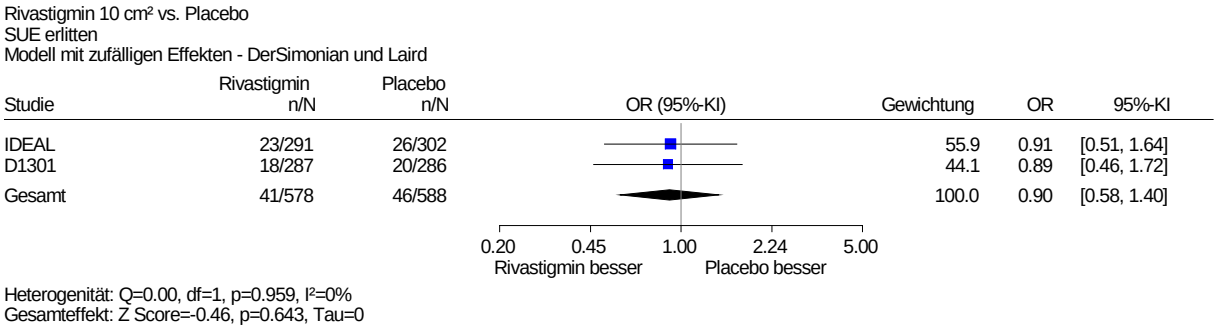


Abbildung 23: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem SUE

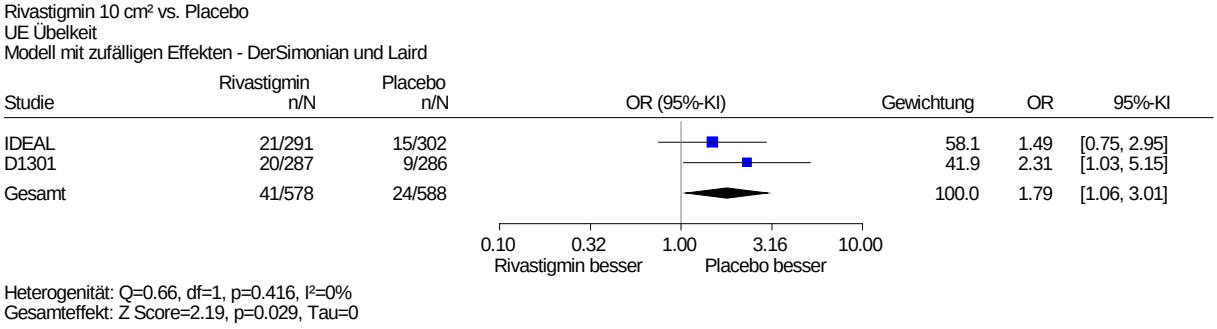
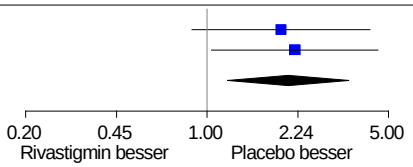


Abbildung 24: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Übelkeit

Rivastigmin 10 cm² vs. Placebo
UE Erbrechen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Rivastigmin n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
IDEAL	18/291	10/302		46.6	1.93	[0.87, 4.24]
D1301	23/287	11/286		53.4	2.18	[1.04, 4.56]
Gesamt	41/578	21/588		100.0	2.06	[1.20, 3.53]

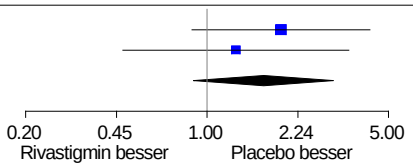


Heterogenität: Q=0.05, df=1, p=0.823, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.62, p=0.009, Tau=0

Abbildung 25: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Erbrechen

Rivastigmin 10 cm² vs. Placebo
UE Diarrhoe
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Rivastigmin n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
IDEAL	18/291	10/302		61.6	1.93	[0.87, 4.24]
D1301	9/287	7/286		38.4	1.29	[0.47, 3.51]
Gesamt	27/578	17/588		100.0	1.65	[0.89, 3.07]

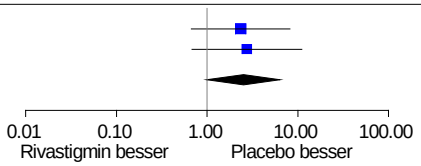


Heterogenität: Q=0.38, df=1, p=0.539, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.58, p=0.113, Tau=0

Abbildung 26: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Diarrhoe

Rivastigmin 10 cm² vs. Placebo
UE Appetitlosigkeit
Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio

Studie	Rivastigmin n/N	Placebo n/N	Peto OR (95%-KI)	Gewichtung	Peto OR	95%-KI
IDEAL	7/291	3/302		55.5	2.34	[0.67, 8.16]
D1301	6/287	2/286		44.5	2.74	[0.68, 11.06]
Gesamt	13/578	5/588		100.0	2.51	[0.99, 6.37]

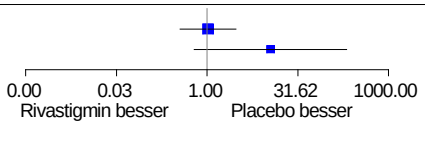


Heterogenität: Q=0.03, df=1, p=0.868, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.94, p=0.052

Abbildung 27: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Appetitlosigkeit

Rivastigmin 10 cm² vs. Placebo
UE Schwindel
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Rivastigmin n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
IDEAL	7/291	7/302		65.4	1.04	[0.36, 3.00]
D1301	5/287	0/286		34.6	11.16	[0.61, 202.69]

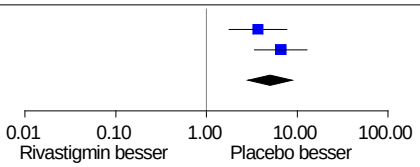


Heterogenität: Q=2.48, df=1, p=0.116, I²=59.6%

Abbildung 28: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Schwindel

Rivastigmin 10 cm² vs. Placebo
Skin Irritation Rating Scale: Erythem
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Rivastigmin n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
IDEAL	32/283	10/300		46.5	3.70	[1.78, 7.67]
D1301	60/287	11/284		53.5	6.56	[3.37, 12.77]
Gesamt	92/570	21/584		100.0	5.02	[2.87, 8.81]

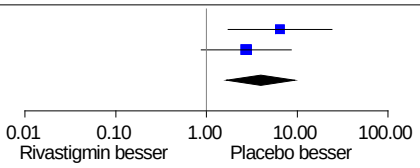


Heterogenität: Q=1.30, df=1, p=0.255, I²=22.9%
Gesamteffekt: Z Score=5.63, p<0.001, Tau=0.194

Abbildung 29: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Erythem

Rivastigmin 10 cm² vs. Placebo
Skin Irritation Rating Scale: Ödem
Modell mit festem Effekt - Peto Odds Ratio

Studie	Rivastigmin n/N	Placebo n/N	Peto OR (95%-KI)	Gewichtung	Peto OR	95%-KI
IDEAL	8/283	0/300		43.0	6.44	[1.73, 24.03]
D1301	9/287	3/284		57.0	2.74	[0.87, 8.60]
Gesamt	17/570	3/584		100.0	3.96	[1.67, 9.38]

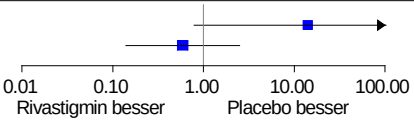


Heterogenität: Q=0.92, df=1, p=0.337, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.13, p=0.002

Abbildung 30: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Ödem

Rivastigmin 10 cm² vs. Placebo
Skin Irritation Rating Scale: Schuppung
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Rivastigmin n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
IDEAL	6/283	0/300		42.9	14.08	[0.79, 251.05]
D1301	3/287	5/284		57.1	0.59	[0.14, 2.49]

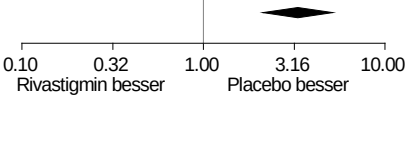


Heterogenität: Q=4.22, df=1, p=0.040, I²=76.3%

Abbildung 31: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Schuppung

Rivastigmin 10 cm² vs. Placebo
Skin Irritation Rating Scale: Juckreiz
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Rivastigmin n/N	Placebo n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
IDEAL	28/283	10/300		35.5	3.18	[1.52, 6.68]
D1301	56/287	19/284		64.5	3.38	[1.95, 5.86]
Gesamt	84/570	29/584		100.0	3.31	[2.13, 5.15]



Heterogenität: Q=0.02, df=1, p=0.899, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=5.31, p<0.001, Tau=0

Abbildung 32: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Juckreiz

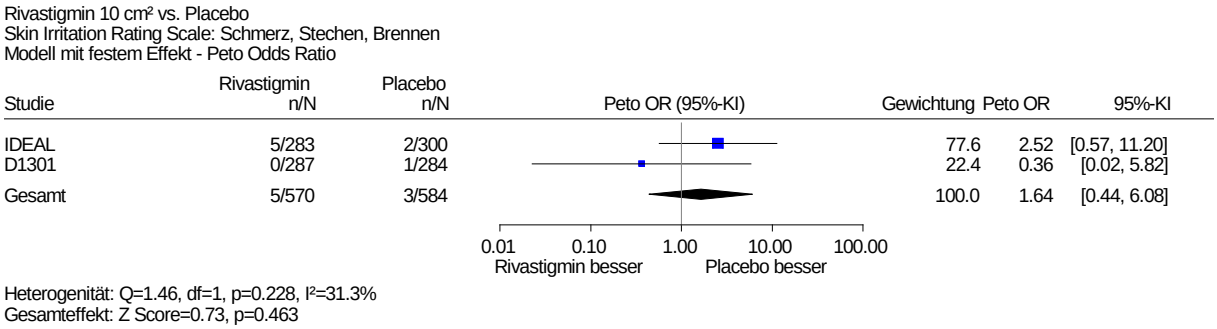


Abbildung 33: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse zum UE Schmerz, Stechen, Brennen

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) versus Rivastigmin p. o.

Hinsichtlich einzelner unerwünschter Ereignisse (Übelkeit, Erbrechen und Schwindel) ergab sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) im Vergleich zu Rivastigmin p. o. Demgegenüber ergab sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) für die unerwünschten Ereignisse Erythem und Juckreiz. Für die übrigen betrachteten UE sowie für die Studienabbrüche wegen UE und SUE ergab sich kein Beleg für einen höheren oder geringeren Schaden von Rivastigmin-Pflaster gegenüber Rivastigmin p. o.

Rivastigmin-Pflaster versus Placebo

Es gibt einen Hinweis auf einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2), da im Vergleich zu Placebo häufiger Studienabbrüche wegen UE sowie Hautirritationen in Form von Erythemen und Ödemen auftreten. Es gibt keinen Beleg dafür, dass unter Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) andere Hautirritationen, häufig bei der Behandlung mit Cholinesterasehemmern beobachtete UE oder SUE häufiger auftreten als unter Placebo.

Es gibt einen Beleg für einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2), da im Vergleich zu Placebo häufiger Studienabbrüche wegen der UE Übelkeit und Erbrechen sowie Hautirritationen in Form von Erythemen, Ödemen und Juckreiz auftreten. Es gibt keinen Beleg dafür, dass unter Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) andere Hautirritationen, Appetitlosigkeit, Diarrhoe und Schwindel oder SUE häufiger auftreten als unter Placebo.

5.3.2.9 Lebensqualität der betreuenden Angehörigen

Ergebnisse zur Lebensqualität der betreuenden Angehörigen

Die Lebensqualität der betreuenden Angehörigen wurde nur in einer der beiden Studien zu Rivastigmin-Pflaster (IDEAL) untersucht. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 34.

Tabelle 34: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zur Lebensqualität der betreuenden Angehörigen

Vergleich Studie		**End-punkt**	**N**[a]	**Mittlere Differenz zu Baseline (SD)**	**Behandlungsunterschied zu Vergleichsintervention**		**p-Wert**
					Differenz LSM [95 %-KI]	**Richtung des Effekts**	
Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)							
IDEAL[b]	Rivastigmin 10 cm^2	NPI-D	*264*	*-1,1 (5,7)*	*-0,16 [-1,09; 0,78]*	↗	*0,742*
	Rivastigmin 12 mg		*273*	*-1,2 (6,6)*			
Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo							
IDEAL[b]	Rivastigmin 10 cm^2	NPI-D	*264*	*-1,1 (5,7)*	*-0,07 [-0,99; 0,85]*	↗	*0,886*
	Placebo		*288*	-1,1 (6,3)			

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗), eine Verschlechterung (↘) oder keinen Unterschied (↔) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Werte aus ITT-RDO-LOCF-Population.

ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last observation carried forward, LSM: Least square means (adjustierte Mittelwerte), N: Anzahl Patienten, ITT-RDO: Intention-to-T reat-Population mit retrieved drop-outs, NPI-D: Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale, p. o.: orale Applikation, SD: Standardabweichung.

Weder der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Rivastigmin p. o. noch mit Placebo erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Endpunkts Lebensqualität der betreuenden Angehörigen.

Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt Lebensqualität der betreuenden Angehörigen kein Beleg für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) gegenüber Placebo. Weiterhin ergab sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) gegenüber Rivastigmin p. o.

5.3.2.10 Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)

Zum Endpunkt Betreuungsaufwand wurden in den Studien zu Rivastigmin-Pflaster keine Daten berichtet.

5.3.2.11 Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand

Zum Endpunkt Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand wurden in den Studien zu Rivastigmin-Pflaster keine Daten berichtet.

5.3.2.12 Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung

Zum Endpunkt Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung wurden in den Studien zu Rivastigmin-Pflaster keine Daten berichtet.

5.3.2.13 Klinisches Globalurteil

Das klinische Globalurteil wurde in beiden Studien zu Rivastigmin-Pflaster untersucht. In Tabelle 35 ist der Anteil der Responder dargestellt, d. h. der Anteil von Patienten mit einem Wert im CIBIC-plus ≤ 4 (keine Verschlechterung oder Verbesserung).

Tabelle 35: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse CIBIC-plus bzw. ADCS-CGIC ≤ 4 (Stabilität oder Verbesserung) (klinisches Globalurteil)

Vergleich Studie		**End-punkt**	**N[a]**	**Anteil (%) mit Score ≤ 4**	**Behandlungsunterschied zu Vergleichsintervention**		**p-Wert**
					Differenz [95 %-KI]	**Rich-tung des Effekts**	
Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)							
IDEAL[b]	Rivastigmin 10 cm^2	ADCS-CGIC	*264*	*71*	-2[c] % [n. g.]	↘	*0,520*[d]
	Rivastigmin 12 mg		*271*	*73*			
Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo							
IDEAL[b]	Rivastigmin 10 cm^2	ADCS-CGIC	*264*	*71*	+ 10[c] % [n. g.]	↗	*0,020*[d]
	Placebo		*285*	*60*			
D1301	Rivastigmin 5 cm^2	CIBIC-plus-J	*269*	*62*	+ 5[c] % [n. g.]	↗	*0,063*[e]
	Rivastigmin 10 cm^2		*270*	*62*	+ 5[c] % [n. g.]	↗	*0,067*[e]
	Placebo		*267*	*57*			

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗), eine Verschlechterung (↘) oder keinen Unterschied (↔) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Werte aus ITT-RDO-LOCF Population.
c: Differenzen selbst berechnet.
d: p-Wert aus CMH-Test.
e: p-Wert aus Wilcoxon-Test.

CMH: Cochrane-Mantel-Haenszel Test, ITT: Intention-to-T reat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last observation carried forward, LSM: Least square means (adjustierte Mittelwerte), N: Anzahl Patienten, n.g.: nicht genannt, n.s.: nicht statistisch signifikant, p. o.: orale Applikation, RDO: retrieved drop-outs, SD: Standardabweichung.

Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) vs. Rivastigmin p. o.

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Rivastigmin p. o. erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Endpunkts klinisches Globalurteil.

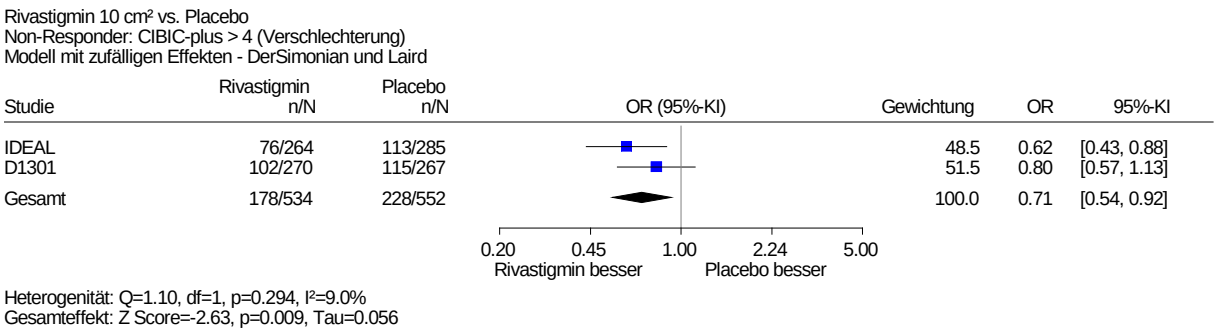
Rivastigmin-Pflaster vs. Placebo

Rivastigmin-Pflaster (5 cm²)

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm²) mit Placebo zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Rivastigmin-Pflaster (10 cm²)

Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm²) vs. Placebo wurden Meta-Analysen zum CIBIC-plus bzw. zur ADAS-CGIC durchgeführt. Um innerhalb des Berichts eine einheitliche Darstellung der Ergebnisse im Forest Plot zu gewährleisten, bei der Vorteile zugunsten der Placebogruppe in der Abbildung zu Schätzern auf der rechten Seite und Vorteile der Verumgruppe zu Schätzern auf der linken Seite führen, wurde die Meta-Analyse zum CIBIC-plus bzw. zur ADAS-CGIC mit den Daten für Non-Responder durchgeführt. Die nachfolgende Abbildung 34 zeigt die Meta-Analyse der CIBIC-plus- bzw. ADCS-CGIC-Non-Responder.



Non-Response-Kriterium: Wert im CIBIC-plus bzw. in der ADCS-CGIC > 4 (Verschlechterung).

Abbildung 34: Rivastigmin-Pflaster: Meta-Analyse CIBIC-plus- bzw. ADCS-CGIC-Non-Responder

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm²) mit Placebo zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rivastigmin-Pflaster hinsichtlich des Anteils der CIBIC-plus- bzw. ADCS-CGIC-Non-Responder.

Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt klinisches Globalurteil ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm²). Es ergab sich kein Beleg für einen Effekt zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (5 cm²). Weiterhin ergab sich kein Beleg für einen größeren Effekt von Rivastigmin-Pflaster (10 cm²) gegenüber Rivastigmin p. o.

5.3.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Bericht A05-19A ergaben sich keine Anhaltspunkte dafür, dass die Merkmale Geschlecht, Alter und Schweregrad der Demenz Effektmodifikatoren für eine Therapie mit Galantamin darstellen. Daher wurden für Galantamin keine erneuten Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Ergebnisse der beiden Studien zu Rivastigmin-Pflaster wurden hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter und Schweregrad der Demenz untersucht.

Es ergab sich kein Hinweis auf Interaktionen, abgesehen von 2 Ausnahmen:

- Beim Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Rivastigmin p. o. (12 mg) bezüglich des Endpunkts Aktivitäten des täglichen Lebens zeigte sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Abschnitt 5.3.2.2). Eine Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals Alter ergab einen numerischen Vorteil zugunsten des Rivastigmin-Pflasters (10 cm^2) für Patienten < 75 Jahre und einen numerischen Vorteil zugunsten von Rivastigmin p. o. (12 mg) für Patienten ≥ 75 Jahre. Der p-Wert für den Interaktionstest betrug 0,148. Es ergaben sich jedoch jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Subgruppen, sodass sich hierdurch die Gesamtaussage nicht änderte und daher auf eine Darstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet wurde.
- Beim Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Placebo bezüglich des Endpunkts kognitive Leistungsfähigkeit zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 5.3.2.3).

5.3.4 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 36 und Tabelle 37 liefern einen Gesamtüberblick über die Beleglage für die patientenrelevanten, angehörigenrelevanten sowie ergänzenden Endpunkte.

Tabelle 36: Zusammenfassung der Beleglage zu den Therapiezielen für die Therapie mit Galantamin

Therapieziel	**Galantamin[a] vs. Placebo**	**Galantamin Weiterbehandlung nach Vorbehandlung**
Patientenrelevante Therapieziele		
Aktivitäten des täglichen Lebens	⇔	(⇔)
Kognitive Leistungsfähigkeit	⇑⇑	(⇗)
Begleitende Psychopathologie	⇔	keine Daten
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten	keine Daten
Vollstationäre Pflege (Institutionalisierung)	keine Daten	keine Daten
Mortalität	(⇔)	(⇔)
Unerwünschte Ereignisse		
Studienabbrüche wegen UE	⇓⇓	(⇔)
Schwerwiegende UE	⇔	(⇔)
Übelkeit	⇓⇓	zu wenige Daten
Erbrechen	⇓⇓	zu wenige Daten
Diarrhoe	⇔	zu wenige Daten
Appetitlosigkeit	⇓⇓	zu wenige Daten
Schwindel	⇓⇓	zu wenige Daten
Angehörigenrelevante Therapieziele		
Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen	⇔	keine Daten
Betreuungsaufwand	⇑[b]	keine Daten
Ergänzende Information		
Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	keine Daten	keine Daten
Zufriedenheit der Patienten	keine Daten	keine Daten
Klinisches Globalurteil	⇑⇑	Daten erhoben, jedoch nicht auswertbar

Erläuterung: ⇑⇑, ⇓⇓ = Beleg für günstigen bzw. ungünstigen Effekt; ⇑, ⇓ = Hinweis auf einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt; ⇗ = Anhaltspunkt für günstigen Effekt; ⇔ = kein Beleg für Unterschied; ( ) = wenig Daten vorhanden.

a: Höherer Dosierungsbereich.

b: Siehe A05-19A.

Tabelle 37: Zusammenfassung der Beleglage zu den Therapiezielen für die Therapie mit Rivastigmin-Pflaster

Therapieziel	**Riva (Pflaster, 5 cm²) vs. Placebo**	**Riva (Pflaster, 10 cm²) vs. Placebo**	**Riva (Pflaster, 10 cm²) vs. Riva (p. o.)**
Patientenrelevante Therapieziele			
Aktivitäten des täglichen Lebens	(⇔)	⇔	(⇔)
Kognitive Leistungsfähigkeit	(⇔)	⇑/⇗[a]	(⇔)
Begleitende Psychopathologie	(⇔)	⇔	(⇔)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Vollstationäre Pflege (Institutionalisierung)	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Mortalität	(⇔)	(⇔)	(⇔)
Unerwünschte Ereignisse			
Studienabbrüche wegen UE	(⇓)	⇓⇓	(⇔)
Schwerwiegende UE	(⇔)	⇔	(⇔)
Übelkeit	(⇔)	⇓⇓	(⇑)
Erbrechen	(⇔)	⇓⇓	(⇑)
Diarrhoe	(⇔)	⇔	(⇔)
Appetitlosigkeit	(⇔)	⇔	(⇔)
Schwindel	(⇔)	⇔	(⇑)
Hautirritation: Erythem	(⇓)	⇓⇓	(⇓)
Hautirritation: Ödem	(⇓)	⇓⇓	(⇔)
Hautirritation: Schuppung	(⇔)	⇔	(⇔)
Hautirritation: Risse	(⇔)	⇔	(⇔)
Hautirritation: Juckreiz	(⇔)	⇓⇓	(⇓)
Hautirritation: Schmerz, Stechen, Brennen	(⇔)	⇔	(⇔)
Angehörigenrelevante Therapieziele			
Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen	keine Daten	⇔	(⇔)
Betreuungsaufwand	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Ergänzende Information			
Interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Zufriedenheit der Patienten	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Klinisches Globalurteil	(⇔)	⇑⇑	(⇔)

Erläuterung: ⇑⇑, ⇓⇓ = Beleg für günstigen bzw. ungünstigen Effekt; ⇑, ⇓ = Hinweis für einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt; ⇗ = Anhaltspunkt für günstigen Effekt; ⇔ = kein Beleg für Unterschied ( ) = wenig Daten vorhanden.

a: Der Hinweis auf einen Nutzen gilt nur für Patienten < 75 Jahre. Bei Patienten ≥ 75 Jahre wurde aufgrund der weniger sicheren Datenlage nur ein Anhaltspunkt für einen Nutzen vergeben.

p. o.: orale Applikation, Riva: Rivastigmin.

6 Diskussion

Ziel des vorliegenden Berichts war die Nutzenbewertung des Rivastigmin-Pflasters und von Galantamin bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz. Diese Bewertung stellt eine Ergänzung zum Abschlussbericht A05-19A dar, in dem der Nutzen der 3 Cholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz untersucht wurde [1]. Die Ergänzung wurde notwendig, weil Rivastigmin-Pflaster erst nach Publikation des Abschlussberichts A05-19A zugelassen wurde und zwischenzeitlich neue relevante Studien zu Galantamin identifiziert wurden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert (Abschnitt 6.1 bis 6.4). Dabei werden auch Argumente aufgegriffen und gewürdigt, die im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht vorgebracht wurden. Der sich daran anschließende Abschnitt 6.5 listet die wesentlichen Themenkomplexe, die in der Anhörung diskutiert wurden, auf. Dabei werden Themenkomplexe, die in den Abschnitten 6.1 bis 6.4 noch nicht adressiert wurden, dargestellt und die vorgebrachten Argumente gewürdigt.

6.1 Gemeinsamkeiten mit dem und Unterschiede zum Abschlussbericht A05-19A

Ein zentrales Ergebnis des Abschlussberichts A05-19A war die Feststellung, dass für die Cholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin (p. o.) ein Beleg für einen Nutzen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Alzheimer Demenz vorliegt [1]. Für Donepezil galt dies für alle verwendeten Dosierungen, für Galantamin und Rivastigmin nur im mittleren bis höheren Dosisbereich. Dieser Nutzenbeleg wurde im vorliegenden Bericht für Galantamin auf Basis von Responderanalysen, die auf der etablierten MID von 4 Punkten für eine individuelle Veränderung auf der ADAS-cog-Skala beruhen, bestätigt.

Die primäre Betrachtung von Responderanalysen und die Einführung einer Schwelle zur Feststellung der Relevanz von mittels psychometrischer Skalen gemessenen Effekten im vorliegenden Bericht stellten eine wesentliche Weiterentwicklung der Bewertungsmethodik im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19A dar. Diese Methodik wurde bereits mehrfach in Abschlussberichten des IQWiG angewandt, unter anderem im Bericht A05-19C zu Memantin bei Alzheimer Demenz [2] und im Bericht A05-20C zur Bewertung verschiedener Antidepressiva [59]. Die Kriterien für die Festlegung der Irrelevanzschwelle sind mittlerweile in den IQWiG-Methoden 4.0 [60] publiziert.

Würde man Donepezil und Rivastigmin (p. o.) erneut mit der hier angewendeten Methodik bewerten (im Falle der Abwesenheit von Responderanalysen auf Basis standardisierter Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges' g), wären die Schlussfolgerungen im Bereich Kognition auch für diese beiden Wirkstoffe nicht anders als im Bericht A05-19A. Nach den Ergebnissen des Rapid Reports A09-03, in dem im Vergleich zum Bericht A05-19A zusätzliche Studien zu Donepezil und Rivastigmin (p. o.) identifiziert wurden, lag das Konfidenzintervall für den Endpunkt Kognition jeweils vollständig oberhalb der

Irrelevanzschwelle von 0,2 SMD [3]. Der beobachtete Effekt konnte somit hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden [11,12].

Die für Galantamin in A05-19A konstatierten Hinweise auf einen Nutzen in den Bereichen Aktivitäten des täglichen Lebens sowie begleitende psychopathologische Symptome wurden jedoch im vorliegenden Bericht nicht aufrechterhalten, obwohl sich die Lagen der gemeinsamen Effektschätzer und die korrespondierenden Konfidenzintervalle im Vergleich zu A05-19A nur geringfügig verändert haben. Für die eingesetzten Skalen zur Evaluation dieser Endpunkte existieren bisher keine Angaben zu MIDs, weder auf individueller Ebene noch auf Gruppenebene. Leider trifft dies auf die meisten Instrumente, die zur Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz eingesetzt werden, zu [6]. Die Beurteilung der Relevanz der beobachteten Effekte musste somit mithilfe der Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) in Form von Hedges’ g erfolgen. Bei den Endpunkten Aktivitäten des täglichen Lebens sowie begleitende psychopathologische Symptome lagen sowohl die Effektschätzer als auch die zu den beobachteten Effekten korrespondierenden unteren Konfidenzintervallgrenzen unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 SMD. Somit ist die klinische Relevanz der Effekte in den genannten Bereichen nicht nachgewiesen. Auch der für Donepezil und Rivastigmin p. o. in A05-19A konstatierte Hinweis auf einen Nutzen für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens würde bei einer erneuten Bewertung mit der hier angewendeten Methodik aus den selben Gründen nicht bestehen bleiben. Die Ergebnisse des Rapid Reports zu diesem Endpunkt zeigten für beide Substanzen eine untere Konfidenzintervallgrenze unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 SMD [3]. Bereits im Abschlussbericht A05-19A wurden die Effekte für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens zugunsten von Galantamin als „klein“ und für den Endpunkt begleitende psychopathologische Symptome als „geringfügig“ bezeichnet [1]. Dies zeigt, dass bei der damaligen Bewertung bereits die Relevanz dieser Effekte hinterfragt wurde.

Die große Bedeutung der Relevanzbewertung von Effekten im Bereich Alzheimer Demenz wird auch von anderen Autoren gesehen und entspricht darüber hinaus den internationalen Entwicklungen bei der Bewertung von Effekten auf kontinuierlichen Skalen [6,61]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird für zukünftige RCT bei Patienten mit Alzheimer Demenz eine Diskussion der Relevanz der Effekte gefordert [6]. Weiterhin sei umfangreiche Forschung nötig, da derzeit zur Festlegung von MIDs für die individuelle Veränderung nur nicht validierte, meinungsbasierte Maße zur Verfügung stünden, die die Patienten- und Betreuerperspektive nur unzureichend abbildeten.

Weiterhin lag für alle Wirkstoffe in A05-19A ein Beleg für einen Schaden vor, insbesondere im Bereich gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse (wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall). Dieser Beleg für einen Schaden wurde für Galantamin erneut bestätigt und würde auch bei einer erneuten Bewertung von Donepezil und Rivastigmin p. o. zum gleichen Ergebnis wie in A05-19A führen.

Für die Gesamtbewertung der Cholinesteraseinhibitoren bleibt insgesamt festzuhalten, dass sich das Gesamtfazit von A05-19A auch auf Basis der hier angewendeten Methodik nur geringfügig ändern würde: Die zentralen Ergebnisse (Beleg für einen Nutzen im Bereich Kognition, Beleg für einen Schaden im Bereich gastrointestinaler Nebenwirkungen) bleiben bestehen. Demgegenüber ist die Vergabe oder Nichtvergabe eines Hinweises auf einen Nutzen von untergeordneter Bedeutung, da auch bei einer Bewertung „Hinweis auf einen Nutzen“ kein Beleg für einen Nutzen gegeben ist.

6.2 Ergebnisse zu Rivastigmin-Pflaster

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Rivastigmin p. o. zeigte im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR 0,89; 95 %-KI [0,61; 1,29]) und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) im Vergleich zu Rivastigmin p. o. Das Odds Ratio von 0,89 wies numerisch auf einen Vorteil von Rivastigmin p. o. im Vergleich zum Pflaster hin. Das Konfidenzintervall ist sehr breit, sodass aus der fehlenden statistischen Signifikanz nicht auf eine Gleichwertigkeit dieser beiden Darreichungsformen geschlossen werden kann.

Von den Stellungnehmenden wurde die Feststellung, dass die IDEAL-Studie nicht die Gleichwertigkeit der Applikationsformen (p. o. und Pflaster) von Rivastigmin nachweist, kritisiert. Es wurde dargelegt, dass die IDEAL-Studie nicht nur für die Überprüfung der Überlegenheit von Rivastigmin gegenüber Placebo, sondern auch für die Nichtunterlegenheit des Pflasters gegenüber der oralen Darreichungsform ausgelegt worden sei. Hierzu wurde auf den dem Institut vorliegenden Studienbericht verwiesen.

Es ist richtig, dass die IDEAL-Studie auch zum Nachweis der Nichtunterlegenheit des Rivastigmin-Pflasters gegenüber der oralen Darreichungsform hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit ausgelegt war. Dies bezieht sich allerdings ausschließlich auf die nicht zugelassene und in diesem Bericht daher nicht bewertete Plastergröße von 20 cm^2. Eine entsprechende Hypothese für die Pflastergröße 10 cm^2 findet sich nicht, hier wurde lediglich die Überlegenheit gegenüber Placebo als Hypothese formuliert. Die für den Vergleich Pflaster (20 cm^2) vs. Kapsel gewählte Nichtunterlegenheitsgrenze betrug 1,25 Punkte im ADAS-Cog (entspricht ca. 0,2 SMD). Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen der Pflastergröße 10 cm^2 und der Kapsel liegt die obere Grenze des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls für den Gruppenunterschied mit 1,20 Punkten unterhalb dieser Nichtunterlegenheitsgrenze, sodass die Nichtunterlegenheit auch für die die Pflastergröße 10 cm^2 angenommen werden könnte (siehe Tabelle 41). Bei Betrachtung der Responderanalysen spricht das Ergebnis jedoch nicht für den Nachweis einer Nichtunterlegenheit des Pflasters (und demnach auch nicht für den Nachweis einer Gleichwertigkeit der beiden Applikationsformen): Die Ergebnisse sind damit vereinbar, dass bei einer Behandlung mit dem 10-cm^2-Pflaster etwa 30 % weniger Patienten einen Therapieerfolg hätten als bei einer Behandlung mit der oralen Darreichungsform (Konfidenzintervall für das relative Risiko eines Therapieerfolgs [0,70; 1,20]; eigene

Berechnung). Insgesamt ist die Darstellung zum fehlenden Nachweis der Gleichwertigkeit der beiden Darreichungsformen von Rivastigmin in der Bewertung des IQWiG daher sachgerecht.

Die im vorliegenden Bericht getroffenen Aussagen für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster mit Rivastigmin p. o. basieren nur auf den Ergebnissen einer Studie. Um zu einer präziseren Aussage zu kommen, sind weitere Studien nötig.

Für den Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) mit Placebo standen Daten aus 2 Studien zur Verfügung. Für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit ergab sich bei der Betrachtung von Responderanalysen zunächst ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2). Das Ergebnis war bei Berücksichtigung der Patienten, die nicht vollständig nachbeobachtet wurden, jedoch nicht ausreichend robust, weshalb sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für, sondern nur ein Hinweis auf einen Nutzen des Rivastigmin-Pflasters (10 cm^2) im Bereich Kognition ergab. Dazu korrespondiert auch der Vergleich der standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) für Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) im Vergleich zu Placebo (etwa 0,25 SMD in beiden Studien) mit den SMD der oralen Cholinesterasehemmer-Darreichungsformen im Vergleich zu Placebo (Galantamin: 0,48 SMD, Donepezil: 0,49 SMD, Rivastigmin: 0,36 SMD, Ergebnisse für Donepezil und Rivastigmin aus Rapid Report A09-03 [3]): Es ergaben sich jeweils deutlich geringere SMD bei Rivastigmin-Pflaster als bei allen 3 oralen Darreichungsformen. In diesem Zusammenhang sei auch nochmals auf die vom pharmazeutischen Unternehmer selbst gewählte Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,25 Punkten im ADAS-Cog in der IDEAL-Studie hingewiesen. Die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für den Gruppenvergleich der Pflastergröße 10 cm^2 vs. Placebo liegt mit -0,7 Punkten oberhalb dieser Schwelle (hier: -1,25 Punkte). Dies bedeutet, dass bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen unter Anwendung des vom pharmazeutischen Unternehmes selbst gewählten Irrelevanzkritieriums gerade nicht mit ausreichender Sicherheit von einem relevanten Effekt der Pflastergröße 10 cm^2 im Vergleich zu Placebo ausgegangen werden kann.

Als Argument für den Einsatz des Rivastigmin-Pflasters wird häufig angeführt, dass weniger gastrointestinale Nebenwirkungen als unter der oralen Darreichungsform auftreten. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen dies für einzelne Nebenwirkungen. Allerdings steht dem das häufigere Auftreten von Hautirritationen moderater bis schwerer Ausprägung gegenüber.

6.3 Ersetzungsstrategie LOCF

Als einzige Ersetzungsstrategie für fehlende Patientenwerte wurde bei allen vorliegenden Studien Last observation carried forward (LOCF), das Fortschreiben des letzten beobachteten Wertes, angewendet. Hiervon waren durchgängig etwa 15 bis 20 % der ursprünglich randomisierten Studienpatienten betroffen. Von einigen Autoren wird diese Imputationsmethode durchaus kritisch gesehen, da sie bei einer progredienten Erkrankung wie der Alzheimer Demenz zu Ergebnisverzerrungen zugunsten der Interventionsgruppe oder zugunsten der Placebogruppe – je nachdem, in welchem Studienarm die Studienabbruchrate

höher ist – führen kann [58]. Beispielsweise zeigten sich für die beiden Rivastigmin-Pflaster-Studien (IDEAL und D1301) sowie die Studien GAL-JPN-3 und GAL-JPN-5 tendenziell höhere Anteile von Studienabbrechern in den Interventionsgruppen als in den Placebogruppen. Folglich wurden bei diesen Studien in den Interventionsgruppen auch tendenziell höhere Anteile von mittels LOCF-Methodik imputierten Werten beobachtet, was potenziell zu einer Überschätzung der Wirksamkeit der untersuchten Interventionen führen könnte. Zwar ergab sich aus weiterführenden Analysen im Abschlussbericht A05-19A kein Nachweis, dass die Ergebnisse im Grundsatz durch die Verwendung der LOCF-Methode verfälscht wurden. Dies mag allerdings durch die vergleichsweise großen Effekte im Bereich Kognition bedingt gewesen sein, sodass die Verwendung der LOCF-Methode zwar die Effektstärke beeinflussen kann, nicht jedoch die Grundaussage des Vorhandenseins eines Effekts.

Eine Stellungnahme verwies darauf, dass im Gegensatz zur Behauptung des IQWiG das Thema LOCF im Studienbericht der IDEAL-Studie durchaus thematisiert wurde. Die diesbezüglichen Analysen hätten gezeigt, dass durch das LOCF-Verfahren kein Bias zugunsten von Rivastigmin entstanden sei.

Es ist korrekt, dass im Studienbericht der IDEAL-Studie die Ergebnisse für die LOCF-Population, die beobachteten Fälle und die imputierten Fälle getrennt darstellt werden. Die Ergebnisse zeigen auch, dass der Effekt hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit bei den beobachteten Fällen im Mittel größer ist als in der LOCF-Population. Allerdings lassen diese Daten keine gesicherten Schlussfolgerungen darüber zu, dass die LOCF-Daten nicht verzerrt sind.

Dies zeigen auch die Ergebnisse des vorliegenden Berichts zur Kognition bei Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) (Abschnitt 5.3.2.3). Hier war bei vergleichsweise geringer Effektstärke das Ergebnis nicht mehr robust, wenn auf die LOCF-Methode verzichtet wurde und Patienten, die nicht vollständig nachbeobachtet wurden, stattdessen grundsätzlich als Nonresponder gewertet wurden (Abbildung 19). Grundsätzlich sollten Studien das Ziel verfolgen, den Anteil fehlender Werte so gering wie möglich zu halten, indem auch bei Patienten, bei denen die Therapie aus unterschiedlichen Gründen abgebrochen wurde, weiterhin Werte erhoben werden [57,62].

6.4 Umgang mit der Studie GAL-ITA-2

Die Studie GAL-ITA-2 unterschied sich in mehreren Aspekten von den anderen eingeschlossenen Galantamin-Studien, sodass es notwendig war, die Studie separat zu bewerten.

Besonders das spezielle Studiendesign mit einer vorgeschalteten 12-monatigen Open-Label Phase, in der alle Patienten offen mit Galantamin 16 mg behandelt wurden, und die sich anschließende ausschließliche Randomisierung der Galantamin-Responder zu Beginn der doppelblinden Studienphase sind hier hervorzuheben. Grundsätzlich war die Studienfrage der

GAL-ITA-2-Studie auch nicht, wie bei den anderen Galantamin-Studien, ob eine Galantamin-Behandlung einen Nutzen im Vergleich zu einer Placebobehandlung hat. Vielmehr wurde untersucht, ob eine längerfristige Therapie mit Galantamin über mehr als 12 Monate bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, von Nutzen ist oder ob die Therapie ebenso gut nach 12 Monaten beendet werden kann. Auch der primäre Endpunkt – die Zeit bis zur Verschlechterung auf der ADAS-cog-Skala um mehr als 4 Punkte – wurde in den anderen Galantamin-Studien nicht untersucht, stellt aber eine interessante Möglichkeit der Responderanalyse dar.

Aus den vorliegenden Ergebnissen der Studie GAL-ITA-2 lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Behandlung mit Galantamin über einen Zeitraum von 12 Monaten hinaus bei sogenannten Respondern für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit ableiten. Dies ergab sich aus der Uneinheitlichkeit der Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (statistische Signifikanz je nach Operationalisierung).

Aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten in der doppelblinden Phase (insgesamt 139 Patienten) und des hohen Verzerrungspotenzials bei den meisten Endpunkten in der Studie sind die vorliegenden Daten der GAL-ITA-2-Studie ingesamt nur eingeschränkt brauchbar. Die Grundidee der Studie ist jedoch zu begrüßen, und sie sollte in einer hochwertigen Langzeitstudie mit vergleichbarem Studiendesign, jedoch höherer Fallzahl und adäquater Analyseplanung erneut verfolgt werden. Bei der Durchführung sollte jedoch bedacht werden, dass für mehrere Acetylcholinesterasehemmer Absetzeffekte beschrieben wurden, die sich als rascher Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit äußern [63,64]. Daher könnte es sinnvoll sein, zusätzlich zum Endpunkt Zeitraum bis zur Verschlechterung des ADAS-cog $\geq$ 4 Punkte die Patientenendpunkte z. B. nach 3, 6 und 12 Monaten nach Weiterführung bzw. Abbruch der Behandlung zu erheben, um die Dynamik der Entwicklung des ADAS-Cog über einen längeren Zeitraum nach Absetzen des Acetylcholinesterasehemmers zu beobachten.

6.5 Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht

Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

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

In den eingereichten Stellungnahmen wurden u. a. folgende Themenkomplexe angesprochen, die bereits in der vorhergehenden Diskussion bzw. den vorhergehenden Abschnitten adressiert wurden:

- Randomisierung der Patienten in den Studien GAL-JPN-3 und GAL-JPN-5 (Tabelle 7 in Abschnitt 5.2.1.2)

- Verzerrungspotential für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit der GAL-ITA-2-Studie (Abschnitte 5.3.1.14 und 6.4)
- Subgruppenanalysen zum Alter beim Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit (Abschnitt 5.3.2.3)
- Fehlende Gleichwertigkeit von Rivastigmin-Pflaster und -Kapsel (Abschnitt 6.2)
- Ersetzungsstrategie LOCF (Abschnitt 6.3)

Die Stellungnahmen zu anderen Themenkomplexen werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.5.1 bis 6.5.7.6 gewürdigt.

Die Änderungen, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, sind in Abschnitt 3.2 zusammenfassend beschrieben.

6.5.1 Kritik an verwendeter Irrelevanzschwelle: Hedges' g < 0,2

Die Verwendung der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g) im vorliegenden Bericht wurde von einigen Stellungnehmenden kritisiert.

Zum einen wurde angemerkt, dass die Wahl der Irrelevanzschwelle arbiträr und nicht begründet sei und von klinischer Seite die Aussagekraft dieses Kriteriums hinterfragt werden müsse. Diese Thematik wurde bereits in der Dokumentation und Würdigung zum Berichtsplan A09-05 ausführlich diskutiert und dargestellt [65]. Valide, neue Argumente oder eine anerkannte Responsedefinition wurden von den Stellungnehmenden nicht genannt, daher werden die diesbezüglichen Argumente zur Irrelavanzschwelle im vorliegenden Bericht nicht noch einmal ausgeführt.

Zum anderen wurde argumentiert, dass eine Irrelevanzschwelle in der vorangegangenen Bewertung von Acetylcholinesteraseinhibitoren (A05-19A) nicht verwendet wurde, so dass unterschiedliche Maßstäbe für die Bewertung von Rivastigmin p. o. und Rivastigmin-Pflaster verwendet wurden und die Ergebnisse beider Berichte daher nicht zu vergleichen wären. Es ist zwar richtig, dass eine formale Irrelevanzschwelle bei der Bewertung A05-19A nicht verwendet wurde. Implizit hatte die Effektstärke jedoch auch bei der Bewertung A05-19A wesentlichen Einfluss auf die Aussagesicherheit. Eine ausführliche Darstellung hierzu findet sich in Abschnitt 6.1 des vorliegenden Berichts und fand sich auch bereits im Vorbericht an gleicher Stelle. Entscheidend ist letztlich, dass im Abschlussbericht A05-19A nur im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit ein Beleg für einen Nutzen der Rivastigmin-Kapsel festgestellt wurde. Ein solcher Beleg lässt sich für Rivastigmin-Pflaster aufgrund der fehlenden Robustheit der Ergebnisse zu den Responderanalysen nicht festellen. Auch bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen ergäbe sich für das Pflaster aufgrund der vergleichsweise geringen (und im Vergleich zur Kapsel deutlich geringeren Effektstärke) kein Beleg für einen Nutzen. Insgesamt ergibt sich daher keine Änderung des vorliegenden Berichts.

6.5.2 Kritik an den eingeschlossenen Studien für die Bewertung von Rivastigmin-Pflaster

6.5.2.1 Einschluss der japanischen Studie D1301nicht adäquat

Eine Stellungnahme verwies darauf, dass die japanische Studie zu Rivastigmin-Pflaster (D1301) speziell für den japanischen Markt durchgeführt wurde, um den „zahlreichen kulturellen, sozialen und genetischen Unterschieden zwischen Kaukasiern und Japanern zu begegnen“. Daher wäre diese Studie für den Einschluss in die vorliegende Nutzenbewertung zu Rivastigmin-Pflaster nicht geeignet.

Diese Einschätzung wird nicht vom Institut geteilt. Eine vom Hersteller selbst publizierte Studie zeigt, dass hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik keine Unterschiede zwischen Kaukasiern und Japanern nachweisbar waren [66]. Die Behandlung wurde in beiden Gruppen nach Angabe der Autoren gut toleriert. Hieraus schlossen die Autoren, dass keine relevanten ethnischen Unterschiede im Bezug auf die Verteilung und die Effekte des Wirkstoffs bei der transdermalen Darreichung bestehen. Sie wiesen lediglich darauf hin, dass Patienten mit einem geringen Körpergewicht, wie es eher bei Japanern als bei Kaukasiern vorkommt, möglicherweise höhere Plasmaspiegel des Wirkstoffs (Exposure) aufbauen können [66]. Dies scheint allerdings nicht zwingend mit einer erhöheten Rate von unerwünschten Ereignissen beim Pflaster verbunden zu sein, wie eine Subgruppenanalyse zur IDEAL-Studie zeigte [48]. Die gleiche Studie zeigte jedoch, dass bei der Rivastigmin-Kapsel mit der Höhe der Dosis die Rate der unerwünschten Ereignisse, stieg [48]. Darüber hinaus zeigte sich bis auf 2 Ausnahmen keine relevante Heterogenität bei der Zusammenfassung der Ergebnisse der IDEAL-Studie und der Studie D1301. Bei den beiden Ausnahmen handelt es sich um die spezifischen UE Schwindel und Schuppung.

Zusammenfassend wurde in den Stellungnahmen kein valides Argument für den Ausschluss der japanischen Studie D1301 aus der Bewertung zu Rivastigmin-Pflaster genannt.

6.5.2.2 Einschluss der Pflastergröße 5 cm^2 nicht adäquat

Die Stellungnehmenden wiesen darauf hin, dass das Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) in Deutschland nur zur Aufdosierung verwendet würde, wohingegen das Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) laut Fachinformation [5] für die Dauertherapie empfohlen würde. Daher sei eine Bewertung des therapeutischen Effekts von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) nicht sinnvoll.

Es ist korrekt, dass in der Fachinformation darauf hingewiesen wird, dass nach der Einleitung der Behandlung mit Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) die Dosis auf Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) erhöht werden soll, sofern die Behandlung mit 5 cm^2 nach Einschätzung des behandelnden Arztes gut vertragen wurde [5]. Allerdings ist dem Arzt freigestellt, die Behandlung mit dem 5-cm^2-Pflaster fortzuführen, wenn er dies (z. B. aus Verträglichkeitsgründen) für notwendig erachtet. Daher wurde die Bewertung des Nutzens von Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) beibehalten.

6.5.3 Nicht eingeschlossene Zielgrößen

Eine Stellungnahme verwies darauf, dass in den vorangegangenen Berichten A05-19A und A09-03 Zielgrößen eingeschlossen wurden, die im aktuellen Bericht nicht mehr berücksichtigt wurden. Es wurde angenommen, dass hierdurch keine Vergleichbarkeit der Berichte untereinander gewährleistet wäre. Die Stellungnehmenden verwiesen hier besonders auf die Endpunkte interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand und Zufriedenheit der Patienten.

Diese Kritik ist aus Sicht des Instituts nicht zutreffend. Tabelle 2 des Berichts stellt die im Bericht berücksichtigten Zielgrößen und ihre Operationalisierungen dar. Hier finden sich auch beide von den Stellungnehmenden angeführten Endpunkte. Wie dem Ergebnisteil des Berichts auch zu entnehmen ist, wurden zu diesen beiden Endpunkten in keiner der eingeschlossenen Studien Ergebnisse berichtet (5.3.1.4, 5.3.1.11, 5.3.2.4, 5.3.2.11). Aufgrund dieser fehlenden Daten war daher die Bewertung des Nutzens von Galantamin und Rivastigmin-Pflaster für die Endpunkte interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand und Zufriedenheit der Patienten nicht möglich. Somit ergibt sich keine Änderung des Berichts.

6.5.4 Einbezug des klinischen Globalurteils

Mehrere Stellungnehmende kritisierten, dass das klinische Globalurteil im Bericht nicht ausreichend berücksichtigt werden würde. Die Diskussion zum klinischen Globalurteil wurde bereits in den Berichten A05-19A [1], A05-19B [67] und A05-19C [2] diskutiert. Da von den Stellungnehmenden keine neuen relevanten Argumente vorgebracht wurden, wird daher vom Institut auf die erneute Diskussion dieses Kritikpunktes verzichtet und auf die Diskussion im Rahmen der genannten Bewertungen verwiesen.

6.5.5 Kritik an den eingeschlossenen Skalen für die Bewertung

6.5.5.1 Fehlende Berücksichtigung der MENFIS-Skala

Eine Stellungnahme kritisierte, dass die speziell für die Anwendung in Japan entwickelte und bei Studien mit Galantamin verwendete MENFIS-Skala nicht für die Bewertung der Aktivitäten des täglichen Lebens von Galantamin berücksichtigt wurde.

Die MENFIS-Skala wurde im Bericht, anders als von den Stellungnehmenden gefordert, nicht als Operationalisierung den Aktivitäten des täglichen Lebens, sondern dem klinischen Globalurteil zugeordnet (Tabelle 2). Dies ist begründet durch die im Fragebogen erhobenen Dimensionen „cognitive function impairmen“, „motivational function impairment“ und „emotional function impairment“ [68]. Diese Zuordnung entspricht auch dem HTA-Bericht von Loveman 2006 [69].

In allen Studien wurde der CIBIC-plus für die Erhebung des klinischen Globalurteils verwendet, wohingegen MENFIS nur in GAL-JPN-3 und GAL-JPN-5 verwendet wurde (Tabelle 12). Da das Institut pro Endpunkt nur eine Skala, in der Regel die, die am häufigsten

in den eingeschlossenen Studien eingesetzt wurde, verwendet, erfolgte keine separate Auswertung der Daten zu MENFIS. Dessen ungeachtet ist anzumerken, dass selbst bei Einschluss der Ergebnisse zur MENFIS-Skala das Ergebnis der Bewertung nicht anders ausgefallen wäre als bei der Verwendung des CIBIC-plus. Darüber hinaus lagen bei der GAL-JPN-3 Studie für MENFIS nur die Daten von 79 % der Patienten vor d. h. es fehlen die Daten von über 20 % der randomisierten Probanden. Im Vergleich dazu lagen für CIBIC-plus Daten zu 97 % (GAL-JPN-3) und 99 % (GAL-JPN-5) der Patienten vor. Die Berücksichtigung der MENFIS-Ergebnisse hätte daher zu einer geringeren Ergebnissicherheit geführt. Daher wird vom Institut auf die Berücksichtigung der MENFIS-Skala für die Bewertung verzichtet.

6.5.5.2 Fehlende Berücksichtigung des ADCPQ

In den Stellungnahmen wurde kritisiert, dass für die Bewertung der Lebensqualität der pflegenden Angehörigen der ADCPQ-Fragebogen nicht berücksichtigt wurde. Der ADCPQ ist ein von Novartis selbst entwickeltes Instrument, das die Präferenz der pflegenden Angehörigen für eine Darreichungsform (Rivastigmin-Pflaster oder -Kapsel) abfragt [70]. Dieser Fragebogen enthält keine Fragen zur Lebensqualität der pflegenden Angehörigen. Die Patient-Reported outcome and Quality of Life Instruments Database [71] listet diesen Fragebogen unter der Kategorie „Caregiver satisfaction with treatment“ aber nicht als Instrument für “Quality of life”.

Daher wurde der ADCPQ von Institut als nicht geeignetes Instrument für die Abbildung der Lebensqualität der pflegenden Angehörigen eingestuft und nicht in die vorliegende Bewertung einbezogen.

6.5.6 Nichtberücksichtigungsanteile in den Studien GAL-JPN-3 und GAL-ITA-2

Die Stellungnehmenden kritisieren, dass für die Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens, kognitive Leistungsfähigkeit und begleitende psychopathologische Sympotme bei der Studie GAL-JPN-3 und klinisches Globalurteil bei der Studie GAL-ITA-2 aufgrund der hohen Nichtberücksichtigungsanteile die Daten nicht berücksichtigt und auch nicht dargestellt wurden. Um den Anteil an nicht berücksichtigten Patienten zu erklären, haben die Stellungnehmenden Daten zu den Gründen für die Nichtberücksichtigungen vorgelegt und darauf hingewiesen, dass aufgrund dieser Angaben die Daten aus GAL-JPN-3 und GAL-ITA-2 in den Bewertungen berücksichtigt werden können.

Dieser Meinung schließt sich das Institut nicht an. Auch wenn die Nichtberücksichtigungsanteile erklärt werden konnten, so ist die Anzahl der fehlenden Werte in diesen Studien für diese Endpunkte dennoch so hoch, dass die Ergebnisse nicht mehr sinnvoll interpretiert werden können. Daher werden die diesbezüglichen Ergebnisse im vorliegenden Abschlussbericht wie auch im Vorbericht nicht für die Bewertung herangezogen.

6.5.7 Postulierte Vorteile des Rivastigmin-Pflasters

6.5.7.1 Vermeintlicher Vorteil der Applikationsform Pflaster gegenüber Kapsel in Bezug auf die Lebensqualität der pflegenden Angehörigen

Mehrere Stellungnehmende wiesen darauf hin, dass im Bericht die Vorteile des Rivastigmin-Pflasters nicht ausreichend berücksichtigt würden. In diesem Zusammenhang wurde auf eine einfachere Verabreichung des Rivastigmin-Pflasters im Vergleich zur Kapsel hingewiesen. Die Stellungnehmenden gaben an, dass aufgrund der transdermalen Applikation im Vergleich zur Kapsel der Pflegeaufwand geringer sei, was bei der Bewertung der Lebensqualität der pflegenden Angehörigen vom Institut aber nicht ausreichend berücksichtigt worden wäre.

Nach Meinung des Insituts adressiert keine der eingeschlossenen Studien dieses Thema adäquat. Vom Hersteller wurde zwar ein Fragebogen, der ADCPQ, entwickelt, dieser fragt allerdings nur die Präferenzen der pflegenden Angehörigen ab ohne zu adressieren, inwieweit die Applikationsform einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten oder der pflegenden Angehörigen hat (siehe auch Absatz 6.5.5.2).

Die Stellungnehmenden verwiesen auf eine unveröffentlichte, naturalistische Beobachtungsstudie [72], die laut den Stellungnehmenden einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Rivastigmin-Pflaster gegenüber Rivastigmin p. o. bezüglich der Lebensqualität der pflegenden Angehörigen zeige. Bei der genannten Studie handelt es sich um das Subsample einer größeren Querschnittsstudie (Improving Alzheimer Dementia Treatment: Epidemiological Asessment of Doctors‘, Patient‘ and Caregivers‘ Unmet Needs: IDEA). Aus dieser Studie lassen sich aufgrund ihrer Anlage als Querschnittsstudie keine Informationen über Therapieffekte ableiten. Dessen ungeachtet zeigt sich bezüglich der Lebensqualität der betreuenden Angehörigen in dieser Studie kein dramatischer Unterschied zwischen Patienten, die aktuell mit einem Pflaster behandelt werden, gegenüber Patienten, die mit einer oralen Darreichungsform behandelt werden.

Im Gegensatz dazu zeigen die randomisierten, kontrollierten Studien, die in die vorliegende Bewertung zu Rivastigmin-Pflaster eingeschlossen wurden, keinen Vorteil des Rivastigmin-Pflasters hinsichtlich der Lebensqualität der betreuenden Angehörigen, weder im Bezug zu Placebo noch zu Rivastigmin-Kapsel. Somit läßt sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für oder Hinweis auf einen Nutzen des Pflasters für den Endpunkt Lebensqualität der betreuenden Angehörigen ableiten.

6.5.7.2 Verträglichkeit der Applikationsform Pflaster gegenüber der Kapsel

In den Stellungnahmen wurde darauf verwiesen, dass unter Rivastigmin-Pflaster auftretende Hautirritationen weniger schwerwiegend seien als die unter Rivastigmin-Kapsel auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen. Diese Thematik wurde auch ausführlich in der wissenschaftlichen Erörterung am 11.10.2011 diskutiert. Weder in den schriftlichen Stellungnahmen noch in der Erörterung wurden von den Stellungnehmenden

wissenschaftliche Belege für diese Behauptung vorgelegt. Die Stellungnehmenden verwiesen allerdings darauf, dass Hautirritationen in der IDEAL-Studie seltener zu Studienabbrücken geführt hätten als gastrointestinale Nebenwirkungen und schlossen hieraus, dass Hautirritationen vom Patienten als weniger schwerwiegend erlebt werden. Dieser Schlussfolgerung schließt sich das Institut nicht an. Die nachfolgende Tabelle 38 stellt die Ergebnisse zu den Abbruchraten aufgrund von Hautirritationen und gastrointestinalen Nebenwirkungen aus der IDEAL-Studie dar. Im Studienbericht wurden dabei die Daten zum Studienabbruch aufgrund von Hautirritationen in den 2 Kategorien „generelle Erkrankungen und Nebenwirkungen am Anwendungsort“ sowie „Erkrankungen von Haut- und Subkutangewebe“ dargestellt.

Tabelle 38: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zu Studienabbrüchen aufgrund von Hautirritationen oder gastrointestinalen Nebenwirkungen

Studie		**N**	**Generelle Erkrankungen und Nebenwirkungen am Anwendungsort**	**Erkrankungen von Haut- und Subkutangewebe**	**Gastrointestinale Erkrankungen**
				N (%)	
IDEAL	Rivastigmin 10 cm^2	*291*	*8 (2,7)*	*2 (0,7)*	*3 (1,0)*
	Rivastigmin 12 mg	*294*	*1 (0,3)*	*3 (1,0)*	*13 (4,4)*
	Placebo	*302*	*1 (0,3)*	*1 (0,3)*	*4 (1,3)*

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Dem Komplex Hautirritationen waren Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen am Anwendungsort sowie aufgrund von Erkrankungen von Haut- und Subkutangewebe zuzuordnen. Es zeigte sich, dass Abbrüche wegen Hautirritationen bei insgesamt 3,4 % der Patienten unter Rivastigmin-Pflaster auftraten im Vergleich zu 1,4 % unter Rivastigmin-Kapsel. Demgegenüber brachen 4,4 % der Patienten die Behandlung mit Rivastigmin-Kapsel wegen einer gastrointestinalen Nebenwirkung ab im Vergleich zu 1,0 % der mit Rivastigmin-Pflaster behandelten Patienten. Die Rate der Therapieabbrecher wegen Hautirritationen unter Rivastigmin-Pflaster lag damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die der Therapieabbrecher wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen unter Rivastigmin-Kapsel. Insgesamt läßt sich nach Ansicht des Instituts aus den vorliegenden Daten daher nicht ableiten, dass Patienten Hautirritationen unter dem Pflaster als weniger schwerwiegend erleben als gastrointestinale Nebenwirkungen. Unstrittig ist aber, dass die Klärung dieser Frage für die Patienten von Relevanz ist. Daher wäre es wünschenswert, wenn zukünftige Studien zur transdermalen Applikation von Medikamenten diese Frage adäquat adressieren

würden. Voraussetzung hierfür wäre aber die Entwicklung und Validierung geeigneter Instrumente.

6.5.7.3 Double-Dummy Design der Studie D1301 - Bewertung der Hautverträglichkeit von Rivastigmin-Pflaster

In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass bei der japanischen Studie D1301 aufgrund des Double-Dummy Designs alle Patienten mit 2 Pflastern (jeweils 5 cm^2 und 10 cm^2) behandelt wurden. Da in der deutschen Fachinformation zu Rivastigmin-Pflaster explizit darauf hingewiesen wird, dass pro Patient und Tag nur ein Pflaster verabreicht werden darf [5] und die IDEAL-Studie auch genau diese Situation prüfe, dürfe nur diese Studie für die Bewertung der dermatologischen Situation herangezogen werden.

Dieser Darstellung schließt sich das Institut nicht an. Zum einen ist darauf zu verweisen, dass die Meta-Analysen der beiden Studien zu den Hautirritationen mit Ausnahme des unerwünschten Ereignisses Schuppung keine relevante Heterogenität zeigt. Beim UE Schuppung zeigt sich in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rivastigmin-Pflaster und -Kapsel. Zum anderen ist die Größenordnung der Ereignisraten bei den meisten Einzelkomponenten des Themenbereichs „Hautirritationen“ in den beiden Studien IDEAL und D1301 ähnlich, mit 2 Ausnahmen. Diese beiden Ausnahmen betreffen die Komponenten Erythem und Juckreiz. Hier traten in der Studie D1301 deutlich mehr Ereignisse sowohl unter Rivastigmin-Pflaster als auch unter Placebo auf als in der IDEAL-Studie. Allerdings war gerade bei diesen beiden Komponenten schon allein in der IDEAL-Studie ein deutlicher Effekt zu Ungunsten von Rivastigmin-Pflaster sichtbar. Der Hinweis auf eine vermeintlich nicht zulassungskonforme Anwendung in der Studie D1301 erscheint in diesem Zusammenhang nicht relevant, denn der Hinweis in der Fachinformation bezieht sich auf die Anwendung von Rivastigmin-Pflastern. In der Studie D1301 wurde jedoch nur jeweils ein Rivastigminpflaster verabreicht, bei der Applikaton von 2 Pflastern war mindestens eines der Pflaster immer ein Placebopflaster. Insgesamt ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

6.5.7.4 Arzneimittelsicherheit des Rivastigmin-Pflasters

In den Stellungnahmen wurde auf eine vermeintlich höhere Arzneimittelsicherheit des Rivastigmin-Pflasters im Vergleich zur Kapsel hingewiesen. Dieser Punkt wurde auch in der wissenschaftlichen Erörterung ausführlich diskutiert. Auch für dieses Argument wurde von den Stellungnehmenden allerdings kein Beleg vorgelegt. Nach derzeitigem Kenntnisstand gibt es aus Sicht des Instituts keinen Beleg für eine höhere Arzneimittelsicherheit von Rivastigmin-Pflaster gegenüber der Kapsel. In diesem Zusammenhang sei ein Rote-Hand-Brief zu Rivastigmin-Pflaster erwähnt, in dem auf die unsachgemäße Anwendung und Medikationsfehler in Verbindung mit Rivastigmin transdermalen Pflaster hingewiesen wurden [73].

6.5.7.5 Kritik an den durchgeführten Responderanalysen zur IDEAL-Studie

Mehrere Stellungnehmende kritisierten die für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit bei der IDEAL-Studie durchgeführten Responderanalysen. Es wurde vor allem angemerkt, dass diese Studie für Responderanalysen nicht ausgelegt gewesen sei und aufgrund dessen keine ausreichende Power für eine valide Responderanalyse vorliegen würde.

Das Institut teilt diese Ansicht nicht. Die Gründe für die Berücksichtigung der Responderanalysen wurden bereits in der Diskussion (Absatz 6.2) ausgeführt. Entgegen der Darstellung der Stellungnehmenden basieren die Ergebnisse der Responderanalyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit zudem nicht ausschließlich auf der IDEAL-Studie, sondern zusätzlich auf der D1301-Studie. Hierdurch verdoppelt sich die Anzahl der in die Bewertung eingeschlossenen Patienten (Tabelle 29). Insgesamt steht damit eine ausreichende Datengrundlage für die Beurteilung des Nutzens von Rivastigmin-Pflaster im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit auf Basis von Reponderanalysen zur Verfügung.

Des Weiteren führten die Stellungnehmenden aus, dass eine Responderanalyse einer post-hoc Analyse entsprechen würde und daher nicht protokollgemäß wäre.

Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass mit den vorliegenden Studien die Frage des Nutzens von Rivastigmin-Pflaster beantwortet werden soll. Dabei wird geprüft, welche Endpunkte in welcher Operationalisierung hierfür geeignet sind und mit welcher Ergebnissicherheit sich Aussagen zum Nutzen ableiten lassen. Die Frage, ob es sich dabei z. B. um primäre oder sekundäre Endpunkte handelt, spielt dabei in der Regel keine wesentliche Rolle. Das in den Stellungnahmen vorgebrachte Argument, dass Responder-analysen in den relevanten Studien nicht die primären Analysen darstellten, sondern nachrangig durchgeführt wurden, ist für die vorliegende Bewertung daher nicht relevant.

Insgesamt ergab sich keine Änderung aus den Stellungnahmen.

6.5.7.6 Kritik an der Subgruppenanalyse zum Alter bei Rivastigmin-Pflaster

In den Stellungnahmen wurde kritisiert, dass aus der Subgruppenanalyse zum Alter für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit abgeleitet wurde, dass ein Hinweis auf einen Effekt von Rivastigmin-Pflaster nur in der Gruppe der Patienten unter 75 Jahren gegeben sei. Dabei wurde darauf verwiesen, dass gerade bei einer Subgruppenbildung bei einem kleinen Effekt mit hoher Wahrscheinlichkeit der Effekt der einen Subgruppe über und der der anderen unter der definierten Irrelevanzgrenze liegt.

Das Institut hat aufgrund der Stellungnahmen die Aussagen zu den genannten Subgruppen nochmals überprüft. Aus dem Interaktionstest ergibt sich nicht, wie zunächst im Vorbericht dargestellt, dass sich für Patienten ab 75 Jahre weder ein Hinweis noch ein Anhaltspunkt für einen Nutzen ableiten lässt, denn aus dem zugehörigen Interaktionstest lässt sich zwar ein Hinweis, aber kein Beleg für unterschiedliche Effekte in den Altersgruppen ableiten. Dem

folgend ist die Aussagesicherheit zum Nutzen für Patienten ab 75 Jahre geringer, ohne dass nachgewiesen ist, dass in dieser Subgruppe der Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit höchstens irrelevant ist. Die Aussagen zur Subgruppenanalyse zum Alter für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit wurden daher im gesamten Bericht geändert, und insgesamt ergibt sich für die Patientengruppe ab 75 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Nutzen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit.

7 Fazit

Galantamin vs. Placebo

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen der Galantamin-Therapie (mittlere bis hohe Dosis) bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit. Dem Beleg für einen Nutzen steht ein Beleg für einen Schaden aufgrund häufiger auftretender gastrointestinaler Nebenwirkungen sowie häufiger auftretender Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gegenüber. Es gibt keinen Beleg dafür, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Todesfälle unter Galantamin häufiger auftreten als unter Placebo.

In den Bereichen Aktivitäten des täglichen Lebens und begleitende psychopathologische Symptome zeigten sich zwar Effekte der Galantamin-Therapie. Aufgrund der geringen Ausprägung dieser Effekte ist deren Relevanz für die Patienten jedoch nicht nachgewiesen, sodass sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Galantamin in diesen Bereichen ergab.

Diese Aussagen beschränken sich auf einen Behandlungszeitraum von bis zu 6 Monaten.

Galantamin-Weiterbehandlung nach Galantamin-Vorbehandlung

Es lag eine Langzeitstudie zu Galantamin vor, die untersuchte, ob die Fortführung einer Galantamin-Therapie bei Patienten, bei denen eine Verbesserung im Bereich der Kognition unter Galantamin beobachtet wurde, sinnvoll ist. Aus dieser Studie ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Weiterbehandlung nach 12-monatiger Vorbehandlung mit Galantamin für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit.

Rivastigmin-Pflaster vs. Placebo

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen der Rivastigmin-Pflaster-Therapie bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz. Dies gilt sowohl für eine Größe von 5 cm^2 täglich als auch für eine Größe von 10 cm^2 täglich. Im Bereich Aktivitäten des täglichen Lebens zeigte sich zwar ein Effekt der Rivastigmin-Pflaster-Therapie (10 cm^2). Aufgrund der geringen Ausprägung dieses Effektes ist dessen Relevanz jedoch nicht nachgewiesen. Im Bereich Kognition zeigte sich zwar ein relevanter Effekt, das Ergebnis war jedoch von der Art der statistischen Auswertung abhängig und daher nicht ausreichend robust. Insgesamt ergab sich daher ein Hinweis auf einen Nutzen der Behandlung mit Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) im Bereich Kognition. Dieser Hinweis gilt für Patienten < 75 Jahre. Für Patienten ≥ 75 Jahre ist die Datenlage weniger sicher, sodass sich nur ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) ergibt. Für Rivastigmin-Pflaster (5 cm^2) ergab sich auch im Bereich Kognition kein Beleg für einen Nutzen.

Zudem gibt es einen Hinweis auf (5-cm^2-Pflaster) bzw. Beleg für (10-cm^2-Pflaster) einen höheren Schaden, und zwar aufgrund häufiger auftretender Hautirritationen moderater bis schwerer Ausprägung, häufiger auftretender gastrointestinaler Nebenwirkungen (nur 10 cm^2) sowie häufiger auftretender Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Es gibt keinen

Beleg dafür, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Todesfälle unter Rivastigmin-Pflaster häufiger auftreten als unter Placebo.

Diese Aussagen beschränken sich auf einen Behandlungszeitraum von bis zu 24 Wochen. Langzeitstudien zu Rivastigmin-Pflaster im Vergleich zu Placebo liegen bisher nicht vor.

Rivastigmin-Pflaster vs. Rivastigmin p. o. (12 mg)

Es gibt keinen Beleg dafür, dass eine Therapie mit Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz einen Zusatznutzen gegenüber einer Therapie mit Rivastigmin p. o. hat. Auch gibt es keinen Beleg dafür, dass die Behandlung mit Rivastigmin-Pflaster einen geringeren Nutzen als die Behandlung mit Rivastigmin p. o. hat. Allerdings liegt nur eine Studie zum Direktvergleich vor, die nicht auf den Nachweis der Gleichwertigkeit der beiden Therapieoptionen angelegt war.

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen zeigten keinen Beleg dafür, dass unter Rivastigmin-Pflaster (10 cm^2) im Vergleich zu Rivastigmin p. o. insgesamt ein geringerer oder größerer Schaden auftritt. Für einzelne unerwünschte Ereignisse zeigte sich ein geringerer Schaden (gastrointestinale Nebenwirkungen), für andere ein größerer Schaden (Hautirritationen) des Pflasters.

Diese Aussagen beschränken sich auf einen Behandlungszeitraum von bis zu 24 Wochen. Langzeitstudien zu Rivastigmin-Pflaster im Vergleich zu Rivastigmin p. o. liegen bisher nicht vor.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Galantamin vs. Placebo

Brodaty 2005

Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 20(2-3): 120-132.

Erkinjuntti 2002

Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. Lancet 2002; 359(9314): 1283-1290.

Raskind 2000

Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. Neurology 2000; 54(12): 2261-2268.

Rockwood 2006

Rockwood K, Fay S, Song X, MacKnight C, Gorman M. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. CMAJ 2006; 174(8): 1099-1105.

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 2010; 25(2): 191-201.

Tariot 2000

Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. Neurology 2000; 54(12): 2269-2276

Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 2004; 161(3): 532-538

Galasko D, Kershaw PR, Schneider L, Zhu Y, Tariot PN. Galantamine maintains ability to perform activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 2004; 52(7): 1070-1076.

Wilcock 2000

Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. BMJ 2000; 321(7274): 1445-1449.

GAL-JPN-3

Janssen Pharmaceutical. Placebo-controlled double-blind comparative study of galantamine (R113675) in treatment of Alzheimer's disease: synopsis; study no. GAL-JPN-3 [online]. In: VeritasMedicine. 15.09.2005 [Zugriff: 04.06.2010]. URL:http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR003301_CSR.pdf.

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: study report; study no. GAL-JPN-3 [japanisch][unveröffentlicht]. 2008.

GAL-JPN-5

Homma A, Nakamura Y, Saito T, Shikinami K, Ishida R. A placebo-controlled, double-blind, comparative study of galantamine hydrobromide in patients with Alzheimer type dementia. Japanese Journal of Geriatric Psychiatry 2011; 22(3): 3. 333.

Janssen Pharmaceutical. Placebo-controlled confirmation study of galantamine (R113675) for Alzheimer type dementia: study report; study no. GAL-JPN-5 [japanisch] [unveröffentlicht]. 2009.

Janssen Pharmaceutical. Placebo-controlled confirmation study of galantamine (R113675) for Alzheimer type dementia: synopsis; study no. GAL-JPN-5 [online]. In: VeritasMedicine. 27.02.2009 [Zugriff: 04.06.2010]. URL: http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR010297_CSR.pdf.

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.

Galantamin Langzeitbehandlung

GAL-ITA-2

Janssen-Cilag. Long term treatment with galantamine in dementia: evaluation of long term treatment with galantamine or placebo in AD patients in delaying cognitive deterioration; clinical study report; study no. GAL ITA 2 [unveröffentlicht]. 2007.

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 E. Scarpini 2007 [online]. In: ALOIS: a comprehensive register of dementia studies. [Zugriff: 01.10.2009]. URL: http://www.medicine.ox.ac.uk/alois/node/2742.

Scarpini E, Bruno G, Zappala G, Adami M, Richarz U, Gaudig M et al. Cessation versus continuation of galantamine treatment after 12 months of therapy in patients with Alzheimer's disease: a randomized, double blind, placebo controlled withdrawal trial. J Alzheimers Dis 2011; 26(2): 211-220.

Rivastigmin-Pflaster vs. Placebo bzw. vs. Rivastigmin p. o.

IDEAL

Alva G, Grossberg GT, Schmitt FA, Meng X, Olin JT. Efficacy of rivastigmine transdermal patch on activities of daily living: item responder analyses. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(4): 356-363.

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

Cummings JL, Farlow MR, Meng X, Tekin S, Olin JT. Rivastigmine transdermal patch skin tolerability: results of a 1-year clinical trial in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Clin Drug Investig 2010; 30(1): 41-49.

Cummings JL, Ferris SH, Farlow MR, Olin JT, Meng X. Effects of rivastigmine transdermal patch and capsule on aspects of clinical global impression of change in Alzheimer's disease: a retrospective analysis. Dement Geriatr Cogn Disord 2010; 29(5): 406-412.

Farlow MR, Grossberg GT, Meng X, Olin J, Somogyi M. Rivastigmine transdermal patch and capsule in Alzheimer's disease: influence of disease stage on response to therapy. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(12): 8. 1236.

Grossberg GT, Schmitt FA, Meng X, Tekin S, Olin J. Effects of transdermal rivastigmine on ADAS-cog items in mild-to-moderate Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2010; 25(8): 627-633.

Grossberg G, Meng X, Olin JT. Impact of rivastigmine patch and capsules on activities of daily living in Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2011; 26(1): 65-71.

Grossberg GT, Olin JT, Somogyi M, Meng X. Dose effects associated with rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Int J Clin Pract 2011; 65(4): 465-471.

Lee J-H, Sevigny J. Effects of body weight on tolerability of rivastigmine transdermal patch: a post-hoc analysis of a double-blind trial in patients with Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2011; 25(1): 58-62.

Novartis. A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of the once-daily rivastigmine patch formulation in patients with probable Alzheimer’s disease (MMSE 10-20): study no. CENA713D2320 [online]. In: Novartis Clinical Trial Results Database. 11.01.2007 [Zugriff: 11.10.2010]. URL: http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=2352.

Novartis. A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group evaluation of the efficacy, safety and tolerability of the once-daily Exelon patch formulation in patients with probable Alzheimer's disease (MMSE 10-20): clinical study report; study no. CENA713D2320 [unveröffentlicht]. 2006.

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.

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.

D1301

Novartis. A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of the once-daily ENA713D/ONO-2540 patch formulation in patients with probable alzheimer’s disease (MMSE 10-20): study report; study no. CENA713D1301/ONO-2540-03 [japanisch][unveröffentlicht]. 2009

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: 16.08.2010]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423085

Novartis. A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of the once-daily ENA713D/ONO-2540 patch formulation in patients with probable Alzheimer’s disease (MMSE 10-20): synopsis; study no. CENA713D1301/ONO-2540-03 [unveröffentlicht]. 2010.

9 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19A [online]. 07.02.2007 [Zugriff: 03.03.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 17). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-19A_Abschlussbericht_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Memantin bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19C [online]. 10.09.2009 [Zugriff: 03.03.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 59). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-19C_Abschlussbericht_Memantin_bei_Alzheimer_Demenz.pdf.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aktualisierungsrecherche zum Bericht A05-19A (Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz): Rapid Report; Auftrag A09-03 [online]. 12.10.2009 [Zugriff: 04.03.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 67). URL: http://www.iqwig.de/download/A09-03_Rapid_Report_Aktualisierungsrecherche_zu_A05-19A_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf.

4. European Medicines Agency. Exelon patch: European public assessment report (EPAR); scientific discussion [online]. 2007 [Zugriff: 23.03.2010]. URL: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Exelon/Exelon-H-169-X-38-SD.pdf.

5. Novartis Pharma. Exelon transdermales Pflaster: Fachinformation [online]. 12.05.2008 [Zugriff: 23.03.2010]. URL: http://www.fachinfo.de.

6. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Fergusson D. Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia. J Am Geriatr Soc 2009; 57(3): 536-546.

7. Kreis J, Kaiser T, Wieseler B. If shrimps had lips, they could whistle. J Am Geriatr Soc 2009; 57(10): 1947.

8. European Medicines Agency. Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias [online]. 24.07.2008 [Zugriff: 09.03.2010]. URL: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf.

9. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 17.06.2011]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf.

11. Fayers P, Machin D. Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. Chichester: Wiley; 2007.

12. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale: Erlbaum; 1988.

13. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.

14. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.

15. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.

16. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med 2007; 26(1): 53-77.

17. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

18. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.

19. Centre for Drug Evaluation and Research. Reminyl: application number 21-169; medical review(s) [online]. 28.02.2001 [Zugriff: 16.03.2010]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21-169_Reminyl.cfm.

20. Centre for Drug Evaluation and Research. Reminyl: application number 21-169; statistical review(s) [online]. 28.02.2001 [Zugriff: 16.03.2010]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21-169_Reminyl_statr.pdf.

21. Centre for Drug Evaluation and Research. Exelon Patch: application number 22-083; medical review(s) [online]. 06.07.2007 [Zugriff: 16.03.2010]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022083_exelon_toc.cfm.

22. Centre for Drug Evaluation and Research. Exelon Patch: application number 22-083; statistical review(s) [online]. 06.07.2007 [Zugriff: 16.03.2010]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022083s000_StatR.pdf.

23. Homma A, Nakamura Y, Saito T, Shikinami K, Ishida R. A placebo-controlled, double-blind, comparative study of galantamine hydrobromide in patients with Alzheimer type dementia. Japanese Journal of Geriatric Psychiatry 2011; 22(3): 3. 333.

24. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 20(2-3): 120-132.

25. Shire Pharmaceuticals, Johnson & Johnson. Drugs for the treatment of Alzheimer`s disease: submission to the National Insitute for Health and Clinical Excellence [unveröffentlicht]. 2004.

26. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. Lancet 2002; 359(9314): 1283-1290.

27. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. Neurology 2000; 54(12): 2261-2268.

28. Rockwood K, Fay S, Song X, MacKnight C, Gorman M. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. CMAJ 2006; 174(8): 1099-1105.

29. 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 2010; 25(2): 191-201.

30. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. Neurology 2000; 54(12): 2269-2276.

31. Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 2004; 161(3): 532-538.

32. Galasko D, Kershaw PR, Schneider L, Zhu Y, Tariot PN. Galantamine maintains ability to perform activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 2004; 52(7): 1070-1076.

33. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. BMJ 2000; 321(7274): 1445-1449.

34. Janssen Pharmaceutical. Placebo-controlled double-blind comparative study of galantamine (R113675) in treatment of Alzheimer's disease: synopsis; study no. GAL-JPN-3 [online]. In: VeritasMedicine. 15.09.2005 [Zugriff: 04.06.2010]. URL: http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR003301_CSR.pdf.

35. Janssen Pharmaceutical. Placebo-controlled double-blind comparative study of galantamine (R113675) in treatment of Alzheimer's disease: study report; study no. GAL-JPN-3 [japanisch][unveröffentlicht]. 2008.

36. Janssen Pharmaceutical. Placebo-controlled confirmation study of galantamine (R113675) for Alzheimer type dementia: synopsis; study no. GAL-JPN-5 [online]. In: VeritasMedicine. 27.02.2009 [Zugriff: 04.06.2010]. URL: http://download.veritasmedicine.com/PDF/CR010297_CSR.pdf.

37. Janssen Pharmaceutical. Placebo-controlled confirmation study of galantamine (R113675) for Alzheimer type dementia: study report; study no. GAL-JPN-5 [japanisch] [unveröffentlicht]. 2009.

38. Scarpini E, Bruno G, Zappala G, Adami M, Richarz U, Gaudig M et al. Cessation versus continuation of galantamine treatment after 12 months of therapy in patients with Alzheimer's disease: a randomized, double blind, placebo controlled withdrawal trial. J Alzheimers Dis 2011; 26(2): 211-220.

39. Janssen-Cilag. Long term treatment with galantamine in dementia: evaluation of long term treatment with galantamine or placebo in AD patients in delaying cognitive deterioration; clinical study report; study no. GAL ITA 2 [unveröffentlicht]. 2007.

40. Alva G, Grossberg GT, Schmitt FA, Meng X, Olin JT. Efficacy of rivastigmine transdermal patch on activities of daily living: item responder analyses. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(4): 356-363.

41. 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.

42. Cummings JL, Farlow MR, Meng X, Tekin S, Olin JT. Rivastigmine transdermal patch skin tolerability: results of a 1-year clinical trial in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Clin Drug Investig 2010; 30(1): 41-49.

43. Cummings JL, Ferris SH, Farlow MR, Olin JT, Meng X. Effects of rivastigmine transdermal patch and capsule on aspects of clinical global impression of change in Alzheimer's disease: a retrospective analysis. Dement Geriatr Cogn Disord 2010; 29(5): 406-412.

44. Farlow MR, Grossberg GT, Meng X, Olin J, Somogyi M. Rivastigmine transdermal patch and capsule in Alzheimer's disease: influence of disease stage on response to therapy. Int J Geriatr Psychiatry 23.12.2011 [Epub ahead of print].

45. Grossberg GT, Schmitt FA, Meng X, Tekin S, Olin J. Effects of transdermal rivastigmine on ADAS-cog items in mild-to-moderate Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2010; 25(8): 627-633.

46. Grossberg G, Meng X, Olin JT. Impact of rivastigmine patch and capsules on activities of daily living in Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2011; 26(1): 65-71.

47. Grossberg GT, Olin JT, Somogyi M, Meng X. Dose effects associated with rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Int J Clin Pract 2011; 65(4): 465-471.

48. Lee J-H, Sevigny J. Effects of body weight on tolerability of rivastigmine transdermal patch: a post-hoc analysis of a double-blind trial in patients with Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2011; 25(1): 58-62.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. Novartis. A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group evaluation of the efficacy, safety and tolerability of the once-daily Exelon patch formulation in patients with probable Alzheimer's disease (MMSE 10-20): clinical study report; study no. CENA713D2320 [unveröffentlicht]. 2006.

53. Novartis. A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of the once-daily ENA713D/ONO-2540 patch formulation in patients with probable Alzheimer’s disease (MMSE 10-20): synopsis; study no. CENA713D1301/ONO-2540-03 [unveröffentlicht]. 2010.

54. Novartis. A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of the once-daily ENA713D/ONO-2540 patch formulation in patients with probable alzheimer’s disease (MMSE 10-20): study report; study no. CENA713D1301/ONO-2540-03 [japanisch][unveröffentlicht]. 2009.

55. Sano M, Wilcock GK, Van Baelen B, Kavanagh S. The effects of galantamine treatment on caregiver time in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2003; 18(10): 942-950.

56. Andrés AM, Mato AM. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17: 555-574.

57. European Medicines Agency. Guideline on missing data in confirmatory clinical trials: draft [online]. 23.04.2009 [Zugriff: 17.06.2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/177699endraft.pdf.

58. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Hutton B, Fergusson DA. Have last-observation-carried-forward analyses caused us to favour more toxic dementia therapies over less toxic alternatives? A systematic review. Open Med 2009; 3(2): e31-e50.

59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression: Abschlussbericht; Auftrag A05-20C [online]. 09.11.2009 [Zugriff: 17.06.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 68). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf.

60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 24.10.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

61. Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims [online]. 12.2009 [Zugriff: 27.10.2010]. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071975.pdf.

62. Unnebrink K, Windeler J. Intention-to-treat: methods for dealing with missing values in clinical trials of progressively deteriorating diseases. Stat Med 2001; 20(24): 3931-3946.

63. Rainer M, Mucke HA, Krüger-Rainer C, Kraxberger E, Haushofer M, Jellinger KA. Cognitive relapse after discontinuation of drug therapy in Alzheimer's disease: cholinesterase inhibitors versus nootropics. J Neural Transm 2001; 108(11): 1327-1333.

64. Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, Gomez-Isla T, Hayden DL, Schoenfeld DA et al. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. Arch Neurol 2000; 57(1): 94-99.

65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz; Ergänzungsauftrag: Rivastigmin-Pflaster und Galantamin; Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag A09-05 [online]. 09.08.2010 [Zugriff: 16.08.2010]. URL: http://www.iqwig.de/download/A09-05_DWA-Berichtsplan_Cholinesterasehemmer%E2%80%93Ergaenzungsauftrag_Rivastigmin-Pflaster_Galantamin.pdf.

66. Lefevre G, Buche M, Sedek G, Maton S, Enz A, Lorch U et al. Similar rivastigmine pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and white healthy participants following the application of novel rivastigmine patch. J Clin Pharmacol 2009; 49(4): 430-443.

67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19B [online]. 29.09.2008 [Zugriff: 02.06.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 39). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-19B_Abschlussbericht_Ginkgohaltige_Praeparate_bei_Alzheimer_Demenz.pdf.

68. Homma A, Niina R, Ishii T, Hasegawa K. Development of a new rating scale for dementia in the elderly: Mental Function Impairment Scale (MENFIS). Japanese Journal of Geriatric Psychiatry 1991; 2(10): 6. 1217.

69. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. Health Technol Assess 2006; 10(1): iii-iv, ix-xi, 1-160.

70. Abetz L, Rofail D, Mertzanis P, Heelis R, Rosa K, Tellefsen C et al. Alzheimer's disease treatment: assessing caregiver preferences for mode of treatment delivery. Adv Ther 2009; 26(6): 627-644.

71. Novartis Pharmaceuticals. Alzheimer’s Disease Caregiver Preference Questionnaire (ADCPQ) [online]. In: Patient-Reported outcome and Quality of Life Instruments Database. 10.2010 [Zugriff: 25.08.2011]. URL: http://www.proqolid.org.

72. Riedel O, Barth A, Klotsche J, Deuschl G, Dodel R, Falkai P et al. Effects of transdermal versus oral anti-dementia medication in patients with Alzheimer’s disease on caregiver burden [Manuskript]. 2011.

73. Novartis Pharma. Informationsbrief für medizinisches Fachpersonal über die unsachgemäße Anwendung und Medikationsfehler in Verbindung mit Exelon/Prometax transdermalen Pflastern [online]. 22.04.2010 [Zugriff: 05.01.2012]. URL: http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2010/20100422.pdf.

74. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(1): 41-47.

75. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

76. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

77. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease: the Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord 1997; 11(Suppl 2): S33-S39.

78. Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. Am J Occup Ther 1999; 53(5): 471-481.

79. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1984; 141(11): 1356-1364.

80. Weyer G (Ed). Internationale Skalen für Psychiatrie. Göttingen: Beltz Test; 2005.

81. Rush AJ, First MB, Blacker D (Ed). Handbook of psychiatric measures. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2008.

82. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 1994; 44(12): 2308-2314.

83. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. Neurology 1997; 48(5 Suppl 6): S10-S16.

84. Wolfson C, Moride Y, Perrault A, Momoli F, Demers L, Oremus M. Drug treatments for Alzheimer’s disease; II: a review of outcome measures in clinical trials. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2000. (Technology Report; Band 9). URL: http://cadth.ca/media/pdf/118_alzheimer2_tr_e.pdf.

85. Gerritsen JC, Van der Ende PC. The development of a care-giving burden scale. Age Ageing 1994; 23(6): 483-491.

86. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, Masterman D et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. J Am Geriatr Soc 1998; 46(2): 210-215.

87. Reisberg B, Schneider L, Doody R, Anand R, Feldman H, Haraguchi H et al. Clinical global measures of dementia: position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. Alzheimer Dis Assoc Disord 1997; 11(Suppl 3): 8-18.

88. Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B et al. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study: clinical global impression of change. Alzheimer Dis Assoc Disord 1997; 11(Suppl 2): S22-S32.

89. Reisberg B. Global measures: utility in defining and measuring treatment response in dementia. Int Psychogeriatr 2007; 19(3): 421-456.

Anhang A – Suchstrategien

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2011 July 13

Es wurden folgende Filter übernommen: RCT: Wong [74] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity; Systematic Review: Wong [75] – High sensitivity strategy

#	**Searches**
1	exp Alzheimer Disease/
2	Dementia/
3	alzheimer*.ti,ab.
4	dementia.ti,ab.
5	or/1-4
6	Galantamine/
7	Rivastigmine/
8	(galantamine or galanthamin*).ti,ab,rn.
9	rivastigmine.ti,ab,rn.
10	or/6-9
11	random*.tw.
12	clinical trial*.mp.
13	exp treatment outcome/
14	or/11-13
15	and/5,10,14
16	limit 15 to yr="2009 -Current"
17	*cholinesterase inhibitor/
18	cholinesterase inhibitor*.ti,ab.
19	or/17-18
20	meta analysis*.mp.
21	search*.tw.
22	review.pt.
23	or/20-22

#	**Searches**
24	(5 and 10 and 23) or (5 and 19 and 23)
25	limit 24 to yr="2009 -Current"
26	or/16,25

2. Medline

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1948 to July Week 1 2011
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 13, 2011
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 13, 2011

Es wurden folgende Filter übernommen: *RCT*: Lefebvre (2008) [76] - *Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); Systematic Review*: Wong (2006) [75] – Medline, *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity; angepasst durch aktuelle MeSH terms aus 2008*

#	**Searches**
1	exp Alzheimer Disease/
2	Dementia/
3	alzheimer*.ti,ab.
4	dementia.ti,ab.
5	or/1-4
6	Galantamine/
7	galantamine.rn.
8	(galantamine or galanthamin*).ti,ab.
9	rivastigmine.ti,ab,rn.
10	or/6-9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	randomized.ab.
14	placebo.ab.
15	drug therapy.fs.
16	randomly.ab.
17	trial.ab.
18	groups.ab.

#	**Searches**
19	or/11-18
20	(animals not (humans and animals)).sh.
21	19 not 20
22	and/5,10,21
23	limit 22 to yr="2009 -Current"
24	Cholinesterase Inhibitors/
25	cholinesterase inhibitor*.ti,ab.
26	or/24-25
27	meta analysis.mp,pt.
28	review.pt.
29	search*.tw.
30	meta-analysis as topic/
31	review literature as topic/
32	or/27-31
33	(5 and 10 and 32) or (5 and 26 and 32)
34	limit 33 to yr="2009 -Current"
35	or/23,34

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process

Search	Most Recent Queries
#1	Search alzheimer*[tiab]
#2	Search dementia[tiab]
#3	Search #1 or #2
#4	Search galantamine[tiab] or galanthamin*[tiab]
#6	Search rivastigmine[tiab]
#8	Search #4 or #6
#9	Search cholinesterase inhibitor*[tiab]
#11	Search publisher[sb] or in process[sb]
#13	Search systematic review*[tiab]
#14	Search meta analysis[tiab]
#15	Search search[tiab]
#16	Search medline[tiab]
#17	Search #13 or #14 or #15 or #16
#18	Search #3 and #8 and #11
#19	Search #3 and #9 and #11 and #17
#20	Search #18 or #19

4. The Cochrane Library

Erstrecherche

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

ID	Search
#1	MeSH descriptor Alzheimer Disease explode all trees
#2	MeSH descriptor Dementia explode all trees
#3	alzheimer*:ti,ab
#4	dementia:ti,ab
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
#6	MeSH descriptor Galantamine explode all trees
#7	(galantamine or galanthamin*):ti,ab
#8	rivastigmine:ti,ab
#9	(#6 OR #7 OR #8)
#10	MeSH descriptor Cholinesterase Inhibitors explode all trees
#11	cholinesterase inhibitor*:ti,ab
#12	(#10 OR #11)
#13	(#5 AND #9), from 2009 to 2010
#14	(#5 AND #12), from 2009 to 2010
#15	(#13 OR #14)

Suchoberfläche: CRD

- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

		Search
#	1	MeSH Alzheimer Disease EXPLODE 1 2 3
#	2	MeSH Dementia EXPLODE 1 2
#	3	alzheimer*

		Search
#	4	dementia
#	5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#	6	MeSH Galantamine EXPLODE 1 2
#	7	galantamine OR galanthamin*
#	8	rivastigmine
#	9	#6 OR #7 OR #8
#	10	MeSH Cholinesterase Inhibitors EXPLODE 1 2 3
#	11	cholinesterase AND inhibitor*
#	12	#10 OR #11
#	13	#5 AND #9
#	14	#5 AND #12
#	15	#13 OR #14 RESTRICT YR 2009 2010

Nachrecherche

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

ID	Search
#1	MeSH descriptor Alzheimer Disease explode all trees
#2	MeSH descriptor Dementia explode all trees
#3	alzheimer*:ti,ab
#4	dementia:ti,ab
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
#6	MeSH descriptor Galantamine explode all trees
#7	(galantamine or galanthamin*):ti,ab
#8	rivastigmine:ti,ab
#9	(#6 OR #7 OR #8)
#10	MeSH descriptor Cholinesterase Inhibitors explode all trees
#11	cholinesterase inhibitor*:ti,ab
#12	(#10 OR #11)

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Barone P, De Deyn P, Emre M, Kulisevsky J, Poewe W, Pourcher E et al. Baseline data from a long-term safety study of rivastigmine capsules and patch in mild to moderate Parkinson's disease dementia. Mov Disord 2010; 25(Suppl 2): S486-S487.

2. Farlow MR, Grossberg G, Gauthier S, Meng X, Olin JT. The ACTION study: methodology of a trial to evaluate safety and efficacy of a higher dose rivastigmine transdermal patch in severe Alzheimer's disease. Curr Med Res Opin 2010; 26(10): 2441-2447.

Nicht E3

1. Chianella C, Gragnaniello D, Maisano Delser P, Visentini MF, Sette E, Tola MR et al. BCHE and CYP2D6 genetic variation in Alzheimer's disease patients treated with cholinesterase inhibitors. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67(11): 1147-1157.

2. Choi SH, Park KW, Na DL, Han HJ, Kim EJ, Shim YS et al. Tolerability and efficacy of memantine add-on therapy to rivastigmine transdermal patches in mild to moderate Alzheimer's disease: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. Curr Med Res Opin 2011; 27(7): 1375-1383.

3. Freund-Levi Y, Wahlund LO, Eriksdotter-Jnhagen M. Galantamine compared to risperidone in neuropsychiatric and behavioural symptoms in Alzheimer patients: a one-center clinical trial in 100 patients. European Psychiatry 2010; 25(Suppl 1): 1595.

4. Mumoli N, Carmignani G, Luschi R, Cei M, Chiavistelli P. Hepatitis with cholestasis caused by rivastigmine transdermal patch. Am J Gastroenterol 2009; 104(11): 2859-2860.

5. Penner J, Rupsingh R, Smith M, Wells JL, Borrie MJ, Bartha R. Increased glutamate in the hippocampus after galantamine treatment for Alzheimer disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010; 34(1): 104-110.

6. Sadowsky CH, Dengiz A, Meng X, Olin JT. Switching from oral donepezil to rivastigmine transdermal patch in alzheimer's disease: 20-week extension phase results. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2010; 12(5): e1-e8.

7. Safirstein B, Meng X, Olin JT. Rivastigmine and concomitant memantine in alzheimer's disease: safety and tolerability. CNS Spectr 2010; 15(9): 594-598.

8. Senanarong V, Poungvarin N, Phanthumchinda K, Thavichachart N, Chankrachang S, Praditsuwan R et al. Safety and tolerability of galantamine in possible Alzheimer's disease with or without cerebrovascular disease and vascular dementia in Thai patients. J Med Assoc Thai 2009; 92(Suppl 2): S12-S18.

9. Van Beek AH, Sijbesma JC, Olde Rikkert MG, Claassen JA. Galantamine does not cause aggravated orthostatic hypotension in people with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 2010; 58(2): 409-410.

10. Warner J. Donepezil is more effective than galantamine for mild to moderate Alzheimer's disease. Evid Based Ment Health 2004; 7(3): 77.

Nicht E4

1. Daiello LA, Ott BR, Festa EK, Heindel WC. Effects of cholinesterase inhibitors on visual attention in mild alzheimer's disease. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009; 18(Suppl 1): S89.

2. Keller C, Kadir A, Forsberg A, Porras O, Nordberg A. Long-term effects of galantamine treatment on brain functional activities as measured by PET in Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis 2011; 24(1): 109-123.

3. Nagy B, Brennan A, Brandtmuller A, Thomas SK, Sullivan SD, Akehurst R. Assessing the cost-effectiveness of the rivastigmine transdermal patch for Alzheimer's disease in the UK using MMSE- and ADL-based models. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(5): 483-494.

4. Parnetti L, Chiasserini D, Andreasson U, Ohlson M, Huls C, Zetterberg H et al. Changes in CSF acetyl- and butyrylcholinesterase activity after long-term treatment with AChE inhibitors in Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand 2011; 124(2): 122-129.

5. Valle M, Barbanoj M, Antonijoan R, Antunez C, Boada M, Fernandez M et al. Population pharmacokinetics of transdermal and oral Rivastigmine and NAP226-990 in patients with Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2010; 17(Suppl 3): 92.

Nicht E5

1. Bradycardia due to cholinesterase inhibitors: identify adverse effects and take them into account. Prescrire Int 2011; 20(115): 95.

2. Articus K, Baier M, Tracik F, Kuhn F, Preuss UW, Kurz A. A 24-week, multicentre, open evaluation of the clinical effectiveness of the rivastigmine patch in patients with probable Alzheimer's disease. Int J Clin Pract 2011; 65(7): 790-796.

3. Blais L, Kettani FZ, Perreault S, Leroux JC, Forget A, Kergoat MJ. Adherence to cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 2009; 57(2): 366-368.

4. Bloudek LM, Spackman DE, Veenstra DL, Sullivan SD. CDR state transition probabilities in Alzheimer's disease with and without cholinesterase inhibitor intervention in an observational cohort. J Alzheimers Dis 2011; 24(3): 599-607.

5. Bokde ALW, Karmann M, Teipel SJ, Born C, Lieb M, Reiser MF et al. Decreased activation along the dorsal visual pathway after a 3-month treatment with galantamine in mild Alzheimer disease: a functional magnetic resonance imaging study. J Clin Psychopharmacol 2009; 29(2): 147-156.

6. Brousseau KM, Filley CM, Kaye K, Kiser JJ, Adler LE, Connick E. Dementia with features of Alzheimer's disease and HIV-associated dementia in an elderly man with AIDS. AIDS 2009; 23(8): 1029-1031.

7. Calabria M, Geroldi C, Lussignoli G, Sabbatini F, Zanetti O. Efficacy of acetyl-cholinesterase-inhibitor (ACHEI) treatment in Alzheimer's disease: a 21-month follow-up "real world" study. Arch Gerontol Geriatr 2009; 49(1): e6-e11.

8. Carcaillon L, Berrut G, Sellal F, Dartigues JF, Gillette S, Pere JJ et al. Diagnosis of Alzheimer's disease patients with rapid cognitive decline in clinical practice: interest of the Deco questionnaire. J Nutr Health Aging 2011; 15(5): 361-366.

9. Caro J, Getsios D, Migliaccio-Walle K, Ishak J, El-Hadi W. Rational choice of cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease in Canada: a comparative economic analysis. BMC Geriatr 2003; 3: 6.

10. Daiello LA, Ott BR, Festa EK, Friedman M, Miller LA, Heindel WC. Effects of cholinesterase inhibitors on visual attention in drivers with Alzheimer disease. J Clin Psychopharmacol 2010; 30(3): 245-251.

11. Daiello LA, Ott BR, Lapane KL, Reinert SE, Machan JT, Dore DD. Effect of discontinuing cholinesterase inhibitor therapy on behavioral and mood symptoms in nursing home patients with dementia. Am J Geriatr Pharmacother 2009; 7(2): 74-83.

12. Dev H, Agius M, Zaman R. The dramatic effects of Galantamine in a patient with early-onset Alzheimer's disease. Psychiatr Danub 2010; 22(2): 367-369.

13. Diab M, Coloe J, Bechtel MA. Bullous pemphigoid precipitated by galantamine hydrobromide. Cutis 2009; 83(3): 139-140.

14. Gauthier S, Juby A, Dalziel W, Rehel B, Schecter R. Effects of rivastigmine on common symptomatology of Alzheimer's disease (EXPLORE). Curr Med Res Opin 2010; 26(5): 1149-1160.

15. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SLT et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2009; 169(9): 867-873.

16. Gillespie WR, Rogers JA, Ito K, Gastonguay MR. Population dose-response model for adascog scores in patients with Alzheimer's disease by meta-analysis of a mixture of summary and individual data. Clin Pharmacol Ther 2009; 85(Suppl): S62.

17. Gomeni R, Gold M, Zvartau-Hind M, Irizarry M, Austin D, Simeoni M. Disease system analysis approach to model Alzheimer's disease progression in patients on stable acetylcholine esterase inhibitor therapy. Eur Neuropsychopharmacol 2010; 20(Suppl 3): S550.

18. Granero AL, Lucchetti G. Treatment of apathy in Alzheimer's disease with transdermal rivastigmine: report of three cases. Rev Bras Psiquiatr 2010; 32(1): 94-95.

19. Guo S, Hernandez L, Wasiak R, Gaudig M. Modelling the clinical and economic implications of galantamine in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease in Germany. J Med Econ 2010; 13(4): 641-654.

20. Hausner L, Sartorius A, Froelich L. The treatment compliance with rivastigmine patch in clinical practice versus trial data: a case series. Alzheimers Dement 2009; 5(4 Suppl): 251.

21. Helou R, Rhalimi M. Cholinesterase inhibitors and the risk of pulmonary disorders in hospitalized dementia patients. Can J Clin Pharmacol 2010; 17(3): e379-e389.

22. Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD, Lawler EV. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the veterans affairs new England healthcare system. J Am Geriatr Soc 2009; 57(11): 1997-2003.

23. Huvent-Grelle D, Roche J, Gaxatte C, Dewailly P, Puisieux F. Relation between Pisa syndrome and choline esterase inhibitors in a cohort of Alzheimer's disease patients [Französisch]. Presse Med 2009; 38(1): 150-153.

24. Iraqi A, Hughes TL. An unusual case of nightmares with galantamine. J Am Geriatr Soc 2009; 57(3): 565.

25. Isik AT, Bozoglu E. Acetylcholinesterase inhibition and insulin resistance in late onset Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr 2009; 21(6): 1127-1133.

26. Isik AT, Bozoglu E, Naharci MI, Kilic S. Evaluation of the effects of galantamine on cardiac function in elderly patients with Alzheimer's disease. Am J Geriatr Pharmacother 2010; 8(5): 454-459.

27. Kinnair D, Machili C, Prettyman R, Van Diepen E. Cardio-vascular safety of acetyl cholinesterase inhibitors in patients suffering from Alzheimer's disease; factors that predict poor tolerability. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26(3): 328-329.

28. Kolykhalov IV, Rassadina GA, Gavrilova SI, Gerasimov NP. Cholinergic therapy of Alzheimer's disease and its effect on health and quality of life of caregivers to the patients [Russisch]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2010; 110(5): 33-38.

29. Kroger E, Van Marum R, Souverein P, Egberts T. Discontinuation of cholinesterase inhibitor treatment and determinants thereof in the Netherlands: a retrospective cohort study. Drugs Aging 2010; 27(8): 663-675.

30. Makris M, Koulouris S, Koti I, Aggelides X, Kalogeromitros D. Maculopapular eruption to rivastigmine's transdermal patch application and successful oral desensitization. Allergy 2010; 65(7): 925-926.

31. Minthon L, Wallin AK, Eriksson S, Wattmo C, Andreasen N. Long-term rivastigmine treatment in a routine clinical setting. Acta Neurol Scand 2009; 119(3): 180-185.

32. Palmqvist S, Minthon L, Wattmo C, Londos E, Hansson O. A quick test of cognitive speed is sensitive in detecting early treatment response in alzheimer disease. Alzheimers Res Ther 2010; 2: 29.

33. Pariente A, Sanctussy DJR, Miremont-Salame G, Moore N, Haramburu F, Fourrier-Reglat A et al. Factors associated with serious adverse reactions to cholinesterase inhibitors: a study of spontaneous reporting. CNS Drugs 2010; 24(1): 55-63.

34. Rosenbloom MH, Brown J, Berlowitz DR, Budson AE. Safety and tolerability of galantamine SA in dementia patients transitioned from donepezil. Consult Pharm 2011; 26(2): 108-110.

35. Santoro A, Siviero P, Minicuci N, Bellavista E, Mishto M, Olivieri F et al. Effects of donepezil, galantamine and rivastigmine in 938 Italian patients with Alzheimer's disease: a prospective, observational study. CNS Drugs 2010; 24(2): 163-176.

36. Scharre DW, Vekeman F, Lefebvre P, Mody-Patel N, Kahler KH, Duh MS. Use of antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine versus donepezil: a retrospective, parallel-cohort, hypothesis-generating study. Drugs Aging 2010; 27(11): 903-913.

37. Schmidt R, Alf C, Bancher C, Benke T, Berek K, Dal-Bianco P et al. Rivastigmin-Pflaster in der ambulanten Versorgung in Österreich: eine naturalistische Studie an 103 PatientInnen mit Alzheimer Demenz. Neuropsychiatrie 2009; 23(1): 58-63.

38. Schneider LS, Insel PS, Weiner MW. Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Arch Neurol 2011; 68(1): 58-66.

39. Seitz DP, Gruneir A, Conn DK, Rochon PA. Cholinesterase inhibitor use in U.S. nursing homes: results from the national nursing home survey. J Am Geriatr Soc 2009; 57(12): 2269-2274.

40. Sevilla C, Jimenez Caballero PE, Alfonso V, Gonzalez-Adalid M. Current treatments of alzheimer disease: are main caregivers satisfied with the drug treatments received by their patients? Dement Geriatr Cogn Disord 2009; 28(3): 196-205.

41. Sinforiani E, Zucchella C, Pasotti C, Bartolo M, Nappi G. Report of ten years' activity in an Alzheimer's disease assessment unit. Aging Clin Exp Res 2009; 21(4-5): 365-368.

42. Suh GH, Ryu SH, Lee DW, Han C, Ju YS, Kee BS et al. Cholinesterase inhibitors for alzheimer disease: do they provide more than symptomatic benefits? Am J Geriatr Psychiatry 2011; 19(3): 266-273.

43. Tangwongchai S, Thavichachart N, Senanarong V, Poungvarin N, Phanthumchinda K, Praditsuwan R et al. Galantamine for the treatment of BPSD in Thai patients with possible Alzheimer's disease with or without cerebrovascular disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2009; 23(6): 593-601.

44. Truter I. Prescribing for alzheimer's disease: a database analysis of a south african pharmacy group. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009; 105(Suppl 1): 132.

45. Truter I. Alzheimer's disease: a pharmacoepidemiological study. Value Health 2009; 12(7): A352-A353.

46. Van Puyvelde K, Mets T. Galantamine (Reminyl) once daily outcome and satisfaction survey (RODOS) in mild to moderate Alzheimer's disease: a study in a real life population. Geriatr Gerontol Int 2011; 11(3): 256-261.

47. Venneri A, McGeown WJ, Shanks MF. Responders to ChEI treatment of Alzheimer's disease show restitution of normal regional cortical activation. Curr Alzheimer Res 2009; 6(2): 97-111.

48. Wallin AK, Hansson O, Blennow K, Londos E, Minthon L. Can CSF biomarkers or pre-treatment progression rate predict response to cholinesterase inhibitor treatment in Alzheimer's disease? Int J Geriatr Psychiatry 2009; 24(6): 638-647.

49. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Risk factors for nursing home placement in Alzheimer's disease: a longitudinal study of cognition, adl, service utilization, and cholinesterase inhibitor treatment. Gerontologist 20.06.2010 [Epub ahead of print].

50. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Long-term outcome and prediction models of activities of daily living in Alzheimer disease with cholinesterase inhibitor treatment. Alzheimer Dis Assoc Disord 2011; 25(1): 63-72.

51. Wouters CJ, Dautzenberg L, Thissen A, Dautzenberg PL. Oral galantamine versus rivastigmine transdermal patch: a descriptive study at a memory clinic in the Netherlands [Niederländisch]. Tijdschr Gerontol Geriatr 2010; 41(3): 146-150.

52. Zhu CW, Livote EE, Kahle-Wrobleski K, Scarmeas N, Albert M, Brandt J et al. Longitudinal medication usage in Alzheimer disease patients. Alzheimer Dis Assoc Disord 2010; 24(4): 354-359.

Nicht E6

1. Blesa Gonzalez R, Boada Rovira M, Martinez Parra C, Gil-Saladie D, Almagro CA, Gobartt Vazquez AL. Evaluation of the convenience of changing the rivastigmine administration route in patients with Alzheimer disease [Spanisch]. Neurologia 2011; 26(5): 262-271.

2. Gaudig M, Richarz U, Han J, Baelen BV, Schauble B. Effects of galantamine in Alzheimer's disease: double-blind withdrawal studies evaluating sustained versus interrupted treatment. Curr Alzheimer Res 29.06.2011 [Epub ahead of print].

3. Grossberg G, Meng X, Olin JT. Impact of rivastigmine patch and capsule on specific activities of daily living (ADL) in patients with Alzheimer's disease (AD). Ann Neurol 2009; 66(3 Suppl 13): S47.

4. Miettinen PS, Pihlajamaki M, Jauhiainen AM, Tarkka IM, Grohn H, Niskanen E et al. Effect of cholinergic stimulation in early Alzheimer's disease: functional imaging during a recognition memory task. Curr Alzheimer Res 20.05.2011 [Epub ahead of print].

5. Mowla A. Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? a double-blind clinical trial. European Psychiatry 2009; 24(Suppl 1): S486.

Nicht E7

1. Alva G, Grossberg G, Schmitt F, Olin J. Influence of rivastigmine on activities of daily living: item responder analyses targeting improvement and stability. Ann Neurol 2009; 66(Suppl 1): S49.

2. Barone P, Aarsland D, Levin OS, Marasigan S, Tekin S. Effects of rivastigmine in dementia patients with hallucinations. Eur J Neurol 2009; 16(Suppl 3): 358.

3. Farlow MR, Aarsland D, Somogyi M, Meng X. ADAS-cog item and subscale analysis: Comparison of baseline impairment between Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia patients. Am J Geriatr Psychiatry 2011; 19(3): S115-S116.

4. Farlow MR, Doraiswamy M, Meng X, Somogyi M. The effect of vascular risk factors on the efficacy of rivastigmine patch and capsule in Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 2011; 19(3): S120.

5. Farlow MR, Grossberg GT, Meng X, Somogyi M. Rivastigmine transdermal patch and capsule in Alzheimer's disease: influence of disease stage on response to therapy. Am J Geriatr Psychiatry 2011; 19(3): S121.

6. Galvin JE, Froelich L, Tekin S, Koumaras B. Efficacy and safety of high-dose (13.3 mg/24 H) rivastigmine patch: the OPTIMA study rationale, design and baseline data. Am J Geriatr Psychiatry 2010; 19(3): S76-S77.

7. Gilligan A, Malone DC. A bayesian meta-analysis comparing treatments for alzheimer's disease. Value Health 2009; 12(7): A365.

8. Grossberg GT, Schmitt FA, Olin JT, Meng X. Effects of rivastigmine transdermal patch on cognitive ability in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 2010; 19(3): S77.

9. Grossberg GT, Somogyi M, Meng X. Dose effects associated with rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 2011; 19(3): S121-S122.

10. Kani C, Pehlivanidis A, Papanikolaou K, Papadopoulou Daifoti Z. Dropouts due to other reasons than adverse events during clinical trials in Alzheimer's disease. J Cancer Educ 2009; 19(Suppl 3): S619-S620.

11. Sadowsky C, Grossberg GT, Somogyi M, Meng X. Predictors of sustained response to rivastigmine in patients with Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 2011; 19(3): S120-S121.

12. Sadowsky CH, Dengiz A, Meng X, Olin JT. Switching from donepezil to rivastigmine transdermal patch: open-label study investigating clinical outcomes and preference over 25 weeks in patients with Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 2009; 17(3): A105.

13. Sadowsky CH, Farlow MR, Meng X, Olin JT. Safety and tolerability of rivastigmine transdermal patch compared with rivastigmine capsules in patients switched from donepezil: data from three clinical trials. Int J Clin Pract 2010; 64(2): 188-193.

Anhang C – Liste der gesichteten 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. Boustani M, Peterson B, Harris R, Lux LJ, Krasnov C, Sutton SF et al. Screening for dementia [online]. 06.2003 [Zugriff: 05.01.2011]. (Systematic Evidence Reviews; Band 20). URL: http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/dementser.pdf.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aktualisierungsrecherche zum Bericht A05-19A (Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz): Rapid Report; Auftrag A09-03 [online]. 12.10.2009 [Zugriff: 04.03.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 67). URL: http://www.iqwig.de/download/A09-03_Rapid_Report_Aktualisierungsrecherche_zu_A05-19A_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf.

4. Ito K, Ahadieh S, Corrigan B, French J, Fullerton T, Tensfeldt T et al. Disease progression meta-analysis model in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2010; 6(1): 39-53.

5. Kim DH, Brown RT, Ding EL, Kiel DP, Berry SD. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Geriatr Soc 2011; 59(6): 1019-1031.

6. Mohan M, Bennett C, Carpenter PK. Rivastigmine for dementia in people with Down syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): CD007658.

7. Mohan M, Bennett C, Carpenter PK. Galantamine for dementia in people with Down syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): CD007656.

8. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Hutton B, Fergusson DA. Have last-observation-carried-forward analyses caused us to favour more toxic dementia therapies over less toxic alternatives? A systematic review. Open Med 2009; 3(2): e31-e50.

9. Oremus M, Santaguida P, Raina P. Efficacy and safety of galantamine hydrobromide in the treatment of mild to moderate dementia. Clinical Medicine Insights: Therapeutics 2010; 2: 809-824.

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. Schneider LS, Sano M. Current Alzheimer's disease clinical trials: methods and placebo outcomes. Alzheimers Dement 2009; 5(5): 388-397.

12. Warner JP, Butler R, Gupta S. Dementia. Clin Evid (Online) 2010: pii 1001.

Anhang D – Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen

Kurzbeschreibung der Studie GAL-JPN-3

Die Studie GAL-JPN-3 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Galantamin 16 oder 24 mg mit Placebo bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz verglichen wurde. Die Studie wurde von 2001 bis 2004 in Japan durchgeführt.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen in der Behandlung der Alzheimer Demenz mittels ADAS-J-cog (kognitive Leistungsfähigkeit) und CIBIC-plus-J (klinisches Globalurteil). Weitere Zielkriterien waren u. a. die Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens mittels der DAD-Skala, die Erfassung der begleitenden psychopathologischen Symptome mittels Behave-AD-Skala sowie die Erfassung unerwünschter Ereignisse während der doppelblinden Phase. Die ADAS-cog- und CIBIC-plus-Ergebnisse der vorangegangenen Studie GAL-USA-10 wurden für die Fallzahlplanung herangezogen. Die für die Berechnung herangezogenen Effektgrößen wurden nicht erwähnt. Für einen zweiseitigen t-Test bei einer Power von 80 % und einem Signifikanzniveau von 0,05 wurde eine Fallzahl von 130 Studienteilnehmern pro Behandlungsarm berechnet.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vom Randomisierungszentrum generierten Blockrandomisierungsliste zugeteilt. Die Art der Erzeugung der Randomisierungssequenz blieb unklar. Die Behandlungszuteilung wurde zentral vom Randomisierungszentrum durchgeführt, das dem Prüfarzt die Medikationsnummer für den eingeschlossenen Patienten übermittelte. Die Studienmedikation bestand aus in allen 3 Gruppen identisch aussehenden Tabletten.

Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Beobachtungsphase, in der die Patienten eine Behandlung mit Placebo erhielten, und einer 22-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten Galantamin (16 bzw. 24 mg) oder Placebo erhielten. Die Anfangsdosis bestand aus 8 mg Galantamin und wurde im 4-Wochen-Rhythmus um jeweils 8 mg erhöht, bis die Zieldosis erreicht wurde. Die Randomisierung in die 3 Behandlungsarme wurde am Ende der Beobachtungsphase vorgenommen. Visiten fanden zu Beginn und am Ende der Beobachtungsphase sowie 4, 8, 12, 16 und 22 Wochen nach der Randomisierung statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz nach NINCDS-ADRDA, ein MMSE-Score von ≥ 10 und ≤ 22, ein ADAS-J-cog-Score ≥ 18 und eine nicht stationäre Betreuung. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: andere neurodegenerative Erkrankungen, kognitive Dysfunktion beispielsweise infolge eines akuten zerebralen Traumas oder Hirntumors sowie psychische oder schwere kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population (FAS: Full Analysis Set) durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis Medikation bekamen und Wirksamkeitsdaten unter Studienmedikation hatten. Die fehlenden Werte wurden für die Primäranalyse nicht ersetzt (Observed-Cases-Auswertung – OC). Als Sensitivitätsanalyse wurde eine LOCF-Auswertung für die primären Endpunkte durchgeführt. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (ADAS-J-cog und CIBIC-plus-J) wurde ein gepaarter t-Test für den Vergleich von Placebo mit den kombinierten Galantamin-Gruppen verwendet. Für die sekundäre Auswertung wurden eine einfache ANCOVA für die ADAS-J-cog und ein Wilcoxon-Rangsummentest für den CIBIC-plus-J durchgeführt. Für die weiteren Zielgrößen wurden keine Verfahren genannt.

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

Kurzbeschreibung der Studie GAL-JPN-5

Die Studie GAL-JPN-5 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Galantamin (16 oder 24 mg täglich) mit Placebo bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz verglichen wurde. Die Studie wurde von 2006 bis 2008 in Japan durchgeführt.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen in der Behandlung der Alzheimer Demenz mittels ADAS-J-cog (kognitive Leistungsfähigkeit) und CIBIC-plus-J (klinisches Globalurteil). Weitere Zielkriterien waren u. a. die Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens mittels der DAD-Skala, die Erfassung der begleitenden psychopathologischen Symptome mittels Behave-AD-Skala sowie die Erfassung unerwünschter Ereignisse während der doppelblinden Phase. Die ADAS-cog- und CIBIC-plus-Ergebnisse der vorangegangenen Studie GAL-JPN-3 wurden für die Fallzahlplanung herangezogen. Die für die Berechnung herangezogenen Effektgrößen waren 2,13 für den Vergleich Galantamin 24 mg versus Placebo und 1,76 für den Vergleich Galantamin 16 mg versus Placebo. Für einen zweiseitigen t-Test bei einer Power von 92 % für die ADAS-J-cog und 87 % für den CIBIC-plus-J (kombinierte Power 80 %), einem Signifikanzniveau von 0,05 und einem Anteil von 3 % Patienten, die nicht in der ITT-Analyse ausgewertet werden, wurde eine Fallzahl von 186 Studienteilnehmern pro Behandlungsarm berechnet.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer Blockrandomisierungsliste zugeteilt, die vom Randomisierungszentrum mittels Biased-Coin-Methode, einer baseline-adaptiven Randomisierungsmethode, generiert wurde. Die Randomisierungsliste wurde vom Randomisierungszentrum verschlossen gehalten, der Prüfarzt und der Patient wussten nicht, welche Behandlung zugeteilt wurde. Die Verblindung erfolgte mithilfe der Double-Dummy-Methode.

Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Beobachtungsphase, in der die Patienten Placebo erhielten, und einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Anfangsdosis bestand aus 8 mg Galantamin und wurde im 4-Wochen-Rhythmus um jeweils 8 mg erhöht, bis die Zieldosis erreicht wurde. Die Randomisierung wurde am Ende der Beobachtungsphase vorgenommen. Visiten fanden vor und nach der Beobachtungsphase sowie 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen nach der Randomisierung statt. Während dieser Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren wahrscheinliche Alzheimer-Demenz nach NINCDS-ADRDA, ein MMSE-Score von ≥ 10 und ≤ 22, ADAS-J-cog ≥ 18 und nichtstationäre Betreuung. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren andere neurodegenerative Erkrankungen, kognitive Dysfunktion beispielsweise infolge eines akuten zerebralen Traumas oder Hirntumors sowie psychische oder schwere kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population (FAS: Full Analysis Set) durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis Medikation bekamen und Wirksamkeitsdaten für mindestens einen Zeitpunkt unter Studienmedikation hatten. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für die primäre Analyse wurden eine ANCOVA mit der Behandlung als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate für die ADAS-J-cog und ein Wilcoxon-Rangsummentest für den CIBIC-plus-J durchgeführt. Die Paarvergleiche Galantamin 16 mg vs. Placebo sowie Galantamin 24 mg vs. Placebo wurden nur berechnet, wenn der Vergleich Placebo versus kombinierte Galantamin-Gruppen signifikant war. Für die Analyse der ADAS–J–cog- und CIBIC-plus-J-Responder wurde ein Chi-Quadrat-Test verwendet. Die Änderungen in den DAD und Behave-AD-Skalen wurden mittels ANCOVA zwischen den Behandlungsgruppen verglichen.

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

Kurzbeschreibung der Studie D1301

Die Studie D1301 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Rivastigmin (5- oder 10-cm^2-Pflaster, tägliche Erneuerung) mit Placebo bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz verglichen wurde. Die Studie wurde von 2007 bis 2009 in Japan durchgeführt.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen in der Behandlung der Alzheimer Demenz mittels ADAS-J-cog (kognitive Leistungsfähigkeit) und CIBIC–plus–J (klinisches Globalurteil). Weitere Zielkriterien waren u.a. die Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens mittels der DAD-Skala, die Erfassung der begleitenden psychopathologischen Symptome mittels Behave-AD-Skala sowie die Erfassung

unerwünschter Ereignisse während der doppelblinden Phase. Die ADAS-J-cog- und CIBIC-plus-J-Ergebnisse von vorangegangenen Studien wurden für die Fallzahlplanung herangezogen. Die für die Berechnung herangezogenen Veränderungen zur Baseline bei der ADAS-cog waren 3,1 / 6,5 für den Vergleich 10-cm^2-Pflaster versus Placebo und 2,1 / 6,5 für den Vergleich 5-cm^2-Pflaster versus Placebo (jeweils Schätzer / SD). Beim CIBIC-plus lag die Planung für beide Vergleiche bei 0,37 / 1,2. Bezogen auf eine hierarchische Anordnung der Vergleiche war für eine Power von 90 %, ein Signifikanzniveau von 0,05 und einen Anteil von 10 % Patienten, die nicht in der ITT-Analyse ausgewertet werden, eine Fallzahl von insgesamt 774 Studienteilnehmern notwendig.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer zentral erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Die Gruppenzuteilung erfolgte dynamisch, stratifiziert nach Gewicht (< 45 kg, $45 < 55$ kg, ≥ 55 kg) bzw. MMSE (≥ 15, > 15). Für jeden neu eingeschlossenen Studienteilnehmer erteilte das Randomisierungszentrum eine Medikationsnummer, die Gruppenzuteilung blieb sowohl für den Studienarzt als auch für den Patienten unbekannt. Die Behandlung erfolgte mit jeweils identisch aussehenden Verum- und Placebopflastern nach der Double-Dummy-Methode.

Die Studie bestand aus einer 6-wöchigen Beobachtungsphase ohne Studienmedikation und einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. In der 16-wöchigen Titrationsphase wurde mit einem 2,5-cm^2-Pflaster begonnen und alle 4 Wochen die Pflastergröße um 2,5 cm^2 erhöht, bis die Zieldosis erreicht wurde. Die Randomisierung erfolgte am Ende der Beobachtungsphase. Visiten fanden vor dem Beginn und am Ende der Beobachtungsphase sowie 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen nach der Randomisierung statt. Während dieser Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: wahrscheinliche Alzheimer-Demenz nach NINCDS-ADRDA, ein MMSE-Score ≤ 23, Alter zwischen 50 und 85 Jahre und nichtstationäre Betreuung. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren neurodegenerative, neurologische, zerebrovaskuläre oder psychologische Erkrankungen, vaskuläre Demenz, MHIS ≥ 5, Major-Depression und akute Hautverletzungen oder -erkrankungen, die die adäquate Pflasterapplikation behindern konnten.

Die Auswertung wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis Medikation bekamen und Baseline- sowie Postbaseline-Messungen für die primären Zielkriterien hatten. Die fehlenden Werte wurden mittels LOCF ersetzt. Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für die primäre Analyse wurden eine ANCOVA mit der Behandlung als Faktor und dem Baselinewert als Kovariate für die ADAS-J-cog und ein Wilcoxon-Rangsummentest für den CIBIC-plus-J durchgeführt. Für die Analyse der ADAS-J-cog- und CIBIC-plus-J-Responder wurde ein Fisher-Exakt-Test verwendet. Die Änderungen zwischen den Behandlungsgruppen in den DAD- und Behave-AD-Skalen wurden mittels ANCOVA verglichen.

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

Anhang E – Ergebnisparameter und Messinstrumente

Tabelle 39: Kurzdarstellung der im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewerteten Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz

Instrument	Beschreibung
Aktivitäten des täglichen Lebens	
Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADL)	Das in den Publikationen der entsprechenden Studien als ADCS-ADL bezeichnete Instrument ist ein Inventar von 23 Aktivitäten. Der Grad der Unabhängigkeit bei der Durchführung dieser Aktivitäten wird vom Kliniker mithilfe der Angaben vom Pflegenden bzw. Angehörigen geschätzt. Die einzelnen Wertungen der Items werden zu einem Score addiert, wobei dieser mit abnehmenden Fähigkeiten der Patienten sinkt. Der Score liegt zwischen 0 und 78. Die Sensitivität, Reliabilität und Validität des Instruments sind etabliert [77].
Disability Assessment for Dementia (DAD)	Bei der DAD-Skala handelt es sich um einen Fragebogen für Betreuende bestehend aus 40 Items. Der Fragebogen erfasst instrumentelle und basale Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Entwicklung des Fragebogens orientierte sich an der WHO-Definition für Beeinträchtigungen. Der Score liegt zwischen 0 und 100 %, wobei dieser mit abnehmenden Fähigkeiten des Patienten sinkt. Es handelt sich um ein gebräuchliches Verfahren zu Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens mit einem hohen Ausmaß an interner Konsistenz, Interrater- und Test-Retest-Reliabilität. [78].
Kognitive Leistungsfähigkeit	
Alzheimer's Disease Assessment Scale –cognitive subscale (ADAS-cog)	Die Alzheimer's Disease Assessment Scale wurde für AD-Patienten entwickelt und besteht aus einer nicht kognitiven und einer kognitiven Subskala [79]. Letztere, die ADAS-cog, besteht aus 11 kognitiven Untertests, die die Domänen Gedächtnisleistung, Sprachvermögen, Orientierung und einige praktische Fähigkeiten durch Tests und Verhaltensbeobachtung erheben. Ihr Score reicht von 0 bis 70, wobei höhere Werte sinkende kognitive Leistungsfähigkeit anzeigen. Reliabilität und Validität werden als gut beschrieben [80]. Die ADAS-cog kann als Standard für RCT mit Patienten mit leichter bis moderater AD angesehen werden. Ihre Fähigkeit, Veränderungen an beiden Enden des Schweregradspektrums zu erkennen, ist begrenzt [8]. Die ADAS-J-cog stellt eine japanische Version der ADAS-cog dar.
Mini Mental State Examination (MMSE)	Das Instrument dient hauptsächlich zur Einschätzung des Schweregrades der kognitiven Beeinträchtigung bei Demenzen und ist hierbei das weltweit am häufigsten eingesetzte Verfahren. In klinischen Studien gilt es als Standardverfahren zur Definition von Patientenpopulationen bezüglich des Grades des kognitiven Abbaus. Die Skala umfasst 11 bzw. 12 Aufgaben, die 5 Bereichen zugeordnet sind: Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechnen, Erinnern sowie Sprache. Bei der Bewältigung aller Teilschritte sind maximal 30 Punkte erreichbar. Die Skala zeigt eine mittlere bis hohe Objektivität sowie eine sehr gute Retest-Reliabilität. Die Validität gilt ebenfalls als sehr gut. Der Nutzen der MMSE als Veränderungsmaß bei individuellen Patienten ist begrenzt, die Skala kann leichtere Veränderungen der Kognition, besonders bei Personen mit höherer Bildung, nicht gut erfassen. Die Veränderungssensitivität ist besser bei leichter bis mittelschwerer Demenz, unzureichend bei schwerer Demenz [80,81].

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Kurzdarstellung der im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewerteten Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz (Fortsetzung)

Instrument	Beschreibung
Begleitende psychopathologische Symptome	
Neuropsychiatric Inventory (NPI)	Das NPI ist ein Instrument zur Bewertung des Verhaltens bzw. akzessorischer neuropsychiatrischer Symptome. Die in den bewerteten Studien verwendete Version besteht aus einer Skala mit 12 Dimensionen mit jeweils 7 bis 9 Unterfragen, die für Demenzpatienten typische Verhaltensauffälligkeiten erfasst. Für jede Dimension werden der Schweregrad (1-3) und die Häufigkeit (1-4) der Symptomatik anhand eines Fragebogens ermittelt, den die Pflegeperson des Patienten beantwortet. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 144 und ergibt sich aus der Summe der Produkte aus Schweregrad und Häufigkeit aller Dimensionen. Höhere Werte bedeuten schwerere Verhaltensauffälligkeiten [82,83]. Das NPI ist das derzeit meistverwendete Instrument zur Erfassung neuropsychiatrischer Symptome bei kognitiv eingeschränkten Patienten. Bei AD-Erkrankten bewegen sich die Scores im Bereich von 9,8 (SD = 10) bei leichter AD bis zu 21,9 (SD = 9,0) bei schwerer AD. Die Reliabilität und Validität werden als zufriedenstellend angesehen [81,84].
Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (Behave-AD)	Die Behave-AD umfasst 7 Kategorien: paranoide Ideen / Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Aktivitätsstörungen, Aggressivität, Störungen Tag-Nacht-Rhythmus, affektive Störungen und Ängste/Phobien. Insgesamt 25 Items, die verschiedene Symptome beschreiben, werden einer dieser 7 Kategorien zugeordnet. Bei jedem Symptom wird der Schweregrad (1-3) bewertet. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der Schweregrade der Einzelitems. Der Score reicht von 0 bis 75. Höhere Werte bedeuten schwerere Verhaltensauffälligkeiten. Die für die Beurteilung nötigen Informationen werden in einem Interview mit einem Betreuer erhoben. In Studien mit unterschiedlichen Psychopharmaka und im Vergleich zu Placebo hat sich die Skala als behandlungssensitiv erwiesen. Das Instrument zeigt eine gute Validität und Reliabilität. Bei der neueren Behave-AD-FW (FW: frequency weight) wird wie beim NPI zusätzlich noch die Häufigkeit des Auftretens (1-4) der Symptome bewertet. Der Gesamtscore ergibt sich hier aus der Summe der Produkte aus Schweregrad und Häufigkeit und kann maximal einen Wert von 300 erreichen. Diese neuere Skala scheint eine höhere Behandlungssensitivität zu haben als die Behave-AD [80,81].
Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	
Caregiving Burden Scale (CBS)	Die CBS ist eine Skala zur Erfassung der Belastung pflegender Angehöriger. Die Skala besteht aus 13 Items, die den 2 Dimensionen Beziehung zwischen Pflegendem und Gepflegtem (7 Items) und Persönliche Konsequenzen für den Pflegenden (6 Items) zugeordnet werden. Die Beantwortung der Items erfolgt auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von „ich stimme gar nicht zu" bis „ich stimme voll und ganz zu". Die Reliabilität (Cronbachs α: 0,84) und Konstruktvalidität sind zufriedenstellend [85]
Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D)	Die NPI-D verwendet die gleichen 12 neuropsychiatrischen Symptomdimensionen wie die NPI-Skala und erfasst die jeweils damit verbundene Belastung der betreuenden Angehörigen. Dabei bewerten die betreuenden

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Kurzdarstellung der im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewerteten Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz (Fortsetzung)

Instrument	Beschreibung
Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D) (Forts.)	Personen die durch die Verhaltensauffälligkeit jeweils erfahrene emotionale oder psychische Belastung auf einer 6-stufigen Skala, von 0 = nicht belastend bis 5 = extrem belastend. Der Summenscore beträgt den 12 Dimensionen entsprechend 0 bis 60. In Verbindung mit der ersten Version des NPI mit 10 Dimensionen [82] wurden die Reliabilität und Validität des Instruments geprüft [86].
Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck (klinisches Globalurteil)	
Alzheimer´s Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC)	Klinische Globalurteilsskalen sollen klinisch relevante Veränderungen im Verlauf einer Demenz mithilfe von klinischen Markern im Rahmen eines Interviews dokumentieren. Der ADCS-CGIC bewertet die Zustandsänderung des Patienten während der Studie mit einer 7-stufigen Zustandsänderungsskala von „merklich verbessert“ (Score = 1) über „keine Veränderung“ (Score = 4) bis hin zu „merklich verschlechtert“ (Score = 7) [87]. Ein Interview zur Baseline dient als Referenz für zukünftige Bewertungen des Patienten. Die Interviews verwenden in 15 Bereichen, die den Dimensionen Kognition, Verhalten, soziale Funktionen sowie Funktionen des täglichen Lebens zuzuordnen sind, Elemente verschiedener, z. T. bekannter Skalen. Im Baselineinterview stehen dem Untersucher weitere Informationen zur Verfügung, also auch Messergebnisse anderer Instrumente und Meinungen von Kollegen. Der Untersucher interviewt sowohl den Patienten als auch den Betreuer. Im Follow-up-Interview zum Scoring darf der Untersucher nur auf Informationen des Interviews und auf die Aufzeichnungen des Baselineinterviews zurückgreifen. Das Instrument wurde geprüft und wird als valide und reliabel angesehen [88].
Clinician’s Interview-Based Impression of Change mit Input des Betreuenden (CIBIC-plus)	Auch der CIBIC-plus bewertet die Zustandsänderung des Patienten während der Studie mit einer 7-stufigen Zustandsänderungsskala von „merklich verbessert“ (Score = 1) über „keine Veränderung“ (Score = 4) bis hin zu „merklich verschlechtert“ (Score = 7). Der oben genannte ADCS-CGIC hat sich aus dem von der FDA beschriebenen CIBIC-plus-Interview entwickelt. [87]. Ein klinisches Interview mit sowohl dem Patienten als auch dem Betreuer zu Beginn der Studie und beim Follow-up untersucht die Kognition, das Verhalten und die funktionalen Fähigkeiten mithilfe semistrukturierter Vorgaben und Elemente aus teilweise bereits validierten Instrumenten, um die Zustandsänderung zu dokumentieren. Der Untersucher ist in allen Interviews nur auf die Ergebnisse des Interviews angewiesen. Alle anderen Informationsquellen sollen vermieden werden[87]. Auch der NYU-CIBIC-plus hat sich aus dem von der FDA beschriebenen CIBIC-plus entwickelt. Bei diesem Instrument ist der Untersucher in allen Interviews nur auf die Ergebnisse des Interviews angewiesen. Die Interviewvorgaben sind wesentlich ausführlicher als beispielsweise beim ADCS-CGIC und bestehen aus einer Kombination aus 4 bereits bekannten Skalen (BCRS, E-Behave-AD, FAST, Behave-AD). Patient und Betreuer müssen getrennt voneinander interviewt werden. Die Validität des Instrumentes wird mit der bereits erfolgten Validierung der Einzelinstrumente und seinem erfolgreichen Einsatz in klinischen Studien begründet[87,89]. Der CIBIC-plus-J stellt eine japanische Version dar und besteht, ähnlich wie der NYU-CIBIC-plus aus einer Kombination aus 3 bereits bekannten Skalen (DAD, Behave-AD, MENFIS), die das Interview des Patienten und des Betreuers strukturieren.

Anhang F – Weitere Ergebnistabellen

Tabelle 40: Galantamin: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Mittelwertdifferenzen)

Studie		Endpunkt	N[a]	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	
Brodaty 2005	GAL-PRC 16–24 mg	ADAS-cog	291	-1,3 (5,3)[b]	-2,5[b] [-3,3; -1,5]	↗	< 0,001
	GAL 16–24 mg		296	-1,6 (6,2)[b]	-2,8[b] [-3,7; -1,9]	↗	< 0,01
	Placebo		296	1,2 (5,7)[b]			
Erkinjuntti 2002 [c]	GAL 24 mg	ADAS-cog	*177*	*-0,8 (5,7)[b]*	*-2,5* [n. g.]	↗	*< 0,001*
	Placebo		*96*	*1,7 (5,4)[b]*			
Raskind 2000	GAL 24 mg	ADAS-cog	*202*	*-1,9[d] (5,1)[b]*	*-3,8* [n. g.]	↗	*< 0,001*
	Placebo		*207*	*2,0 (6,5)[b]*			
Rockwood 2006	GAL 16–24 mg	ADAS-cog	62	-1,7 (5,0)[e]	-2,0[b] [n. g.]	↗	0,04[f]
	Placebo		65	0,3 (5,6)[e]			
Tariot 2000	GAL 8 mg	ADAS-cog	126	0,4 (5,8)[b]	-1,3[b] [n. g.]	↗	„n. s.”
	GAL 16 mg		253	-1,4 (5,6)[b]	-3,1[b] [n. g.]	↗	< 0,001
	GAL 24 mg		253	-1,4 (6,2)[b]	-3,1[b] [n. g.]	↗	< 0,001
	Placebo		255	1,7 (6,2)[b]			
Wilcock 2000	GAL 24 mg	ADAS-cog	220	-0,5 (5,6)[b]	-2,9[g] [-4,1; -1,6]	↗	< 0,001
	Placebo		215	2,4 (6,0)[b]			

(Fortsetzung)

Tabelle 40:Galantamin: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Mittelwertdifferenzen) (Fortsetzung)

Studie		Endpunkt	N[a]	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	
GAL-JPN-3	GAL 16 mg	ADAS-J-cog	*126*	*0,1 (5,2)*	*-1,22 [-2,53; 0,09]*	↗	*0,067*
	GAL 24 mg		*123*	*-0,5 (5,1)*	*-1,82 [-3,14; -0,51]*	↗	*0,007*
	Placebo		*135*	*1,3 (5,8)*			
GAL-JPN-5	GAL 16 mg	ADAS-J-cog	*191*	*-0,6 (5,9)*	*LSM: -1,49 [-2,64; -0,34]*	↗	0,011
	GAL 24 mg		*192*	*-1,7 (5,4)*	*LSM: -2,59 [-3,74; -1,44]*	↗	< 0,001
	Placebo		*191*	*0,9 (5,9)*			

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben

b: Eigene Berechnung

c: Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskuläre Erkrankung

d: In der Publikation war (offenbar irrtümlicherweise) +1,9 angegeben, in den von der Herstellerfirma Janssen-Cilag bereitgestellten Daten jedoch -1,9.

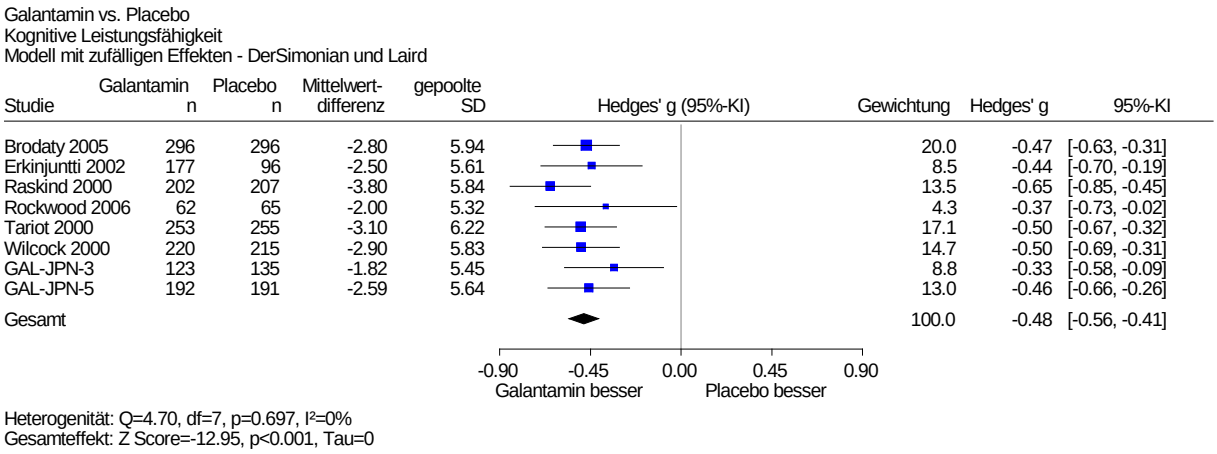
e: Werte aus Abbildung geschätzt

f: Ergebnis auch bei Berücksichtigung der Gruppenunterschiede im Demenzschweregrad sowie der Abbrecher statistisch signifikant

g: Vorzeichen sind in Originalpublikation vertauscht

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale, ADAS-J-cog: japanische Version der ADAS-cog-Skala, GAL: Galantamin, GAL-PRC: Galantamin Prolonged Release, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten, n. g.: nicht genannt, n. s.: nicht signifikant, SD: Standardabweichung

Abbildung 35 zeigt die Meta-Analyse anhand standardisierter Mittelwertdifferenzen zum Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit.



Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen.

Abbildung 35: Galantamin: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit (Mittelwertdifferenzen)

Tabelle 41: Rivastigmin-Pflaster: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Mittelwertdifferenzen)

Studie		Endpunkt	N[a]	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Vergleichsintervention		p-Wert
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	
Vergleich: Rivastigmin (Pflaster) vs. Rivastigmin (p. o.)							
IDEAL[b]							
	Rivastigmin 10 cm^2	ADAS-cog	*263*	*-0,6 (6,4)*	*0,10 [-1,01; 1,20]*	↗	*0,865[c]*
	Rivastigmin 12 mg		*272*	*-0,6 (6,3)*			
Vergleich: Rivastigmin (Pflaster) vs. Placebo							
IDEAL[b]							
	Rivastigmin 10 cm^2	ADAS-cog	*263*	*-0,6 (6,4)*	*-1,79 [-2,88; -0,70]*	↗	*0,001[c]*
	Placebo		*288*	*1,2 (7,2)*			
D1301	Rivastigmin 5 cm^2	ADAS-J-cog	*266*	*0,5 (5,0)*	*LSM: -0,8 [-1,7; 0,0]*	↗	*0,063[d]*
	Rivastigmin 10 cm^2		*268*	*0,1 (5,0)*	*LSM: -1,2 [-2,1; -0,4]*	↗	*0,005[d]*
	Placebo		*265*	*1,3 (5,1)*			

kursiv: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben

b: Daten ITT-RDO-LOCF

c: ANCOVA adjustiert nach Baselinescore und Land.

d: ANCOVA adjustiert nach Baselinescore.

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale –cognitive subscale, ADAS-J-cog: japanische Version der ADAS-cog-Skala, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last observation carried forward, LSM: Least square means (adjustierte Mittelwerte), N: Anzahl Patienten, ITT-RDO: Intention-to-Treat Population mit retrieved drop-outs, ITT-RND: Intention-to-Treat Auswertung aller randomisierten Patienten, p. o.: orale Applikation, SD: Standardabweichung.

Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 03/2009 (Weinmann) bzw. des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 06/2011 (Hüll). Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Weinmann, Stefan, Dr.	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Externes Review

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hüll, Michael, Prof. Dr.	nein	nein	ja	ja	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 03/2009) 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[f] 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[g], 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?

---

[f] Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

[g] Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 06/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung[h], die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung[h], bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

[h] Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.