

Memantin bei Alzheimer Demenz

Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan

Auftrag A05-19C Version 1.0

Stand: 11.02.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Memantin bei Alzheimer Demenz

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-19C als Teil des Auftrags A05-19 "Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten und Memantin bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich untereinander"

Anschrift des Herausgebers:

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

Telefon: +49 (0) 221-35685-0 Fax: +49 (0) 221-35685-1 Berichte@iqwig.de www.iqwig.de Memantin bei Alzheimer Demenz

11.02.2008

Diese Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan "A05-19C: Memantin bei Alzheimer Demenz" sowie zu den entsprechenden Amendments 1 und 2 wird gleichzeitig mit dem Berichtsplan Version 2.0 veröffentlicht. Der Berichtsplan Version 2.0 "A05-19C: Memantin bei Alzheimer Demenz" ist publiziert unter <u>www.iqwig.de</u>.

Die vorliegende Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Memantin bei Alzheimer Demenz. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-19C. Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

A	bkürzungs	verzeichnis	iv
1	Dokumo	entation des Stellungnahmeprozesses	1
2	Würdig	ung der Stellungnahmen	2
	2.1	Hintergrund: Ausführlichkeit	2
	2.2	Ziele der Untersuchung: Vergleich mit anderen Therapieoptionen	2
	2.3	Zielgrößen: Wahl und Bewertung der Endpunkte	3
	2.4	Studiencharakteristika: Bewertung ausschließlich auf Basis randomisierten kontrollierten Studien	
	2.5	Studiencharakteristika: Beschränkung auf Studien mit einer Dauer mindestens 16 Wochen	
	2.6	Informationsbewertung: Beschreibung des Vorgehens	8
3	Literatu	ır	10
4	Dokume	entation der Stellungnahmen	13
	4.1	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden	13
	4.2	Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen	17
	4.2.1	Hirnliga e. V.	17
	4.2.2	Lundbeck GmbH	20
	4.2.3	Merz Pharma	25
	4.2.4	Verband Forschender Arzneimittelhersteller	29
	4.3	Stellungnahmen von Einzelpersonen	34
	4.3.1	Prof. Dr. med. Ingo Füsgen	34
	4.3.2	Dr. Brigitte Grass-Kapanke	37
	4.3.3	Bernd Zimmer	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ССОНТА	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
CIBIC	Clinician Interview-Based Impression of Change
CIBIC-plus	Clinician Interview-Based Impression of Change with additional caregiver input
СРМР	Committee for Proprietary Medicinal Products
EbM	evidenzbasierte Medizin
EMEA	European Medicines Agency
HAS	Haute Autorité de santé
НТА	Health Technology Assessment
INAMI	Institut national d'assurance maladie-invalidité
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LFN	Läkemedelsförmånsnämnden (schwedisches Institut zur Bewertung des Nutzens und der Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln)
NICE	National Institute of Clinical Evidence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SII	Social Insurance Institution of Finland
SV	Österreichische Sozialversicherung

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 24.08.2005 wurde der Berichtsplan "A05-19C: Memantin bei Alzheimer Demenz" in der Version 1.0 veröffentlicht. Zu diesem Berichtsplan und 2 nachfolgenden Amendments (Amendment 1 vom 12.06.2006; Amendment 2 vom 06.08.2007) konnten bis zum 11.09.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen frist- und formgerecht abgegeben.

Die Mehrzahl der Argumente – zur Bewertung von angehörigenrelevanten Endpunkten und des klinischen Gesamteindrucks / der Clinician Interview-Based Impression of Change (CIBIC) sowie zu Studiendesign und -dauer – wurde bereits in der wissenschaftlichen Erörterung des Berichtsplans des Projektes A05-19B [1] und des Vorberichts des Projektes A05-19A [2] diskutiert. Bei den zusätzlichen Stellungnahmen zur Ausführlichkeit des Hintergrundes, zum Vergleich mit anderen Therapieoptionen, zur Wahl der Endpunkte unerwünschte Arzneimittelwirkung und gesundheitsbezogene Lebensqualität, Wahl der Publikationssprachen und Beschreibung der Informationsbewertung bestanden aus Sicht des IQWiG keine Unklarheiten. Eine mündliche Erörterung dieser Punkte war daher nicht erforderlich.

Durch das Stellungnahmeverfahren zur Version 1.0 des Berichtsplans und den beiden Amendments haben sich folgende Änderungen, dokumentiert im Berichtsplan 2.0, ergeben:

- ausführlichere Darstellung des Hintergrundes in Anlehnung an die Vorgehensweise beim Berichtsplan 2.0 A05-19B [3],
- Streichung der "Subgruppenanalyse der Behandlungsdauer" und Ersatz durch den treffenderen Ausdruck "Sensitivitätsanalyse der Studiendauer", durchgeführt speziell für den 6-Monats-Zeitraum, angelehnt an die entsprechende Empfehlung der Europäischen Zulassungsbehörde (EMEA) [4],
- Die Begründung für den Ausschlussgrund A1 Studiendauer wird an den ausführlicher erläuternden Wortlaut der Berichtspläne A05-19A (Version 1.0) [5] und A05-19B (Version 2.0) [3] angepasst und in Abschnitt 4.1.5 "Sonstige Studiencharakteristika" beschrieben und nicht mehr in Abschnitt 4.1.4 "Studientypen".

2 Würdigung der Stellungnahmen

Die einzelnen Stellungnahmen (siehe Kapitel 4) wurden hinsichtlich valider Argumente für die Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Auf generelle Kritikpunkte, zum Beispiel zur allgemeinen Institutsmethodik, zur Aufgabe des Instituts und zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

Zu den Kapiteln "Hintergrund" und "Ziele der Untersuchung" des Berichtsplanes wurden Stellungnahmen abgegeben sowie zu den Methodenabschnitten "Zielgrößen", "Studiendesign", "Studiendauer" und "Informationsbewertung".

2.1 Hintergrund: Ausführlichkeit

In einer Stellungnahme wurde die Beschreibung des besonderen Wirkmechanismus von Memantin als N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonist vermisst; dies stehe im Gegensatz zum Berichtsplan A05-19A (Cholinesterasehemmer).

Der Hintergrundteil wurde im Berichtsplan 2.0 in Anlehnung an die Vorgehensweise beim Berichtsplan 2.0 A05-19B [3] ausführlicher gestaltet.

2.2 Ziele der Untersuchung: Vergleich mit anderen Therapieoptionen

Es wurde in mehreren Stellungnahmen die Ansicht vertreten, dass es unklar sei, wie und ob die einzelnen Aufträge zur Alzheimer Demenz zu einer Gesamtbewertung zusammengefasst würden, beziehungsweise dass ein solcher Gesamtvergleich aufgrund unterschiedlicher Vorgehensweisen in den Einzelaufträgen nicht möglich sei. Zudem sei eine angemessene Bewertung von Memantin ohnehin nur unter Berücksichtigung seiner Anwendung bei schwereren Alzheimer Demenz-Stadien durchzuführen.

Die einzelnen Aufträge A05-19A bis -19D bewerten jeweils die vorhandenen Therapieoptionen zur Behandlung der Alzheimer Demenz. In den Bewertungen werden die jeweiligen fragestellungsspezifischen Besonderheiten berücksichtigt. So ist beispielsweise bei der Bewertung von Memantin, dem Zulassungsstatus folgend, explizit die Berücksichtigung von Studien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD vorgesehen (Einschlusskriterium E1). Insofern können die einzelnen Bewertungen als in sich abgeschlossen angesehen werden.

2.3 Zielgrößen: Wahl und Bewertung der Endpunkte

In mehreren Stellungnahmen wurde Kritik an den Endpunkten zur Nutzenbewertung geäußert.

Bewertung der angehörigenrelevanten Endpunkte

Die Entscheidung, angehörigenrelevante Therapieziele nicht primär in die Nutzenbewertung einfließen zu lassen, wurde kritisiert mit dem Hinweis auf die hohe Belastung der Pflegenden und auf deren durch die Betreuung auftretende Erkrankungen [6]. Eine Verbesserung der Lebensqualität sei deshalb ein "Nutzenbeleg erster Güte". Zudem stellten die Angehörigen ein Sprachrohr der Erkrankten dar, die Angehörigenbeurteilung der alltagsrelevanten Aktivitäten sei zulassungsrelevant, und ein Nutzen für die Patienten und gleichzeitig die Angehörigen sei bedeutsamer als eine Fremdbeurteilung der Patienten durch den Arzt.

Bei der Bewertung soll unterschieden werden zwischen solchen Zielen, die unmittelbar aus Sicht des Patienten selber relevant sind, und solchen, bei denen die Perspektive der Angehörigen im Fokus steht – dies betrifft die Ziele "Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen" sowie "Höhe des Betreuungsaufwands durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en". Ergebnisse zu diesen Therapiezielen werden im Bericht aufgelistet und dargestellt werden, stehen aber für die Nutzenbewertung an zweiter Stelle. Auch wenn eine solche Abgrenzung zwangsläufig nicht ganz trennscharf sein kann, wird diese Unterscheidung mit der Absicht getroffen, darzustellen, dass es bei einer Nutzenbewertung um die Patientenperspektive und somit in erster Linie um den direkten Nutzen für die Patienten geht. Dies scheint u. a. deshalb geboten, da – zumindest theoretisch – Konstellationen denkbar sind, in denen die Bedürfnisse der Patienten und die der Angehörigen nicht unbedingt gleichläufig sind (wenn beispielsweise eine Sedierung der Patienten die Belastung der Betreuer verringert). Dass eine Verbesserung des Zustandes des Patienten zu einer geringeren Belastung und zu einer Erhöhung der Lebensqualität der Betreuungsperson führt, ist wünschenswert, und dementsprechend werden auch im Rahmen des Berichts solche Zielkriterien abgebildet werden. Damit ist jedoch die Verbesserung des Patienten die notwendige Voraussetzung und steht somit an erster Stelle der Bewertung. Der Einschluss der Einschätzung der Angehörigen als "Sprachrohr der Erkrankten" in die Bewertung wird durch die festgelegte Methodik nicht eingeschränkt, sind doch Angehörigenbefragungen häufig Bestandteil von Skalen zur Demenzbeurteilung [7].

Bewertung des klinischen Gesamteindrucks

Mit Hinweis auf das amerikanische Zulassungsverfahren wurde kritisiert, den klinischen Gesamteindruck nur als ergänzende Information in die Bewertung einfließen zu lassen. Dieser eigne sich insbesondere unter Berücksichtigung der Einschätzung der pflegenden Angehörigen zur Beurteilung der "Kerndomänen der Alzheimer Demenz unter der Antidementivatherapie" [8,9]. Genannt wurde die Skala Clinician Interview-Based Impression of Change with additional caregiver input (CIBIC-plus).

Im Berichtsplan zur vorliegenden Nutzenbewertung ist das Zielkriterium "klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck" nicht als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Gemäß dem Amendment 1 sollen die Ergebnisse dennoch als ergänzende Information dargestellt werden. Hiermit wird unter anderem dem Umstand Rechnung getragen, dass "globales Ansprechen" als eine von 3 relevanten Domänen im Zulassungsverfahren definiert ist [4]. Wegen grundlegender Fragen hinsichtlich der Patientenrelevanz der Instrumente zur Erfassung des klinischen Gesamteindrucks werden die Ergebnisse jedoch nicht primär in die Nutzenbewertung eingehen. Diese grundsätzlichen Fragen wurden auch vom Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment ausführlich diskutiert, das ebenfalls zu dem Schluss kam, dass derartige Maße als Zielgrößen nicht geeignet seien. Kritikpunkte bestehen unter anderem darin, dass je nachdem, wer die globale Verbesserung beurteile (Ärzte, Pflegepersonal oder Angehörige), auf unterschiedliche Bereiche fokussiert werde (kognitive Fähigkeiten, notwendiger Pflegeaufwand oder Verhalten bzw. Alltagsaktivitäten). Damit spiegelten derartige Instrumente weniger den individuellen Grad an globaler Verbesserung wider, sondern vielmehr eine Verbesserung in demjenigen Funktionsbereich, der vom jeweiligen Bewerter als wichtig erachtet werde. Speziell beim CIBIC-plus ist ein weiterer problematischer Aspekt beschrieben. Die Beurteilung variierte in Abhängigkeit von der Reihenfolge, in der Patient und Betreuer befragt wurden - mit ungünstigeren Einschätzungen, wenn zunächst die betreuende Person interviewt wurde [7].

"unerwünschte Arzneimittelwirkung" anstelle von "unerwünschtes Ereignis"

Es wurde kritisiert, dass im Gegensatz zu den Projekten A05-19A/B/D für die Zielgröße "therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse" der Begriff "unerwünschte Arzneimittelwirkung" verwendet wird. Letzteres sei aus gängigen Publikationen meist nicht abrufbar.

In der Praxis der Bewertung werden in der Tat in erster Linie Informationen über unerwünschte Ereignisse vorliegen. Deren Auswertung stellt aber lediglich die Operationalisierung der eigentlich interessierenden Zielgröße der unerwünschten Arzneimittelwirkungen dar.

2.4 Studiencharakteristika: Bewertung ausschließlich auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien

In mehreren Stellungnahmen wurde der ausschließliche Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung von Memantin hinterfragt.

Klinische Alltagswirklichkeit

Als ein Argument gegen eine ausschließliche Betrachtung von RCTs führten die Stellungnehmenden an, dass diese designbedingt die klinische Realität unzureichend abbildeten und deren Ergebnisse nicht auf den Behandlungsalltag übertragbar seien. Genannt

wurden hier die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, Akzeptanz, das Verordnungsverhalten und die Compliance, die "genauer und spezifischer untersucht" werden könnten in "real-life Studien (Anwendungsbeobachtungen, epidemiologische Studien, Kohortenstudien etc.)".

Zu diesen Aussagen wurden keine Literaturbelege eingereicht. Hierzu ist anzumerken, dass unerwünschte Ereignisse und damit Aspekte der Sicherheit und Verträglichkeit gemäß Good Clinical Practice in jeder Interventionsstudie und damit auch in jeder RCT erhoben werden müssen [10]. Auch die anderen Parameter mit Ausnahme des für die Nutzenbewertung nicht relevanten Verordnungsverhaltens können in RCTs untersucht werden. Die Tatsache, dass Akzeptanz oder Compliance bisher eher selten adäquat in RCTs untersucht wird, rechtfertigt nicht, für diese Parameter auf ergebnisunsichere Studientypen auszuweichen. Eben weil diese Parameter wichtige Aspekte des Patientennutzens abbilden, ist bei der Betrachtung dieser Parameter eine hohe Ergebnissicherheit zu fordern. Die Forderung nach "Real-Life"-Studien ist zu unterstützen. Allerdings sind solche Studien auch als randomisierte Studien möglich und durchführbar.

Unkontrollierte Nachbeobachtung

Bezüglich der Forderung nach Erkenntnissen zur langfristigen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wurde die Auffassung vertreten, dass dieser aus praktischen und ethischen Gründen nicht mit RCTs, sondern nur in Form unkontrollierter Nachbeobachtungsstudien entsprochen werden kann. Als Beispiel für solch eine Studie, die einen wesentlichen Beitrag zur Nutzenbeurteilung leiste, wurde eine 24-wöchige Extensionsstudie genannt, die bei den von Placebo auf Memantin umgestellten Patienten "eine signifikante Verbesserung bei allen Hauptparametern der Wirksamkeit" zeige [11].

Es erfolgt keine Auswertung von Studienphasen aus unkontrollierten Nacherhebungsphasen für die Nutzenbewertung, da sich dabei der beobachtete Verlauf unter der Behandlung nicht gegenüber dem natürlichen Verlauf abgrenzen und somit der Behandlungseffekt nicht erschließen lässt. Das Heranziehen beispielsweise einer historischen Kontrollgruppe wirft wegen der unklaren Vergleichbarkeit der behandelten und unbehandelten Gruppe schwerwiegende methodische Probleme auf.

Bestmögliche Evidenz

Darüber hinaus wurde bemängelt, dass die Beschränkung auf RCTs nicht den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin entspreche. Einbeziehung der "bestmöglichen Evidenz" heiße, dass "kriterienorientiert" auch "andere Evidenzgrade" beziehungsweise "jede Evidenz" berücksichtigt werden müsse.

Zu diesen Aussagen wurden keine Literaturbelege eingereicht. Nach der Definition von Sackett für evidenzbasierte Medizin (EbM) wird vom Arzt im Rahmen der Behandlung eines

einzelnen Patienten die "beste verfügbare externe Evidenz" herangezogen und auf den Einzelfall einschließlich spezifischen individuellen der Berücksichtigung Patientenerfahrungen und Präferenzen angewendet. Sackett schreibt zwar im gleichen Artikel, dass EbM nicht auf randomisierte kontrollierte Studien und Meta-Analysen begrenzt sei, erläutert dies jedoch fragebezogen so: "Insbesondere bei der Frage nach Therapiemethoden sollten wir jedoch nicht-experimentelle Ansätze vermeiden, da diese häufig zu falschpositiven Schlüssen hinsichtlich der Wirksamkeit von Maßnahmen kommen." [12]. Die Aufgabe des IQWiG (populationsbezogene Nutzenbewertung) ist von der des Arztes (individuelle Fallentscheidung) zu unterscheiden. Daraus leitet sich die mit dem Prinzip der EbM durchaus im Einklang stehende Beschränkung auf RCTs bei der vorliegenden Fragestellung ab.

Internationaler Vergleich

Des Weiteren wurde argumentiert, dass ein internationaler Vergleich die Praxis der Berücksichtigung von Studien anderer Evidenzgrade bei der Nutzenbewertung zeige. Genannt wurden hier folgende Institutionen: NICE, HAS, LFN, PBAC, CCOHTA, SII, INAMI, SV. Eingereicht wurden hierzu 3 Dokumente der Haute Autorité de santé (HAS) und des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger [13-15].

Zu den eingereichten Dokumenten ist Folgendes zu bemerken: Der Hauptverband schränkt zwar nicht explizit das Design der mit dem Antrag zur Aufnahme in den Erstattungskatalog einzureichenden Studien ein, es heißt aber unter § 24 "Medizinisch-therapeutische Evaluation": "Bei der medizinisch-therapeutischen Evaluation ist auf die interne und externe Validität der Evidenz, welche den therapeutischen Nutzen für Patienten / Patientinnen belegen soll, Bedacht zu nehmen. Die Validität der Evidenz misst sich an nachstehender Rangfolge [...]" Es folgt eine Einteilung der Informationsquellen nach Evidenzstufen mit der großen doppelblinden RCT an erster und Beobachtungsstudien erst an vierter Stelle [15]. Auch die HAS akzeptiert zwar prinzipiell "études cliniques non comparatives" [13], in einem anderen Dokument der Organisation zur Literaturanalyse findet sich aber eine Tabelle, die als bevorzugtes Studiendesign für Fragen der therapeutischen Wirksamkeit die "étude contrôlée randomisée" listet [16].

Für die Frage, ob und wann auch andere Studien als RCTs für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention herangezogen werden, kann als internationaler Standard angesehen werden, dass der Einschluss von anderen Studien als RCTs fragestellungsbezogen entschieden und begründet wird.

Bei dem vorliegenden Thema, der Evaluation eines Arzneimittels bei einer häufig vorkommenden chronischen Erkrankung hinsichtlich der im Berichtsplan dargestellten patientenrelevanten Zielgrößen, ist die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Die bisher für die Anwendung von Memantin bei Alzheimer Demenz verfassten HTA-Berichte (auch von NICE und CCOHTA) nutzen alle

ausschließlich RCTs für die Bewertung der Wirksamkeit [17-21].

2.5 Studiencharakteristika: Beschränkung auf Studien mit einer Dauer von mindestens 16 Wochen

In allen 7 Stellungnahmen wurde das Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von 16 Wochen als nicht begründet angesehen.

Informationen aus kürzeren Studien

Als Beispiele, dass auch in weniger als 16 Wochen Therapieeffekte gezeigt werden können, wurden Studien zu Cholinesterasehemmern [22-24] und Memantin [25] genannt; die letztere auch als Beispiel dafür, dass bei Ausgrenzung solcher Studien "gegebenenfalls wichtige zusätzliche Informationen verloren gehen". Zudem hätten Studien einer Dauer von 6 Monaten bereits die Wirksamkeit belegt [11,26-28]. So könnten kürzere Studien "genauere Aussagen über die Geschwindigkeit des Wirkungsbeginns einer Substanz liefern oder auch das Wirkprofil genauer charakterisieren", und aufgrund anfänglicher Placeboeffekte würden dabei die Effekte antidementiver Substanzen besonders kritisch geprüft.

Das gewählte Vorgehen, Studien mit einer kontrollierten Beobachtungsphase von mindestens 16 Wochen einzuschließen, beruhte auf einer pragmatischen Entscheidung. Von der EMEA wird eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten für die Beurteilung der kurzfristigen Wirkungen von Antidementiva als sinnvoll erachtet [4]. Jedoch wird auf der anderen Seite hinsichtlich des individuellen Therapieverlaufs davon ausgegangen, dass sich eine Änderung zum Spontanverlauf gegebenenfalls bereits früher zeigt [29]. Die zitierte 12-wöchige Studie von Winblad et al. [25] lässt zwar gegenüber Placebo eine Verbesserung mit den Messinstrumenten Clinical Global Impression of Change und Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients, subscore care dependence erkennen, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) kommentiert in der entsprechenden Therapieempfehlung diese Studie aber folgendermaßen: "Hierzu gehören einige ältere, [...], aber auch eine jüngere Studie zu Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Demenz, die positive Effekte bei globalen und funktionalen Parametern zeigt, deren Aussagekraft weiter durch eine Prüfdosis von Memantin 10 mg/Tag, die nicht der empfohlenen Erhaltungsdosis entspricht, eine kurze Studiendauer von zwölf Wochen (CPMP-Empfehlung: mindestens sechs Monate) eingeschränkt wird und zudem auf Patienten mit möglicher Alzheimer-Demenz nur im Rahmen einer Subgruppenanalyse Bezug nimmt." [29]. Es ist folglich nicht zu erkennen, dass es sich hierbei um "wichtige zusätzliche Informationen" handelt. Für die Aussagen, dass kürzere Studien genauere Aussagen liefern können und dass dabei Effekte kritischer geprüft werden, wurden keine Belege eingereicht.

Wirkungskontrolle nach 12 Wochen

Mit dem Verweis auf die entsprechenden Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [29] beziehungsweise auf die von den Krankenkassen geforderte quartalsweise Wirkungskontrolle wurde die Ansicht vertreten, dass auch 12-wöchige Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden sollten.

Im zitierten Dokument der AkdÄ wird im Flowchart auf Seite 8 nach 12 Wochen eine Antidementiva-Therapiekontrolle empfohlen. Auf Seite 14 heißt es erklärend: "Die Behandlungsdauer bei der Anwendung von Antidementiva soll bei Ersteinstellung, falls nicht Nebenwirkungen zum Absetzen zwingen, mindestens 12 bis maximal 24 Wochen betragen. Diese Empfehlung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Studien, die eine Symptomverbesserung bei dementiellen Syndromen unter den verschiedenen Substanzen belegen, in der Regel diesen Zeitraum abdeckten." Die 12-Wochen-Empfehlung der AkdÄ basiert also nicht auf einer wissenschaftlichen Grundlage, sondern ergibt sich aus den zur Verfügung stehenden Daten.

Schnelles Ansprechen auf Memantin

Als weiterer Einwand gegen den Ausschluss von Studien unter 16 Wochen Dauer wurde das schnelle Ansprechen von Memantin innerhalb von 8 Wochen angeführt. Dieser Effekt, der sich auch in kürzeren Studien zeigen lasse, sei insbesondere bei fortgeschrittener Alzheimer Demenz von Vorteil. Angesichts des Fehlens sicherer Daten zur längsten Wirkungsdauer und entsprechender Abbruchkriterien belegten bereits solche Kurzzeitergebnisse den Vorteil der Substanz.

Zu dieser Aussage wurde keine Literatur eingereicht; somit ist nicht erkennbar, welche zusätzlichen Informationen aus kürzeren Studien die Bewertung beeinflussen könnten. Selbst, wenn das postulierte schnelle Ansprechen auf Memantin zu einem patientenrelevanten Nutzen führen sollte, so ist dies auch in Studien über 16 oder mehr Wochen darstellbar, da der Zeitraum der Initialbehandlung auch in diesen Studien abgebildet wird.

Den Stellungnahmen zur Studiendauer wird insofern Rechnung getragen, dass im Vorbericht 2.0 eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt wird speziell für den 6-Monats-Zeitraum, angelehnt an die entsprechende Empfehlung der Europäischen Zulassungsbehörde (EMEA) [4].

2.6 Informationsbewertung: Beschreibung des Vorgehens

In einer Stellungnahme wurde bemängelt, dass weder das Methodenpapier noch der Berichtsplan Hinweise darüber enthalte, wie die Studienqualität bewertet wird. Auch wurde gefordert, dass bereits vorab festgelegt werden sollte, wie genau mit Studien mit groben Memantin bei Alzheimer Demenz

11.02.2008

Mängeln verfahren wird, ob sie z. B. nicht für die Primär-, sondern nur für die Sensitivitätsanalyse verwendet werden.

Das Methodenpapier 2.0 des IQWiG beschreibt in den Abschnitten 1.5 bis 1.18 die Kriterien, nach denen die Qualität von Studien beurteilt wird. In Abschnitt 1.5 wird erläutert, dass es ein einheitliches, allgemeingültiges formales System zur Beurteilung der Studienqualität nicht gibt und daher die Beurteilung der Studienqualität in Anlehnung an die dort zitierten Quellen problemorientiert vorgenommen wird [30]. Es ist nicht vorgesehen – und so in bisherigen Nutzenbewertungen auch nicht durchgeführt worden –, Studien mit "groben Mängeln" grundsätzlich von der Primäranalyse auszuschließen.

3 Literatur

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag A05-19B [Online]. 01.10.2007 [Zugriff am 09.10.2007]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-19B_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_Ginkgohaltige_Praeparate_bei_Alzheimer_Demenz.pdf.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
 Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19A [Online]. 07.02.2007 [Zugriff am 14.06.2007]. URL:
 http://www.iqwig.de/download/A05-19A Abschlussbericht Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz.pdf.
- 3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Berichtsplan; Auftrag A05-19B; Version 2.0 [Online]. 01.10.2007 [Zugriff am 09.10.2007]. URL:

 http://www.iqwig.de/download/A05-19B Berichtsplan Version 2 0 B Ginkgohaltige Praeparate bei Alzheimer Demenz.pdf.
- 4. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance in medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease [Online]. 09.1997 [Zugriff am 14.08.2007]. URL: www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf.
- 5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
 Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Berichtsplan; Auftrag A05-19A
 [Online]. 02.06.2005 [Zugriff am 12.10.2007]. URL:
 http://www.iqwig.de/download/A05-19A Berichtsplan Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz.pdf.
- 6. Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. Vierter Altenbericht zur Lage der älteren Generation in der Bundesrepublik Deutschland: Risiken, Lebensqualität und Versorgung Hochaltriger; unter besonderer Berücksichtigung demenzieller Erkrankungen [Online]. 27.06.02 [Zugriff am 04.10.07]. URL: http://www.bmfsfj.de/bmfsfj/generator/RedaktionBMFSFJ/Broschuerenstelle/Pdf-Anlagen/PRM-21787-4.-Altenbericht-Teil-II,property=pdf,bereich=,sprache=de,rwb=true.pdf.
- 7. 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.
- 8. Reisberg B. Global measures: utility in defining and measuring treatment response in dementia. Int Psychogeriatr 2007; 19(3): 421-456.

- 9. 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.
- 10. European Medicines Agency. ICH Topic E 6 (R1): guideline for good clinical practice; step 5 [Online]. 07.2002 [Zugriff am 08.10.07]. URL: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf.
- 11. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. A 24-week openlabel extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. Arch Neurol 2006; 63(1): 49-54.
- 12. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Was ist evidenz-basierte Medizin und was nicht? Munch Med Wochenschr 1997; 139(44): 644-645.
- 13. Haute Autorité de Santé. Dossier type pour une demande d'inscription ou de modification des condition d'Inscription (notament extension des indication) sur la liste des medicaments remboursables aux assures sociaux et/ou sur la Liste des medicaments agrees a l'usage des collectives et divers services publics [Online]. 06.2007 [Zugriff am 17.09.2007]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/dossier_type_ct_inscription_juin_2007.pdf
- 14. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. 1. Änderung der Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex nach 5 351g ASVG VO-EKO [Online]. 28.02.2007 [Zugriff am 17.09.2007]. URL: https://www.avsv.at/avi/dokument/pdf_dokumentanzeige_frameset.xhtml?dokid=2007 %3D41&dokStat=0&csrId=1343&tlId=1202913945757.
- 15. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex nach § 351g ASVG VO-EKO 4 [Online]. 17.06.2004 [Zugriff am 17.09.2007]. URL: https://www.avsv.at/avi/dokument/pdf_dokumentanzeige_frameset.xhtml?dokid=2004 %3D47&dokStat=0&csrId=1750&tlId=1202914210713.
- 16. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Guide d'analyse de la litterature et gradation des recommendations. Paris: ANAES; 2000. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf.
- 17. Santaguida P, Raina P, Booker L, Patterson C, Baldassarre F, Cowan D et al. Pharmacological treatment of dementia: AHRQ Publication No. 04-E018-2 [Online]. 04.2004 [Zugriff am 25.10.2005]. URL: http://www.ahrq.gov/clinic/tp/dempharmtp.htm#Report.
- 18. 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 Technology Assessment (Winchester, England) 2006; 10(1): iii-160.

- 19. Perras C. Memantine for treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005. (Issues in emerging health technologies; Band 64). URL: http://cadth.ca/media/pdf/311_memantine_cetap_e.pdf.
- 20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended) [Online]. 09.2007 [Zugriff am 14.01.2008]. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA111fullversionamendedSept07.pdf.
- 21. National Horizon Scanning Centre. Memantine for Alzheimer's disease and vascular dementia [Online]. 01.2001 [Zugriff am 28.11.2005]. URL: http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2001reports/memantine.pdf.
- 22. Agid Y, Dubois B, Anand R, Gharabawi G. Efficacy and tolerability of Rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. Cur Ther Res 1998; 59(12): 837-845.
- 23. 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.
- 24. Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2001; 16(9): 852-857.
- 25. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14(2): 135-146.
- 26. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(8): 704-715.
- 27. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003; 348(14): 1333-1341.
- 28. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(3): 317-324.
- 29. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Demenz. Arzneiverordnung in der Praxis 2004; 31(Sonderheft Therapieemfpehlungen).
- 30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden: Version 2.0 [Online]. 19.12.2006 [Zugriff am 05.10.2007]. URL: http://www.iqwig.de/download/Methoden IOWiG V-2-0.pdf.

Memantin bei Alzheimer Demenz

11.02.2008

4 Dokumentation der Stellungnahmen

4.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des "Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte". Das Formblatt ist unter http://www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Hirnliga e. V.	Prof. Dr. med. Ralf Ihl	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Lundbeck GmbH	Dr. Ute Essner	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Lundbeck GmbH	Dr. Wolfgang Janetzky	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein
Lundbeck GmbH	Markus Kessel-Steppen	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein
Merz Pharma	Dr. Gudrun Gatz	ja	nein						
Merz Pharma	Dr. Galin Michailov	ja	nein						
Merz Pharma	Dr. med. Yvonne Wirth	ja	nein						
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Julia Schiffner-Rohe	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Dr. Steffen Wahler	ja	nein						

Memantin bei Alzheimer Demenz 11.02.2008

Stellungnahmen von Einzelpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. med. Ingo Füsgen	nein							
Dr. Brigitte Grass-Kapanke	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bernd Zimmer	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Memantin bei Alzheimer Demenz

11.02.2008

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

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

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

medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende

¹ Mit solchen "Personen, Institutionen oder Firmen" sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für

² Mit "wissenschaftlicher Arbeit für das Institut" sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und / oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ "Indirekt" heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben, reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

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

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

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

4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen

4.2.1 Hirnliga e. V.

Autoren:

Prof. Dr. med. Ralf Ihl

Adresse:

Dr. Thomas Kunczik (Geschäftsführer) Himliga e. V. Postfach 1366 51657 Wiehl

Stellungnahme der Hirnliga e.V. zum

BerichtsplanA05-19C
Memantin bei Alzheimer Demenz
Fertigstellung am 24.08.2005

Amendment 2 zum Berichtsplan Fertigstellung am 06.08.2007

Amendment 1 zum Berichtsplan Fertigstellung am 12.06.2006

Die Hirnliga e.V. möchte zunächst auf Ihre ausführliche Stellungnahme vom 12.12.2005 zu den Berichtsplänen (A05-19A bis C) und den darin geäußerten grundsätzlichen Überlegungen versweisen.

Im Einzelnen:

Im Berichtsplan A05-19C wird, im Unterschied zum Berichtsplan A05-19A (Cholinesterase-Hemmer), **der Wirkmechanismus** des Memantin als N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor₅ antagonist - es wirkt als einziges Antidementivum auf das glutamaterge Neurotransmittersystem - nicht beschrieben.

Zu 3.4 Studientypen

Die Bedeutung der Beschränkung auf randomisierte klinische Studien (RCTs) mit selektiv definierter Studiendauer für die Nutzenbewertung bleibt unklar.

Eine erhebliche Aussagekraftseinschränkung resultiert unzweifelhaft aus der vorgenommenen Beschränkung auf Studien mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 16 Wochen. Die Begründung "da angenommen wird, dass innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie, aber auch ein darüber hinaus anhaltender Effekt beobachtet werden kann" wird wissenschaftlich nicht gestützt.

Nachteilige Effekte eines solchen Vorgehens sind schon jetzt absehbar, wenn z. B. die wissenschaftlich anerkannte Studienlage zu Memantin betrachtet wird.

Das Nichtberücksichtigen der kürzeren Studien erhöht die Wahrscheinlichkeit, vorhandenen Nutzen nicht zu erkennen. Auch die selektive Auswahl der Publikationssprachen führt zu solchen Einschränkungen der Aussagekraft und muss daher in der Berichtsabfassung entsprechend gewertet werden.

Bei der Bewertung sollte die jeweils bestmögliche Evidenz herangezogen werden. Dies setzt voraus, dass neben RCT kriterienorientiert auch andere Evidenzgrade berücksichtigt werden können und nicht grundsätzliche ausgeschlossen sind.

Mit Schreiben vom 30. Juni 2006 hat die Hirnliga e.V. eine Stellungnahme zu A05-19C Amendment 1 abgegeben. Auch diese Position soll hier wiederholt werden:

Nach moderner Auffassung ist die Demenz eine Systemerkrankung, die nicht nur die Betroffenen selbst, sondern auch ihre pflegenden Angehörigen betrifft. Wie Sie wissen wird

die überwiegende Mehrzahl der Demenzkranken zu Hause von Angehörigen gepflegt. Der 4. Altenbericht beschreibt in 4.2.3.1 sehr ausführlich die Belastung der Pflegenden und deren durch die Betreuung auftretende Erkrankungen.

Die Lebensqualität der Angehörigen und deren Verbesserung ist damit ein Nutzenbeleg erster Güte. Von daher halten wir eine Rückstufung des Endpunktes für fehlerhaft, auch wenn damit einer formalen Logik gefolgt wird. Bildet sich der Nutzen einer therapeutischen Intervention nicht nur beim Patienten selbst, sondern zugleich auch bei den pflegenden Angehörigen ab, so ist dies für die praktische Versorgungssituation bedeutsamer als der alleinige Nachweis durch Arzt-Fremdbeurteilungen beim Patienten. Es sei in diesem Kontext betont, dass bei der Zulassung die Angehörigen-Beurteilung der alltagsrelevanten Aktivitäten der Patienten eine wichtige Rolle spielt.

Zur Problematik der Aufspaltung des Gesamtauftrages und der damit verbunden Auswirkungen hat sich die Hirnliga e.V. in Ihrer Stellungnahme vom 23.8.2007 zum Berichtsplan und den Amendments zum Bericht "Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz" [Auftrag A05-19D] geäußert.

Gezeichnet am 10.9.2007

Für die Hirnliga e.V. Prof. Dr. med. Ralf Ihl

4.2.2 Lundbeck GmbH

Autoren:

Dr. Ute Essner Dr. Wolfgang Janetzky Markus Kessel-Steppen

Adresse:

Lundbeck GmbH Karnapp 25 21079 Hamburg



Auftrag A05-19C "Memantin bei Alzheimer Demenz" Stellungnahme zum Berichtsplan (24. August 2005) inkl. Amendment 1 (12. Juni 2006) und Amendment 2 (06. August 2006)

Der Berichtsplan (24. August 2005), das Amendment 1 (12. Juni 2006) und das Amendment 2 (06. August 2007) beschreiben das methodische Vorgehen bei der Bearbeitung des Auftrages A05-19C "Memantin bei Alzheimer Demenz". Im Folgenden erhalten Sie die Stellungnahme der Lundbeck GmbH zu den oben genannten Dokumenten:

1. Berücksichtigung von Studien: 3.4 Studientypen

Im Berichtsplan und den Amendments ist vorgesehen, dass ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) berücksichtigt werden. Auch wenn **RCTs** Kausalzusammenhänge zwischen Intervention und Ergebnis erkennen lassen, ist deren Design (z.B. selektierte Patientenpopulation, restriktive Behandlungszeit, spezifische Bedingungen zur Applikation der Medikation etc.) auf Bedingungen begrenzt, die nicht die Gesamtbreite der Behandlungspraxis abbilden. Ergebnisse einer Nutzen-/Risiko-Evaluation ausschließlich auf Basis von RCTs sind deshalb nicht in den Behandlungsalltag übertragbar. Aus diesem Grund empfiehlt die Firma Lundbeck weitere Studien mit anderem Evidenzgrad (z.B. Anwendungsbeobachtungen) in Ergänzung zu RCT's zu berücksichtigen.

Internationale Institute wie z.B. PBAC (Australien), CCOHTA (Kanada), SV (Österreich) und NICE (Vereinigtes Königreich) berücksichtigen diese Studien bei Bewertungen, HAS (Frankreich), LFN (Schweden), SII (Finnland) und INAMI (Belgien) fordern diese Studien sogar (z.B. Haute Autorité De Santé, Commission De La Transparance, Juin 2007; Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex nach § 351g ASVG – VO-EKO).

Auftrag A05-19C "Memantin bei Alzheimer Demenz"
Stellungnahme der Lundbeck GmbH zum Berichtsplan inkl. Amendment 1 und 2
Seite 1 von 4



- 2. Mindestbeobachtungszeit bei Studien: 3.4 Studientypen und 3.6 Ein-/Ausschlusskriterien Im Berichtsplan ist die Mindestbeobachtungszeit für Studien mit 16 Wochen definiert, kürzer andauernde Studien werden ausgeschlossen. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Therapie der Demenz sollen jedoch Therapiekontrollen bereits nach 12 Wochen erfolgen (AkdÄ). Damit geht die AkdÄ davon aus, dass der Patientennutzen bereits zu diesem Zeitpunkt messbar ist. In mehreren klinischen Studien mit kürzerer Studiendauer als 16 Wochen sind Therapieeffekte belegt (Agid et al. 1998, Greenberg et al. 2000, Wilkinson & Murray 2001, Winblad & Poritis 1999). In diesem Kontext gibt es keine wissenschaftliche Begründung warum die minimale Beobachtungszeit auf 16 Wochen festgelegt wurde. Von daher möchten wir Sie bitten, diesen Zeitraum den Empfehlungen der AkdÄ anzugleichen.
- 3. Zielgröße klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischer Eindruck: 3.3 Zielgrößen

 Die Progredienz der Alzheimer Demenz ist dadurch charakterisiert, dass sich die Symptomatik stark verändert. Zunehmende kognitive Defizite führen zu einer fortschreitenden Einschränkung der Alltagsaktivitäten. Daneben kommen im weiteren Verlauf der Alzheimer Demenz psychopathologische Symptome hinzu. Für die Beurteilung der unterschiedlichen Domänen der Alzheimer Demenz und des Schweregrades stehen zahlreiche reliable und valide Messinstrumente zur Verfügung. Anhand des klinischen Gesamteindruckes, insbesondere wenn die Einschätzung der pflegenden Angehörigen berücksichtigt wird, werden noch einmal die Kerndomänen der Alzheimer Demenz unter der Antidementivatherapie zusammenfassend beurteilt (Reisberg, 2007; Schneider et al. 1997). Die so erhaltenen Ergebnisse lassen eine Aussage bezüglich der klinischen Relevanz der beobachteten Veränderungen in den neuropsychologischen Tests zu. Daher sollte u. E. der klinische Gesamteindruck bei der Bewertung von Memantin stärker berücksichtigt und nicht nur als ergänzende Information herangezogen werden.



4. Anmerkung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG 2005 beauftragt, medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieoptionen bei der Behandlung der Demenz zu bewerten. Hieraus sind die vier Aufträge A05-19 A bis D abgeleitet worden.

Die vier formulierten Aufträge A05-19 A bis D unterscheiden sich durch selektiv erfolgte Veränderungen und Ergänzungen voneinander. Daher können Ergebnisse der Einzelaufträge aus methodischen Gründen nicht miteinander verglichen werden.

Hamburg, 10. September 2007

Dr. Ute Essner

Scientific Unit

N. W. Junah

Dr. Woifgang Janetzky

Scientific Unit

Markus Kessel-Steffen

Health Care Affairs



Literatur

- Agid Y., Dubois B. on behalf of the International Rivastigmine Investigators, Anand R., Gharabawi G. 1998: Efficacy and tolerability of Rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. Cur Ther Res 59: 837-845
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2004: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Demenz. Arzneiverordnung in der Praxis 31 (Sonderheft 4): 29 S.
- Greenberg S.M., Tennis M.K., Brown L.B., Gomez-Isla T., Hayden D.L., Schoenfeld D.A., Walsh K.L., Corwin C., Daffner K.R., Friedman P., Meadows M.E., Sperling R.A., Growden J.H., 2000: Donepezil therapy in Clinical practice. Arch Neurol 57: 94-99
- Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Verfahrensordnung zur Herausgabe des Erstattungskodex nach § 351g ASVG VO-EKO (https://www.avsv.at/bin/avserv/avanz?SID=4270680510&DOKID=2004=47&QNR=43579&BO OKMARK=0&FRAMEID=B) (https://www.avsv.at/bin/avserv/avanz?SID=4270680510&DOKID=2007=41&QNR=43579&BO OKMARK=0&FRAMEID=B)
- Haute Autorité De Santé, Commission De La Transparance, Juin 2007

 (http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/dossier_type_ct_inscription_juin_2007.pdf)
- Reisberg, B. 2007: Global measures: utility in defining and measuring treatment response in dementia. Intern Psychogeriatr 19 (3): 421-456
- Schneider L.S., Olin J.T., Doody R.S., Clark C.M., Morris J.C., Reisberg B., Schmitt F.A., Grundmann M., Thomas R.G., Ferris S.H., and the Alzheimer's Disease Cooperative Study, 1997: Validity and Reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change. Alzheimer's Disease and Assoiciated Disorders. 11(Suppl.2): S22-S32
- Wilkinson D., Murray J. in collaboration with the Galantamine Research Group, 2001: Galantamine: A randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 16: 852-857
- Winblad B., Poritis N., 1999: Memantine in severe dementia: results of the M-Best study. Int J Geriat Psychiatry 14: 135-146

4.2.3 Merz Pharma

Autoren:

Dr. Gudrun Gatz Dr. Galin Michailov Dr. med. Yvonne Wirth

Adresse:

Merz Pharmaceuticals GmbH Eckenheimer Landstr. 100 60318 Frankfurt / Main

Stellungnahme zur Anhörung des Berichtsplans vom 24.08.2005, des Amendments I vom 12.06.2006 und des Amendments II vom 06.08.2007

A 05-19 C Memantin bei Alzheimer Demenz

Nach Veröffentlichung des Amendments II hat das IQWiG die Möglichkeit eingeräumt, zum Berichtsplan "Memantin bei Alzheimer Demenz" Stellung zu nehmen; davon möchten wir gerne Gebrauch machen.

Die im Berichtsplan auftragsbezogen konkretisierten Methoden und Kriterien entsprechen - entgegen § 35b Abs. 1 S. 5 SGB V – in den folgenden Punkten nicht den in den jeweiligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie:

Die Festlegung einer Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen und daran a) anknüpfend der Ausschluss von Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 16 Wochen (Berichtsplan, 3.4, A1) verfehlen den anzuwendenden methodischen Standard, weil dieser zumindest auch die Einbeziehung von Studien über 12 Wochen erfordert. Diese Forderung wurde für Memantine in Analogie zu dem Berichtsplan für die Cholinesterasehemmer getroffen (Berichtsplan A05-19C) und damit begründet, dass die 16 Wochen für eine Wirksamkeit und für einen anhaltenden Effekt ausreichen. Bei dieser Festlegung der Mindeststudiendauer erhebt das IQWiG den Anspruch, gültigen Empfehlungen zur Therapie der Demenzen, insbesondere der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der europäischen Arzneimittelagentur (EMEA), gerecht zu werden. Eine Festlegung auf eine Mindeststudiendauer von 16 Wochen lässt sich aus den Empfehlungen jedoch nicht konkret ableiten. Vielmehr führt die AkdÄ in ihren "Therapieempfehlungen zur Demenz" (2004) an, dass "wissenschaftlich fundierte Angaben zur Dauer der Behandlung nicht möglich sind... Die Behandlungsdauer bei der Anwendung von Antidementiva soll bei Ersteinstellung, falls nicht Nebenwirkungen zum Absetzen zwingen, mindestens 12 bis maximal 24 Wochen betragen. Diese Empfehlung ergibt sich aus der Tatsache, dass die Studien, die eine Symptomverbesserung bei dementiellen Syndromen unter den verschiedenen Substanzen belegen, in der Regel diesen Zeitraum abdeckten." Ein genereller Ausschluss von Studien mit einer Dauer von 12 Wochen ist nicht vorgesehen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien des Berichtsplans für Memantine wurden in Analogie zu denen der ChEHs gewählt. Eine Vorgehensweise, die die Eigenständigkeit von Memantine nicht entsprechend berücksichtigt. Memantine stellt eine eigenständige Klasse unter den Antidementiva dar: a) aufgrund seines Wirkprinzips ist Memantine das einzige Antidementivum, das auf die Glutamatvermittelte Neurotransmission wirkt und b) aufgrund seines Anwendungsgebietes das einzige Antidementivum, das bei moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz in Europa zugelassen ist.

Insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer-Demenz ist ein schneller Wirkeintritt vorteilhaft, so dass Studien über 24 Wochen und bei Patienten mit schwerer Demenz auch auf 12 Wochen ausgerichtet wurden. Darüber hinaus zeigen die RCTs zu Memantine eine Wirksamkeit der Substanz schon nach 8 Wochen mit nachfolgend über 6 Monate anhaltenden Effekten, womit die Argumentation für die 16 Wochen der Wirkweise von Memantine nicht gerecht wird. Gemäß den Therapieleitlinien der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, sollte eine Therapiekontrolle nach 12 Wochen Dauer durchgeführt werden (1). Damit entspricht es dem Standard, die Wirksamkeit – und damit auch den Nutzen – auf der Grundlage

von Studien zu beurteilen, die eine Mindestbeobachtungszeit von 12 Wochen aufweisen.

b) Die IQWiG-Nutzenbewertung basiert auf der alleinigen Betrachtung randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). In RCTs werden die Patienten nach strikten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, um möglichst homogene Patientenpopulationen zu untersuchen. Die Wirksamkeitsaussagen solcher Studien genießen zwar eine hohe wissenschaftliche Akzeptanz, spiegeln aber nur zum Teil die tatsächliche, heterogene Realität wieder. Alzheimer Patienten haben häufig mehrere Begleiterkrankungen, mehrere Komedikationen, sowie ein unterschiedliches soziales und familiäres Umfeld. Diese Größen haben einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Nebenwirkungsprofiel der Substanz. Für eine umfassende und qualifizierte Nutzenbewertung einer medizinischen Substanz sollten daher neben RCTs, sogenannte real-life Studien (Anwendungsbeobachtungen, epidemiologische Studien, Kohorten-studien etc.) herangezogen werden. Neben der Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden durch diese Untersuchungen in praxi auch Erkenntnisse zum Verordnungsverhalten, der Akzeptanz und Compliance sowie zur Wirksamkeit unter Bedingungen der routinemäßigen Anwendung gewonnen. Dabei können meist größere Patientengruppen und auch solche Patienten, die die spezifischen Ein- und Ausschlußkriterien kontrollierter klinischer Studien nicht erfüllen, genauer und spezifischer untersucht werden.

Auch die Nichtberücksichtigung von unkontrollierten "open-label", follow-up Phasen widerspricht der gängigen wissenschaftlichen Praxis. Die Forderung nach Langzeitstudien, welche eine länger andauernde Wirksamkeit der Medikation belegen, kann aus ethischen Gründen nur über ein offenes Design erfüllt werden. Durch den Ausschluss dieser Studien bei der Bewertung, wird der obigen Forderung widersprochen.

Frankfurt am Main, 07. September 2007

Dr. Gudrun Gatz

Dr. Yvonne Wirth

your With

Dr. Galin Michailov

Zitierte Literatur:

- (1) Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Arzneiverordnung in der Praxis (Demenz), 3.Auflage, 2004
- (2) Rymer S, Salloway S, Norton L, Malloy P, Correia S, Monast D. Impaired awareness, behavior disturbance, and caregiver burden in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2002; 16(4): 248-253.
- (3) Schulz R, O'Brien AT, Bookwala J, Fleissner K. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes. Gerontologist 1995; 35(6): 771-791.
- (4) Farcnik K, Persyko MS. Assessment, measures and approaches to easing caregiver burden in Alzheimer's disease. Drugs Aging 2002; 19(3): 203-215.
- (5) Lingler JH, Martire LM, Schulz R. Caregiver-specific outcomes in antidementia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2005; 53(6): 983-990.
- (6) Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. Gerontologist 1980; 20(6): 649-655.
- (7) Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. Neurology 1997; 48(5 Suppl 6): S10-S16.

Memantin bei Alzheimer Demenz

11.02.2008

4.2.4 Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Autoren:

Julia Schiffner-Rohe Dr. Steffen Wahler

Adresse:

Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin



VFA-Stellungnahme zum Berichtsplan Memantin zur Behandlung der Alzheimer Demenz

1. Vorbemerkungen

Der VFA begrüßt, dass zum Berichtsplan vom 24.08.2005 und den Amendments 01 und 02 des Auftrags A05-19C Stellung genommen werden kann und gesetzliche Vorgaben umgesetzt werden.

Das GKV-WSG sieht eine hohe Verfahrenstransparenz vor. Daher regt der VFA an, alle an der Erstellung des Berichtsplans beteiligten Parteien unter Einbezug der externen Experten als Co-Autoren zu benennen.

Im Sinne der Verfahrenstransparenz sollten alle durch die Amendments vorgenommenen Veränderungen am Berichtsplan präzise begründet werden. Darüber hinaus sollte auch dargestellt werden, wie weit die Arbeiten am Auftrag A05-19C vor Erstellung des Amendments 02 fortgeschritten waren.

2. Formulierung und Splittung des Auftrags

Der Auftrag des G-BA A05-19 lautet "Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten, Memantin und nichtmedikamentösen Behandlungen bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich untereinander".

Das IQWiG hat diesen Auftrag gesplittet in die Sub-Aufträge - "Cholinesterasehemmern bei Alzheimer Demenz" (A05-19A)

- "Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz" (A05-19B)
- "Memantin bei Alzheimer Demenz" (A05-19C)
- "Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz" (A05-19D)

Da alle Sub-Aufträge sich auf die Bewertung der Therapieoptionen in der Indikation der AD beschränken wird davon ausgegangen, dass der Auftrag des G-BA für alle Therapieoptionen auf Patienten mit AD eingeschränkt wurde. Ist dies tatsächlich der Fall, sollte diese Tatsache im Sinne der Transparenz im Berichtsplan dargestellt werden.

Unklar bleibt, ob und wenn ja, wie die Sub-Aufträge zu einer Gesamtbewertung zusammengefasst und die Ergebnisse Seite 1/4

Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Telefon 030 20604-0 Telefax 030 20604-222 www.vfa.de

Hauptgeschäftsführerin Cornelia Yzer



miteinander verglichen werden sollen.

3. Vergleich der Therapieoptionen untereinander

Die Bewertung des Zusatznutzens sollte nach GKV-WSG "durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen..." erfolgen. Voraussetzung für einen adäquaten Vergleich verschiedener Therapieoptionen ist die Berücksichtigung der in Deutschland arzneimittelrechtlich zugelassenen Indikationsgebiete inklusive der Schweregrade. Memantin ist zur Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz zugelassen.

Seite 2/4

4. Einschlusskriterien der Studien

a. Studiendauer

Der Berichtsplan sieht vor, dass nur Studien einer Mindestdauer von 16 Wochen in die Nutzenbewertung aufgenommen werden. Wissenschaftlich wird diese Mindestdauer nicht
begründet. Der VFA regt daher an, die von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in den Empfehlungen zur Therapie der Demenz (3. Auflage 2004) angegeben Therapiezeiträume bei Ersteinstellung zur Durchführung von Behandlungskontrollen zu übernehmen. Daher
ist die Bewertung des kurzfristigen Nutzens anhand von
Studien einer Mindestlänge von 12 Wochen sowie eine Bewertung des Langzeiterfolgs auf Basis von Studien mit 6
Monaten Therapiedauer angemessen.

b. Studienselektion

Für die Bewertung von Memantin ist vorgesehen ausschließlich randomisierte klinische Studien (RCT) zu berücksichtigen. Gerade bei der Bewertung des Nutzens sollten Studien anderer Evidenzgrade nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden um sicherzustellen, dass jede Evidenz berücksichtigt wird.

Der internationale Vergleich verdeutlicht darüber hinaus, dass Studien anderer Evidenzgrade bei der Bewertung des Nutzens einbezogen werden (u.a. NICE, HAS, LFN, PBAC, CCOHTA).

Daher sollte die ausschließliche Beschränkung auf RCTs aufgehoben werden.



5. Zielgrößen

Im Berichtsplan war bisher vorgesehen, die Rate der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse zu bewerten. Im Amendment 02 ist nun vorgesehen, anstelle der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse die unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu bewerten.

Zum einen wird diese Änderung nicht begründet, zum anderen sind diese Informationen aus gängigen Publikationen meist nicht abzurufen. Hier werden meist nur unerwünschte Ereignisse in ihrer Gesamtrate gelistet.

Weiterhin ist unklar, warum in den Sub-Aufträgen A05-19A/B/D die therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse bewertet werden, in Auftrag A05-19C jedoch nur die Untergruppe der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Weiter sieht das Amendment nun eine Bewertung der gesundheitsbezogenem Lebensqualität vor, während im Berichtsplan noch eine Bewertung nur eines Teilaspektes, nämlich der krankheitsbezogenen Lebensqualität vorgesehen war (siehe hierzu 1). Auch hierzu fehlt im Amendment eine entsprechende Begründung.

6. Informationsbewertung

Weder das Methodenpapier noch der Berichtsplan enthalten Hinweise darüber, nach welcher Methodik die Studienqualität bewertet wird. Die Kriterien sollten jedoch im Vorfeld festgelegt werden, und nicht erst im Vor/-Abschlussbericht offen gelegt werden, wie zum Beispiel im Bericht zu Auftrag A05-19A erfolgt ². Auch erscheint es dem VFA erforderlich, im Vorfeld festzulegen, wie mit bestimmten Mängeln umgegangen wird. Werden Studien mit groben Mängeln z.B. immer in der Primäranalyse ausgeschlossen und nur für Sensitivitätsanalysen herangezogen?

Seite 3/4

Innerhalb der "gesundheitsbezogenen" Lebensqualität muß weiter eine "allgemeine, gesundheitsbezogene LQ" ("generic quality of life") von einer "krankheitsspezifischen LQ" (disease-specific quality of life) unterschieden werden. Sinngemäß betrifft erstere Aspekte der LQ, wie sie unabhängig von einer speziellen Erkrankung auftreten können, während letztere auf besondere Merkmale unter einer bestimmten Erkrankung fokussiert. (Quelle: AWMF online, Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie; letzter Zugriff 30.08.07)

² Abschlussbericht A05-19A, Kap. 4.3



7. Therapieerfolg

In seinem Abschlussbericht zu Auftrag A05-19A zitiert das IQWiG eine Längsschnittstudie zum Verlauf der kognitiven Subskala. Dabei zeigte sich ein umgekehrt U-förmiger Zusammenhang zwischen der Krankheitsschwere und dem Ausmaß der Verschlechterung. Für die in diesem Auftrag betrachteten Patienten mit moderater bis schwerer AD bedeutet dies, dass die Erkrankung im späten Stadium nur noch langsam progredient ist (siehe Abschlussbericht zu Auftrag A05-19A, Stand 07.02.2007; S. 182). Daher muss der beobachtete Therapieeffekt in Relation zum Schweregrad beurteilt werden.

Seite 4/4

8. Fazit

Die Einschränkung der Bewertung von Studien auf solche mit einer Mindestdauer von 16 Wochen ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar und sollte abgeändert werden. Auch die Reduktion der Studienselektion auf RCTs steht im Widerspruch zu den Prinzipien des EbM.

Einige der Zielparameter wurden ohne Begründung im Amendment 02 verändert. Diese Änderungen sind so nicht nachvollziehbar.

Im Sinne der Transparenz sollte bereits im Vorfeld die zugrunde liegende Methodik offen gelegt werden.

Bei der Bewertung des Therapieerfolgs darf die Pathophysiologie der Erkrankung nicht ausser Acht gelassen werden.

Berlin, 10.09.07; SR

4.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen

4.3.1 Prof. Dr. med. Ingo Füsgen

Adresse:

Geriatrische Kliniken der Kliniken St. Antonius Carnaper Str. 55 42283 Wuppertal



Geriatrische Kliniken St. Antonius gGmbH Postfach 20 10 54, 42210 Wuppertal

Herrn Professor
Dr. Peter T. Sawicki
Leiter des Instituts für
Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Lehrstuhl für Geriatrie Univ.-Prof. Dr. med. Ingo Füsgen

Geriatrische Kliniken St. Antonius gGmbH Postfach 20 10 54 42210 Wuppertal

Telefon 0202/299-4500 Fax 0202/299-4515 E-Mail: margit.dasberg@antonius.de

06.09.2007/fü-da

EINGEGANGEN 0 7. Sep. 2007

A 05-19 C – Memantin bei Alzheimer Demenz Anhörung des Berichtsplans vom 24.08.2005, des Amendments I vom 12.06.2006 und Amendments II vom 06.08.2007

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

im Rahmen der Nutzenbeurteilung durch das IQWIG hat dieses bereits 2005 einen Berichtsplan für Memantin veröffentlicht und 2006 dazu ein Amendment I und im August 2007 ein Amendment II erstellt. Jetzt wurde der interessierten Öffentlichkeit die Möglichkeit einer Stellungnahme zum Berichtsplan gegeben, die ich im Folgenden nutzen möchte.

Bei den Kriterien für den Einschluss von klinischen Studien in die Nutzenbewertung werden lediglich Studien berücksichtigt, die vom Design her als randomisierte kontrollierte Studien angelegt sind und die eine Mindest-Behandlungsdauer von 16 Wochen aufweisen. Damit wird die zu einer Substanz verfügbare Information sehr stark eingegrenzt und es können gegebenenfalls wichtige zusätzliche Informationen verloren gehen, die durchaus für die Beurteilung des Patientennutzens relevant sein können (z. B. Winblad und Poritis 1999).

Dieser mögliche Verlust an Informationen lässt sich speziell für die folgenden beiden Bereiche spezifizieren:

1) Information zur klinischen Alltagswirklichkeit: Randomisierte kontrollierte Studien werden in der Regel im Hinblick auf die Anforderungen der Zulassungsbehörden angelegt und haben das Ziel, die Wirksamkeit einer Substanz im engsten Sinne

(efficacy) nachzuweisen. Dafür sind sie methodisch zweifelsohne am besten geeignet, dies führt aber auch dazu, dass sie die klinische Alltagswirklichkeit nur begrenzt abbilden können. Gerade für die Aufgabe des IQWIG, den Patientennutzen zu überprüfen, sollten deshalb auch andere Studientypen einbezogen werden. Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Substanz im Rahmen der alltäglichen klinischen Anwendung kann oft besser durch andere Studientypen mit weniger strengen Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt werden.

2) Information zur Langzeitanwendung: Es wurde von vielen Seiten – auch vom IQWIG – bemängelt, dass nur begrenzte Daten zur langfristigen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Antidementiva vorliegen. Solche Daten lassen sich aber aus praktischen und ethischen Gründen nicht mit randomisierten kontrollierten Studien erheben und werden in der Regel über so genannte offene Nachbeobachtungsstudien (open label extension studies) gewonnen. Die aus diesen Studien erhältliche Information kann durchaus einen wesentlichen Beitrag zur Nutzenbeurteilung einer Substanz liefern und sollte deshalb nicht ausgeschlossen werden. Für Memantin wurde beispielsweise eine Einjahresstudie veröffentlicht (Reisberg et al. 2006).

Die Ein- und Ausschlusskriterien im Berichtsplan Memantin sollten geändert werden, um die verfügbaren Daten nicht aus methodischen Gründen unnötig zu begrenzen.

Mit freundlichen Grüßen

Univ.-Prof. Pr. med. Ingo Füsgen

Anlagen

Memantin bei Alzheimer Demenz

11.02.2008

4.3.2 Dr. Brigitte Grass-Kapanke

Adresse:

Lerchenweg 20 40822 Mettmann

Persönliche Stellungnahme zum

Amendment 1 zum Berichtsplan

Amendment 2 zum Berichtsplan

Amendment 2 zum Berichtsplan

Fertigstellung am 12.06.2006

Fertigstellung am 06.08.2007

RCT's

Randomisierte klinische Studien sind eine anerkannte wissenschaftliche Vorgehensweise, die unter möglichst optimierten Rahmenbedingungen Aussagen ermöglichen. Sie sind entsprechend unbestritten ein bedeutsamer Bestandteil der klinischen Prüfung von Arzneien. Eine alleinige Beschränkungen auf Studien die diese Kriterien erfüllen aber bildet die klinische Realität unzureichend ab. Deshalb ist die im Amendment aufgenommene Begrenzung auf diese Studien abzulehnen.

Studiendauer

Bereits in den Anhörungen zu den Acetylcholinesterasehemmern sowie Ginkgo wurde die minimal notwendige Studiendauer ausgiebig diskutiert. Im Amendment zum Berichtsplan für Memantin bei Alzheimerdemenz wird nun vom IQWiG eine Mindeststudiendauer von 16 Wochen schriftlich fixiert. Diese Begrenzung ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Gerade bei kurzer Studiendauer wird der Effekt antidementiver Substanzen besonders kritisch geprüft, da ebenfalls anfängliche Placeboeffekte zu beobachten sind, die im weiteren Verlauf wieder rückläufig sind. Auch aus klinischer Sicht ist gerade die Studiendauer von 12 Wochen zu fordern, da dies der Zeitraum ist, in dem Krankenkassen die quartalsmäßige Wirkungskontrolle bei behandelten Patienten fordern.

Wirkungsparameter

Von der amerikanischen Zulassungsbehörde wurde für den Wirkungsnachweis von Antidementiva eine Überprüfung auf 3 Ebenen gefordert:

- dem klinischen Gesamturteil
- der in psychometrischen Testverfahren überprüften kognitiven Leistungsfähigkeit
- den Einschränkungen bei alltäglichen Verrichtungen

Es ist nicht nachvollziehbar, das klinische Globalurteil – insbesondere wenn es auf komplexen und semistandardisierten Informationen beruht wie z.B. beim CIBIC plus – in seiner Bedeutung und Aussagekraft abgewertet wird.

Da die Alzheimerdemenz starke auch systemische Auswirkungen auf Angehörige hat, aber auch weil die häufig in ihrer Aussagekraft und –Fähigkeit eingeschränkten Patienten in ihren pflegenden Angehörigen ein angemessenes Sprachrohr finden, sollten auch angehörigenbezogene Parameter zur Wirkungsbeurteilung hinzugezogen werden.

Dr. B. Grass-Kapanke Mettmann, den 11.09.2007

4.3.3 Bernd Zimmer

Adresse:

Nevigeser Str. 139 42113 Wuppertal

Stellungnahme an das IQWIG im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Berichtsplan Memantin

Zum Berichtsplan Memantin bei Alzheimer-Demenz (A05-19C) möchte ich wie folgt Stellung nehmen:

Der Berichtsplan für Memantin bei Alzheimer-Demenz datiert vom 24.8.2005, dazu existiert ein Amendment I mit Datum vom 12.6.2006 und ein Amendment II vom 06.08.2007. Aus diesen Dokumenten geht hervor, dass die Nutzenbewertung für Memantin in engem methodischen Zusammenhang steht mit der Nutzenbewertung für die Cholinesterase-Hemmstoffe. Im Absatz 3.4 wird verlangt, dass in die Bewertung einzuschließende Studien eine Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen aufweisen müssen. Dies wird hier explizit "in Analogie zur Nutzenbewertung von Cholinesterase-Hemmern" gefordert.

Dazu ist anzumerken, dass die Forderung nach ausreichend langen Studien selbstverständlich Sinn macht, wenn der Nutzen von Medikamenten für die Behandlung einer chronischen Erkrankung erstmals untersucht werden soll. Dies wird von Zulassungsbehörden und von wissenschaftlichen Fachgesellschaften übereinstimmend verlangt. Es gibt allerdings Unterschiede, was die untere Grenze der Studiendauer angeht. So lässt etwa die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in dieser Frage einen relativ großen Spielraum und ermöglicht durchaus den Einschluss von Studien ab einer Dauer von 12 Wochen (Ref. 1).

Aus methodischer Sicht sind m.E. alle diese Überlegungen allerdings dann irrelevant, wenn für eine Substanz bereits der Wirkungsnachweis mit längeren Studien erbracht worden ist. Dies ist bei Memantin gegeben, da bereits Studien mit einer Dauer von sechs Monaten vorliegen (Ref. 2-6). In dieser Situation stellt sich nicht mehr die Frage, ob es nach einigen Monaten zu einem Wirkungsverlust der Substanz kommt, denn der Unterschied zwischen aktiver Medikation und Placebo ist bereits über sechs Monate belegt worden. Ein genereller Ausschluss kürzer angelegter Studien mit potentiell wichtigen zusätzlichen Fragestellungen, die für die Beurteilung des klinischen Wirkprofils und damit des klinischen Nutzens einer Substanz von Bedeutung sind, macht unter diesen Bedingungen wissenschaftlich und ökonomisch keinen Sinn.

Beispielsweise können schon kürzer angelegte Studien genauere Aussagen über die Geschwindigkeit des Wirkungsbeginns einer Substanz liefern oder auch das Wirkprofil genauer charakterisieren, wenn andere Endpunkte verwendet werden als in längeren Studien, bei denen die Fortdauer der Wirkung belegt werden soll. Aus den genannten Gründen plädiere ich dafür, keine generelle zeitliche Untergrenze für Studien festzulegen, die Berücksichtigung finden sollen, wenn es für diese Substanz bereits Langzeitstudien gibt. Ich erlaube mir darauf hinzuweisen, dass unter ethischen Aspekten bei Verblindung die Probleme erheblich durch längere Studiendauern steigen, wenn bei klinisch dringendem Verdacht auf Placebogabe vs. Nonresponder, eine weitere Fortbehandlung erfolgen soll, in dem ärztlichen Wissen, dass neben einer erheblichen Belastung des betreuenden Umfeldes/ Kümmerers noch zusätzlich ein nicht wieder einzuholender Verlust an Alltagskompetenz in Kauf genommen werden muss, um die geforderte lange Studiendauer durchzuhalten (Reisberg et al. 2006).

Letztlich ist m.E. eine Substanz, die schon in einer kurzen Studiendauer ihre Wirkung belegt hat, also schnelles Ansprechen zeigt, vorzuziehen. Eine Überprüfung fortgesetzter Wirkung ist ärztlicherseits selbstverständlich und muss bezüglich des Fortsetzens patientenindividuell,

Wirkung und UAW's abwägend, entschieden werden. Sichere Daten über eine längste Wirkdauer gibt es nicht, ebenso keine hohe Evidenz für den Abbruch/mögliche Abbruchkriterien einer begonnenen pharmakologischen Alzheimertherapie.

1 dal 8.0907

37 84 836
Bernd Zimmer
Facharzt für Allgemeinmedizin
-Rehabilitationswesen-SportmedizinNevigeser Str. 139
42113 Wuppertal
Telefon 76 04 44

Blimus

Zitierte Literatur:

- 1. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Arzneiverordnung in der Praxis (Demenz), 3.Auflage, 2004
- Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry 14 (8): 704-715, 2006
- 3. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 348 (14): 1333-1341, 2003
- 4. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. Arch Neurol 63 (1): 49-54, 2006
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 291 (3): 317-324, 2004
- 6. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al. Memantine in moderate to severe Azheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. Dement Geriatr Cogn Disord 24 (1): 20-27, 2007