IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

# Memantin bei Alzheimer Demenz

## Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht

Auftrag A05-19C
Version 1.0
Stand: 28.04.2009

# Impressum

**Herausgeber:**
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**
Memantin bei Alzheimer Demenz

**Auftraggeber:**
Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**
22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**
A05-19C

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

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
Berichte@iqwig.de
www.iqwig.de

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Abkürzungsverzeichnis ..... iii**

**1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses ..... 1**

**2 Würdigung der Stellungnahmen ..... 2**

**3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden ..... 3**

**3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen ..... 3**

**3.2 Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen ..... 6**

**3.3 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern an der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige) ..... 7**

**4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll ..... 10**

**4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung ..... 10**

**4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung ..... 11**

**4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung ..... 12**

**Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen ..... 41**

**Abkürzungsverzeichnis**

| **Abkürzung** | **Bedeutung** |
|---|---|
| ADAS-cog | Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale |
| ADCS-ADL | Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living |
| ADL | Activities of Daily Living |
| CIBIC | Clinician's Interview-Based Impression of Change |
| EMEA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| FAST | Functional Assessment Staging |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GDS | Global Deterioration Scale |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MMSE | Mini Mental State Examination |
| MRS | Menopause Rating Scale |
| NPI | Neuropsychiatric Inventory |
| OC | observed cases |
| SIB | Severe Impairment Battery |
| SKT | Syndrom-Kurz-Test |
| SNRI | Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer |

# 1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 14.08.2008 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 01.08.2008 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 11.09.2008 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 28 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 13.01.2009 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

## 2 Würdigung der Stellungnahmen

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wurde im Rahmen der projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht wurde auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

## 3 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 www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### 3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

| Organisation / Institution / Firma | Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz e. V. | Hackler, Erhard | Darlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor. | | | | | | | |
| Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. | Jansen, Sabine | nein | nein | ja | nein | ja | nein | nein | nein |
| Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. | von Lützau-Hohlbein, Heike | nein | nein | nein | nein | ja | nein | nein | nein |
| Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde | Jessen, Frank, Dr. | nein | nein | ja | nein | nein | nein | nein | nein |

| **Organisation / Institution / Firma** | **Name** | **Frage 1** | **Frage 2** | **Frage 3** | **Frage 4** | **Frage 5** | **Frage 6** | **Frage 7** | **Frage 8** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde | Maier, Wolfgang, Prof. Dr. | nein | ja | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde | Schulz, Jörg B., Prof. Dr. | nein | nein | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde | Deuschl, Günther, Prof. Dr. | nein | nein | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Hirnliga e.V. | Ihl, Ralf, Prof. Dr. | ja | ja | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Institut für angewandte Statistik | Schnitker, Jörg, Dr. | nein | ja | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie | Rüther, Eckart, Prof. Dr. | nein | ja | ja | ja | nein | nein | nein | ja |
| Karolinska Institutet | Winblad, Bengt, Prof. | nein | ja | nein | ja | nein | nein | ja | nein |

| **Organisation / Institution / Firma** | **Name** | **Frage 1** | **Frage 2** | **Frage 3** | **Frage 4** | **Frage 5** | **Frage 6** | **Frage 7** | **Frage 8** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kompetenznetz Demenz | Frölich, Lutz, Prof. Dr. | nein | ja | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Kompetenznetz Demenz | Heuser, Isabella, Prof. Dr. | nein | nein | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Kompetenznetz Demenz | Peters, Oliver, Dr. | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Lundbeck GmbH | Hefting, Nanco | ja | ja | ja | nein | nein | ja | ja | nein |
| Lundbeck GmbH | Friede, Michael, Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Lundbeck GmbH | Janetzky, Wolfgang, Dr. | ja | ja | nein | nein | ja | nein | ja | nein |
| Lundbeck GmbH | Kessel-Steffen, Markus | ja | ja | nein | nein | ja | nein | ja | nein |
| Merz Pharmaceuticals GmbH | Gebauer, Alexander, Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Merz Pharmaceuticals GmbH | Gatz, Gudrun, Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Merz Pharmaceuticals GmbH | Krempien, Sebastian, Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Merz Pharmaceuticals GmbH | Wirth, Yvonne, Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Novartis Pharma GmbH | Articus, Konstantin, Dr. | ja | ja | nein | nein | nein | nein | ja | nein |
| Novartis Pharma GmbH | Färber, Lothar, Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein | ja | nein |
| Novartis Pharma GmbH | Sieder, Christian | ja | ja | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Novartis Pharma GmbH | Tracik, Ferenc, Dr. | ja | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| Organisation / Institution / Firma | Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| The Research Institute for the Care of Older People (RICE) | Jones, Roy, Prof., Dr. | nein | ja | ja | ja | ja | nein | nein | nein |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) | Wahler, Steffen, Dr. | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | nein |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. | Rössel, Antje | ja | ja | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. | Schiffner-Rohe, Julia | ja | ja | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. | Thole, Henning | ja | ja | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Verein zur Förderung der Forschung auf dem Gebiet der experimentellen Neurologie | Jellinger, Kurt, Prof. Dr. | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

### 3.2 Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Förstl, Hans, Prof. Dr. | ja | ja | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Fritze, Jürgen, Prof. Dr. | nein | ja | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Füsgen, I., Prof. Dr. . | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gauthier, Serge, MD, FRCPC, Professor | nein | ja | nein | nein | nein | nein | nein | ja |
| Gerlach, Manfred, Prof. Dr. | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Grass-Kapanke, Brigitte, Dr. | nein | ja | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Lehmacher, Walter, Prof. Dr. | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Möbius, Hans Jörg, Dr. | Darlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor. | | | | | | | |
| Riederer, Peter, Prof. Dr. | nein | ja | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Schmidt, Reinhold, Prof. Dr. | nein | ja | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Schneider, Wolfgang | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |
| Schweim, Harald, Prof. Dr. | ja | ja | ja | ja | ja | nein | nein | ja |
| Wilkinson, David, Dr. | nein | ja | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Zander-Schneider, Gabriela | nein | nein | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Zimmer, Bernd | nein | ja | ja | nein | nein | nein | nein | nein |

### 3.3 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern an der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Velasco Garrido, Marcial | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

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

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma[1] abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut[2] finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt[3] 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?

---

[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 das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

[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 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

## 4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

| Name | Organisation / Institution / Firma |
|---|---|
| Articus, Konstantin, Dr. | Novartis GmbH |
| Ernst, Anna-Sabine, Dr. | IQWiG |
| Eyding, Dirk, Dr. | IQWiG |
| Fettich, Irene | IQWiG |
| Fleer, Daniel, Dr. | IQWiG |
| Friede, Michael, Dr. | Lundbeck GmbH |
| Gebauer, Alexander, Dr. | Merz Pharmaceuticals GmbH |
| Hefting, Nanco | Lundbeck GmbH |
| Holzmann, Nicole | IQWiG |
| Ihl, Ralf, Prof. Dr. Dipl.-Psych. | Hirnliga e. V. |
| Kaiser, Thomas, Dr. | IQWiG |
| Kessel-Steffen, Markus | Lundbeck GmbH |
| Kleemann, Rainer | Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW (Protokollant) |
| Krempien, Sebastian, Dr. | Merz Pharmaceuticals GmbH |
| Peters, Oliver, Dr. | Kompetenznetzwerk Demenz |
| Rössel, Antje | Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. |
| Sawicki, Peter T., Prof. Dr. | IQWiG (Moderation) |
| Schnitker, Jörg, Dr. | Institut für angewandte Statistik, Dr. Jörg Schnitker GmbH |
| Sieder, Christian | Novartis GmbH |
| Sturtz, Sibylle, Dr. | IQWiG |
| Tracik, Ferenc, Dr. | Novartis GmbH |
| von Lützau-Hohlbein, Heike | Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. |
| Wirth, Yvonne, Dr. | Merz Pharmaceuticals GmbH |
| Velasco Garrido, Marcial | Technische Universität Berlin |

## 4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

| | |
|---|---|
| | Begrüßung und Einleitung |
| **TOP 1** | Operationalisierung des Demenz-Schweregrades in den Studien |
| **TOP 1a** | Interpretation der Begriffe „mittelschwer“ und „moderat“ |
| **TOP 1b** | Einfluss auf Studieneinschluss |
| **TOP 2** | Validität von Responderanalysen |
| **TOP 3** | Getrennte Auswertung von Mono-Therapie und Add-on-Therapie |
| **TOP 4** | Bewertung der Effektstärke mit Cohen’s d |
| **TOP 5** | Verschiedenes/Verabschiedung |

## 4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 13.01.2009, 14:00 bis 15:22 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

**Begrüßung und Einleitung**

**Peter T. Sawicki:** Schönen guten Tag, meine Damen, meine Herren, liebe Kollegen! Wir wollen heute hier die wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht A05-19C „Memantin bei Alzheimer Demenz“ durchführen.

Dazu ist ganz wichtig festzustellen, dass das Ganze elektronisch aufgezeichnet wird. Es ist Ihnen klar, dass Sie an dieser Erörterung nur teilnehmen können, wenn Sie damit einverstanden sind. Wenn Sie nicht einverstanden sind, können Sie nicht teilnehmen. Das Ziel ist, hinterher ein Wortprotokoll zu erstellen, das zusammen mit dem Abschlussbericht und der Würdigung der Stellungnahmen von uns auf unserer Webseite publiziert und öffentlich zugänglich gemacht wird.

Wir haben, glaube ich, genügend Zeit eingeplant, nämlich drei Stunden. Ich weiß nicht, ob wir so lange brauchen werden. Um genügend Zeit für gegebenenfalls notwendigen Informationsaustausch zu haben, haben wir aber so viel geplant.

Zunächst einmal ist es an mir zu fragen, ob Sie Fragen zum Ablauf haben. Ist irgendetwas unklar? – Gut. Sie haben das schon so häufig gemacht, dass es jetzt ausreichend erklärt ist, denke ich. Dann können wir direkt in die eigentliche Arbeit einsteigen.

Zunächst einmal rufe ich auf:

**Tagesordnungspunkt 1: Operationalisierung des Demenz-Schweregrades in den Studien**

Dieser Tagesordnungspunkt hat zwei Unterpunkte. Zuerst kommen wir zu:

**Tagesordnungspunkt 1 a): Interpretation der Begriffe „mittelschwer“ und „moderat“**

Welche Fragen haben wir an die Stellungnehmenden dazu, Herr Fleer? – Vielleicht sollte ich noch darauf hinweisen, dass man für das Wortprotokoll vor seinen Beiträgen immer kurz seinen Namen nennen sollte. Manchmal geht nämlich unter, wer was gesagt hat, oder es ist schwer zuzuordnen. Damit Ihnen in unserem Wortprotokoll nicht fremde Worte in den Mund

gelegt werden, ist es ganz gut, kurz seinen Namen zu sagen, wenn man sich äußert. Es genügt der Nachname – ohne Ursprungsort und Arbeitsort, einfach nur der Name. – Herr Fleer.

**Daniel Fleer:** In den Stellungnahmen wurde bemängelt, dass wir beim Schweregrad zwischen „moderat“ und „mittelschwer“ differenzieren. Das haben wir deswegen getan, weil es in der Fachinformation bei der Zulassungserweiterung von Memantin einmal eine entsprechende Änderung gab. Es wurde nämlich der englische Begriff „moderately severe“ in „moderate“ geändert. Das erschien dann in der deutschen Übersetzung als Änderung von „mittelschwer“ auf „moderat“. An dieser Begrifflichkeit haben wir uns orientiert. Einige Stellungnehmende aus der Ärzteschaft haben aber klargemacht, dass in Deutschland im Allgemeinen der Begriff „mittelschwer“ verwendet werde.

Unsere Frage lautet jetzt: Sollen wir diese Zulassungserweiterung vor allem für die Praxis als irrelevant betrachten und uns zum Beispiel auf den Begriff „mittelschwer“ reduzieren, um das Ganze einfacher zu halten?

**Alexander Gebauer:** Bevor wir auf diesen Punkt eingehen, nur zum Verständnis: Sie hatten drei unserer eingereichten Studien – die MD-10, die MD-12 und die 99679 – als relevant erachtet, aber aufgrund fehlender Daten nicht in die Bewertung aufnehmen können. In unserer Stellungnahme haben wir diese Daten ja nachgereicht. Daher ist unser Verständnis, dass wir heute über die Gesamtheit der sechs oder sieben Studien, die laut IQWiG relevant sein könnten, reden. Das ist nämlich wichtig, weil auch Studien zu moderat Erkrankten darunter sind.

**Peter T. Sawicki:** Ich habe es so verstanden, dass es jetzt erst einmal um die Begriffsklärung geht. – Frau Wirth.

**Yvonne Wirth:** Das Ganze ist historisch gewachsen. Vielleicht ist es interessant, hier noch einmal die Geschichte zu rekapitulieren. Die Merz-Studie 9605 wurde als erste dieser Art im fortgeschrittenen Demenzstadium geplant. Hauptprüfarzt war Professor Reisberg, der über die Stadien der Alzheimer Demenz forschte. Sein großes Hauptinteresse galt der Gruppe der „moderately severe“ Erkrankten. Deshalb hat diese Begrifflichkeit auch in den Studienkriterien mit Eingang gefunden. Dies ist nachher auch im Studienbericht so berichtet worden, wurde von der FDA im weiteren Fortschreiten aber so nicht akzeptiert. Vielmehr wurde dort von moderater Demenz gesprochen. Auch die nachfolgenden Studien, die von Forest geplant wurden und bei denen man die gleiche Patientenpopulation hatte, trugen bereits im Studienprotokoll den Titel „moderate bis schwere Demenz“. Daher gehen wir davon aus, dass diese Begrifflichkeit, die speziell von Professor Reisberg bei der Planung der Studie geprägt wurde, nachher nicht mehr berücksichtigt wurde. Man sprach nämlich von den drei Stadien – und nicht von dem vierten, das Professor Reisberg noch mit gesehen hat.

Durch die Zulassungserweiterung haben wir dies später im Nachgang – die FDA hatte gleich „moderate to severe“ akzeptiert – mit Nachreichen der drei Studien auch für Europa – die

anfängliche Begrifflichkeit war „mittelschwer“ – umgesetzt, und zwar durch die Übersetzung von „moderate to severe“.

**Markus Kessel-Steffen:** Genau dieser Text steht beispielsweise auch in der Fachinformation: „zur Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz zugelassen“. Dementsprechend ist der Vorschlag, diese Begrifflichkeit dann auch konsequent zu verwenden.

**Sebastian Krempien:** Ich möchte die Ausführungen von Frau Wirth kurz ergänzen. Der Begriff „moderately severe“ kam auch dadurch zustande, dass die Einschlusspopulation der ersten Studien natürlich auch über die verwendeten Skalen definiert wurde. Wir hatten die Severe Impairment Battery der Kognition eingesetzt, die oberhalb von MMSE-Werten von 14 nicht mehr validiert ist und auch nicht mehr veränderungssensitiv ist. Das heißt, dass Patienten, deren Zustand sich dann verschlechtert, mit dieser Skala gar nicht erfasst werden können. Das hat natürlich die Patientenpopulationen der ersten Studien bestimmt. Dadurch kam der von Herrn Reisberg geprägte Begriff „moderately severe“ mit zustande. Im Rahmen der Zulassungserweiterung haben wir, wie bereits gesagt, jetzt den ganzen moderaten Bereich. Deswegen würden wir auch dafür plädieren, zwischen moderat und schwer zu differenzieren.

**Ralf Ihl:** Aus methodischer Sicht lässt sich mit den Begriffen ohnehin sehr wenig anfangen. Sie müssen ja von irgendwelchen Kriterien, von Tests, untermauert sein. Man kann allenfalls beschreibend sagen, in welcher Gruppe man sich bewegt. Will man das aber genauer definieren, so muss man Testwerte hinterlegen. Das hat Herr Reisberg so gemacht. So machen es auch all die anderen Skalen-Autoren, ob das Herr Folstein ist oder wer auch immer. Insofern ist das reine Wort nicht sehr hilfreich. Es ist vielleicht für den Anwender eine grobe Beschreibung, wann es hilft. Letztendlich muss das aber durch Testpsychologie untermauert werden. In diesem Zusammenhang muss auch berücksichtigt werden, dass es dabei eine gewisse Varianz gibt. Wenden Sie zum Beispiel, wie NICE das tut, den Mini Mental State an, müssen Sie bedenken, dass er sich im Lauf des Tages um 5 Punkte verändern kann. Was Sie dort als Stadium beschreiben, ist also sehr vage. Das ist bei anderen Skalen anders.

**Yvonne Wirth:** Ich möchte ergänzend hinzufügen, dass es damals nicht möglich war, die bestehenden Skalen, die „mild“ und „moderate“ abdecken, einfach auf das weitere fortgeschrittene Stadium zu übertragen. In Bezug auf die Demenz gibt es keine Skala – zum Beispiel für die Kognition oder auch für die Alltagsaktivitäten –, die das ganze Spektrum der Alzheimer Demenz umfasst. So ist es immer schwierig, auch Patienten im Stadium „moderate“ mit der Skala zu erfassen. Herr Krempien hat ja schon die Einschränkungen der Severe Impairment Battery der kognitiven Parameter angesprochen.

**Thomas Kaiser:** Lassen Sie mich die Äußerungen einmal zusammenfassen. Offensichtlich gab es inhaltliche Gründe dafür, dass ein solcher Wechsel der Begrifflichkeit vorgenommen wurde. Es war ja keine rein redaktionelle Änderung in der Fachinformation. Vielmehr ist die Änderung auch von den Studien unterstützt worden, die in einer speziellen

Patientenpopulation durchgeführt worden sind. Vor diesem Hintergrund stellt sich für mich natürlich trotzdem die Frage, ob man dann von einer gemeinsamen Gruppe sprechen kann, wenn eigentlich zwei möglicherweise distinkte Populationen untersucht worden sind – einmal unabhängig von dem Problem, das Herr Ihl eben angesprochen hat, mit welchen Instrumenten man diese distinkten Populationen überhaupt auftrennen kann. Das ist noch ein anderer Punkt, zu dem wir vielleicht gleich kommen. Es beantwortet für mich aber noch nicht die Frage, ob die Trennung der Begrifflichkeiten „moderate“ und „moderately severe“ nicht tatsächlich auch eine inhaltlich sinnvolle Trennung ist und letztendlich die Zulassungserweiterung nur dazu geführt hat, dass man der Vereinfachung halber jetzt insgesamt von moderat spricht. Erst einmal sind es ja zwei distinkte Populationen.

**Sebastian Krempien:** Wir sehen die Alzheimer-Erkrankung als ein Kontinuum an. Der Zustand der daran erkrankten Patienten verschlechtert sich ja kontinuierlich, weil die zugrunde liegenden Prozesse fortschreiten. Das Problem ist einfach, dass es für manche der wichtigen Domänen keine Skalen gibt, die das ganze Kontinuum abbilden können. Deswegen muss man gezwungenermaßen letztendlich nicht zwei Populationen, aber zwei Gruppen des Kontinuums untersuchen, weil die Skala nicht über den ganzen Bereich reicht. Daraus würden wir aber nicht den Schluss ziehen, dass es sich dabei um distinkte Gruppen handelt. Letztlich ist es einfach eine Beschreibung des Schweregrades, die zum Beispiel über den MMSE vorgenommen wird. Im jetzigen Status bezieht sich die Zulassung eben auf die moderaten und die schweren Fälle.

**Thomas Kaiser:** Dazu habe ich noch eine Nachfrage. Das Ganze ist also möglicherweise durch technische Probleme bedingt. Das heißt, dass man bestimmte Skalen nur bei bestimmten Populationen anwenden kann; nur bei bestimmten Populationen führen diese Skalen auch zu validen Ergebnissen. Wie ist das denn mit den in den Studien verwendeten Skalen? In einigen Studien kombiniert man ja eher leichte mit mittelschweren Fällen – ich nehme jetzt einfach einmal „mittelschwer“ als übergeordneten Begriff – und in anderen Studien schwere mit mittelschweren. Dann kommt man ja von unterschiedlichen Seiten mit verschiedenen Skalen. Wo ist denn der Punkt erreicht, an dem die eine oder andere Skala nicht mehr funktioniert?

**Sebastian Krempien:** Das gilt für die Kognition und für die alltagspraktischen Aktivitäten, weil sich die Zustände so stark ändern, dass man das nicht mehr an einer Skala ablesen kann. Schon bei der Severe Impairment Battery, also der Kognitionsskala für die schwer erkrankten Patienten, ist es so, dass man den nicht ganz so schwer Erkrankten vorher sagen muss: Ich führe jetzt mit Ihnen einen Versuch durch. Aufgrund der für diesen Test verwendeten Skala kann es sein, dass Sie sich von mir auf den Arm genommen fühlen. Ich stelle nämlich wirklich Fragen, die Sie unter Umständen lächerlich finden. – Das sind Fragen für sehr schwer kranke Patienten, weil die Skala ein möglichst breites Spektrum abdecken soll. Wenn Sie diese Dinge mit in eine Skala packen, die auch für die milden Stadien verwendet wird, fühlen die Patienten sich wirklich nur noch auf den Arm genommen. Es gibt auch andere

Skalen, zum Beispiel die Skala des Globalurteils – CIBIC-plus – oder Skalen in neuropsychiatrischen Fragebögen, die für das Gesamtkontinuum gelten. Insofern ist es eine artifizielle Trennung, wenn man einen Cut-off vornimmt, nur weil die Skala so entwickelt ist, dass sie nicht das gesamte Spektrum abdeckt.

**Ralf Ihl:** Eine Ergänzung von skalentheoretischer Seite: Man darf nicht vergessen, dass sich diese Skalen untereinander immer in Relation befinden. Oftmals wird die GDS von Herrn Reisberg als die Skala gesehen, anhand derer man messen kann, bis wann ein Test misst. So gilt zum Beispiel für den SKT, dass er ab einem Schweregrad 5 nach Reisberg nichts Vernünftiges mehr messen kann, weil er den Höchstwert erreicht hat. Ähnlich verhält sich das mit der Alzheimer's Disease Assessment Scale, die in den anderen Studien verwertet wird. Sie hat beim Schweregrad 6 und 7 keine Messgenauigkeit mehr; damit kann man nichts mehr anfangen. Insofern braucht man für die besonders schweren Fälle andere Skalen als für frühe Stadien. In der Tat gibt es eine Skala von Reisberg selbst, die FAST, die auf der GDS aufbaut und die Grade 6 und 7 weiter differenziert, um auch die schweren Unterschiede noch fassbar zu machen. Sie hat aber das Problem, dass sie nur in sehr wenigen Studien überhaupt auf Verlaufssensitivität validiert worden ist.

**Thomas Kaiser:** Dazu habe ich noch eine Nachfrage. Stellen wir einfach einmal fest: Es gibt bestimmte Skalen, die für die Erfassung von Veränderungen in der schwerer erkrankten Population erforderlich sind.

**Ralf Ihl:** Ja.

**Thomas Kaiser:** In gleicher Weise mag das auch für die leichter Erkrankten gelten. Dann stellt sich für mich in Bezug auf die Übergangspopulation, also die „moderate" / „moderately severe" Erkrankten, trotzdem folgende Frage: Sind die verwendeten Skalen denn geeignet, und zwar in gleicher Weise bei den schwereren und den leichter Erkrankten geeignet, um dort eine Veränderung festzustellen? Oder könnte es nicht auch sein, dass man aufgrund der Vermengung der Populationen – also dadurch, dass man die Fälle von schwer Erkrankten und mittelschwer Erkrankten mit der gleichen Skala misst und gemeinsam auswertet – möglicherweise eine Verdünnung des Effekts bekommt? Wäre das denkbar? Darauf bin ich gerade gekommen, als Sie das erwähnt haben, Herr Ihl.

**Ralf Ihl:** Da ist natürlich auch noch sehr viel Forschungsarbeit zu leisten. Gerade in diesen Übergangsbereichen fehlen Arbeiten, die belegen, was nun wirklich veränderungssensitiv ist und ob zum Beispiel bestimmte Items in bestimmten Bereichen nicht mehr veränderungssensitiv oder dann doch wieder sensitiv sind, um etwas zu messen. Dazu gibt es zu wenige Arbeiten. Deswegen glaube ich, dass wir im Moment versuchen, eine Schärfe zu erreichen, die mit der Testpsychologie bis jetzt noch nicht erreicht worden ist. Und was wissenschaftlich noch nicht hinreichend geklärt ist, kann man natürlich auch bei der Untersuchung von Medikamenten schlecht einsetzen.

**Thomas Kaiser:** Okay.

**Sebastian Krempien:** Ich wollte noch kurz ergänzen. Sie haben recht, dass sich Kognitionsskalen im moderaten Bereich zum Teil überlappen. Trotzdem sind sie für den entsprechenden Bereich beide für sich validiert. Sie sind dort also auch veränderungssensitiv. Das gilt gerade für die SIB. Es gibt sehr schöne Korrelationen zwischen dem MMSE und der Severe Impairment Battery.

Dort sieht man auch sehr gut, dass oberhalb von MMSE-Werten von 14 die Kurve der SIB total abflacht. Das heißt, dass sie dort nicht mehr veränderungssensitiv ist. Die Patienten können also besser werden, ohne dass das mit der Severe Impairment Battery noch gemessen werden kann.

**Oliver Peters:** Zu Beginn haben Sie die Frage ja auch an die Kliniker gerichtet. Als einen solchen an diesem Tisch verstehe ich mich. Ich möchte hier zu den richtigen Dingen, die insbesondere auch von Herrn Ihl zu dem Testverfahren gesagt wurden, in Bezug auf die Anwendung des Präparates ergänzen, dass die meisten Kollegen sicherlich die beiden Begrifflichkeiten, die hier gerade diskutiert werden, anhand der Limitation der Testverfahren, wie sie erläutert wurde, und auch anhand der Zeit, die ihnen in Bezug auf die Patienten zur Verfügung steht, nicht differenzieren.

**Peter T. Sawicki:** Sie meinen das bezogen auf die Praxis?

**Oliver Peters:** Richtig.

**Daniel Fleer:** Ich habe in diesem Kontext noch eine Frage an die Vertreter der Firma Novartis. In dem Cholinesterasehemmer-Bericht ist durchgängig der Begriff „mittelschwer“ verwendet worden. Würden Sie es als Problem ansehen, wenn wir jetzt einen Begriffswechsel vornähmen – obwohl es faktisch das Gleiche ist, wenn ich das richtig verstanden habe? Würden Sie es also auch so interpretieren, dass das eigentlich das Gleiche ist und dass der in diesem Kontext gebrauchte Begriff „moderat“ sich nicht von der Fachinformationsbezeichnung bei den Cholinesterasehemmern unterscheidet?

**Ferenc Tracik:** Das ist eine schwierige Frage, alldieweil die meisten Studien bei uns tatsächlich im mittelschweren Bereich durchgeführt worden sind, hin bis zum moderat schweren Bereich, und wir hauptsächlich andere Testverfahren verwandt haben, nämlich den ADAS-cog. Wir haben also kaum Studien mit der Severe Impairment Battery gemacht, sondern primär mit dem ADAS-cog.

Im Übrigen stellt man fest, wenn man sich die Breite der Daten anguckt, die über alle Cholinesteraseinhibitoren gesehen zur Verfügung stehen, was die Studienanzahl angeht: Dort ist natürlich mehr Datenmaterial verfügbar als hier bei diesem Präparat.

**Ralf Ihl:** Noch eine Ergänzung: Auf Seite 31 Ihres Vorberichts gibt es ja auch eine Überlappung dieser beiden Bereiche. Dort haben Sie geschrieben, dass „moderate“ 10 bis 19 Punkte und „moderately severe“ 10 bis 14 Punkte umfasst. Das macht deutlich, dass es mit der Differenzierung nicht ganz einfach ist.

**Nanco Hefting:** Hier ist auch wieder die Übersetzung vom Englischen das Problem; denn auch für die Cholinesterasehemmer ist die englische Indikation „moderately severe“, also „mild to moderately severe“. Hier liegt, wie Herr Ihl sagte, die Population „moderate“ bei 19 bis 10 Punkten und „moderately severe“ – das ist nicht „moderate“ – bei 14 bis 10 Punkten. Da gibt es in der Tat einen Overlap. Damit gibt es in diesem Punkt vielleicht auch keine Verwirrung für Kliniker.

**Peter T. Sawicki:** Danke schön. – Ist so weit alles klar? – Okay. Danke.

Dann kommen wir zu:

**Tagesordnungspunkt 1 b): Einfluss auf Studieneinschluss**

Welche Fragen haben wir dazu?

**Daniel Fleer:** Das Problem generiert sich wieder aus dem MMSE. Bei der Zulassungserweiterung kam es ja zu entsprechenden Analysen. Ursprünglich war eine Indikationserweiterung bis zur leichten Alzheimer Demenz beantragt worden. Diese wurde nicht erteilt. Die Analysen wurden dann mit einem Cut-off bei einem MMSE von 20 gewählt. Hier haben wiederum die Vertreter der Ärzteschaft moniert, dies sei ein hoch problematisches Vorgehen, weil man dabei nicht berücksichtigt, dass bei der Schweregradbeurteilung von Patienten auch andere Aspekte als die Kognition einfließen müssen, zum Beispiel Alltagskompetenz oder Psychopathologie.

Unsere Frage lautet jetzt: Es wird also als problematisch bezeichnet, Stadien rein aus dem MMSE zu generieren. In den Studien liegen ja auch noch Baseline-Werte von anderen Instrumenten wie dem NPI oder der ADCS-ADL vor. Gibt es hier Wertebereiche, vergleichbar den gerade definierten MMSE-Bereichen, mit denen man bei der Bewertung der Studien gegenchecken könnte, ob sie wirklich die Patienten eingeschlossen haben, die wir hier bewerten sollen? Wäre dies eine Möglichkeit, das zu validieren? Gibt es in den anderen Skalen noch einen Wertebereich, den Sie sich vorstellen können?

**Ralf Ihl:** Nicht bei allen, aber bei sehr vielen Studien ist auch die GDS mitgelaufen. Damit steht die GDS als Außenparameter oder korrelierender Parameter zur Verfügung. Das wird Ihnen zwar nicht ausreichen. Zumindest meines Wissens gibt es allerdings keine andere Skala, die über alle Studien hinweg Vergleichbarkeit schaffen könnte. Noch einmal: Der Mini Mental State selbst hat auch das Problem, dass er sehr, sehr variabel ist. Selbst innerhalb eines

Tages können die Ergebnisse beim gleichen Patienten um 5 Punkte variieren. Das heißt: Die Grenzen in Schweregraden, die man damit angibt, sind nicht richtig verwertbar.

**Thomas Kaiser:** Dazu eine Nachfrage, Herr Ihl: Wie wäre Ihr Vorschlag, dann mit dem Problem umzugehen? Sagen wir jetzt einmal, dass wir nicht vier Gruppen, sondern drei Gruppen haben: leichte Demenz, mittelschwere Demenz, schwere Demenz. Es gibt unterschiedliche Zulassungssituationen für die unterschiedlichen Präparate. Wir müssen diese Zulassungssituationen berücksichtigen. Es gibt Studien, die bezüglich der eingeschlossenen Patienten übergreifend nicht zugelassene und zugelassene Bereiche abdecken. Was wäre Ihr Vorschlag?

**Ralf Ihl:** Es gibt Arbeiten, die Skalen miteinander vergleichen und die Schweregrade miteinander in Beziehung setzen. Anhand dieser Studien kann man die Schweregradeinstufung dann so vornehmen, wie sie für einen Vergleich notwendig wäre.

**Thomas Kaiser:** Haben Sie diese Studien in Ihrer Stellungnahme genannt?

**Ralf Ihl:** Ich habe in dieser Stellungnahme zu dem Problem keine Stellung bezogen.

**Thomas Kaiser:** Können Sie im Nachgang einfach noch zwei, drei Textverweise machen?

**Ralf Ihl:** Gerne.

**Thomas Kaiser:** Dann habe ich noch eine Frage, die mir gerade eingefallen ist. Was war denn der Grund dafür, dass Sie die Zulassung für die leichte Demenz nicht bekommen haben? Das ist ja beantragt worden, und zwar mit Studien, die übergreifend über die Schweregrade durchgeführt worden sind, bei denen also sowohl leicht als auch mittelschwer erkrankte Patienten eingeschlossen waren. Die Zulassungsbehörde hat die Zulassung aber nicht so erteilt, wie die Studien durchgeführt worden sind. Vielmehr hat sie eine Zulassung erteilt, die bezüglich des Schweregrads der Patienten nur einen Teilbereich der durchgeführten Studien abdeckt. Was war denn der Grund dafür?

**Sebastian Krempien:** Letztendlich war es eine Idee der Behörde, das einzuschränken – vor dem Hintergrund, dass im oberen Bereich die Studiendaten nicht so konsistent waren wie im unteren Bereich, der in diesen Studien eingeschlossen war, also oberhalb von 10 bis zu 24. Oberhalb von 20 waren sie in einer Studie sehr positiv und in den anderen beiden Studien etwas inkonsistent. Daher hat die Behörde gesagt: Wir nehmen den Bereich, der signifikant und solide ist. – Deswegen kamen dann die Subgruppen hinein.

Ich wollte noch kurz etwas zu dem anderen Punkt mit den verschiedenen Skalen ergänzen. Es ist sehr schwierig, dort eine Korrelation mit dem MMSE und den anderen eingesetzten Instrumenten, zum Beispiel dem NPI, vorzunehmen. Der Gesamtscore kann durchaus gleich bleiben, obwohl die Patienten sich in Bezug auf verschiedene Items dieser Skala sehr verändern. Sie ist ja, ein bisschen einfach gesagt, eine Art psychiatrischer Bauchladen. Dort

wird ein breites Spektrum von psychiatrischen Symptomen abgefragt. Am Anfang spielt vielleicht die Depression eine Rolle, und der Patient bekommt diesbezüglich hohe Punktzahlen. Wenn er schwerer erkrankt ist, spielt sie nicht mehr eine so große Rolle, weil er sich seiner Situation gar nicht mehr so bewusst ist. Dann kommen eher Agitation und Aggression ins Spiel. Es kann sein, dass der Score sich gar nicht stark verändert, die Symptomatik aber sehr. Deshalb passt die Skala über den Gesamtscore einfach nicht, sondern nur über die Einzelitems des NPI. Daher ist es schwierig, vom MMSE über eine Korrelation zum Beispiel mit dem NPI das Stadium abzuschätzen.

**Thomas Kaiser:** Lassen Sie mich noch einmal kurz zu dem ersten Punkt zurückkommen. Zusammenfassend heißt das, dass die Zulassungsbehörde für die leichte Demenz eine andere Einschätzung des Nutzens vorgenommen hat – ohne dass ich jetzt auf eine Nutzen-Risiko-Abwägung kommen möchte. Das ist ja das, was dann die Gesamtentscheidung bedingt. So, wie Sie es beschreiben, ist es aber eine andere Einschätzung des Nutzens bei der leichten Demenz.

**Markus Kessel-Steffen:** Noch eine Ergänzung oder Erweiterung: Die Zulassungsbehörde hat ja anhand der festgelegten Kriterien genau bei dieser Patientenpopulation den Mehrwert im Vergleich zum Placebo dargestellt und dementsprechend dann die Zulassungserweiterung auf „moderat“ ausgesprochen, also auf den gesamten Bereich der moderaten und mittelschweren Demenz, wie Sie es jetzt ja beispielsweise in der Fachinformation wiederfinden.

**Peter T. Sawicki:** Danke. – Dann können wir diesen Punkt jetzt abschließen. – Okay.

Ich rufe auf:

**Tagesordnungspunkt 2: Validität von Responderanalysen**

**Daniel Fleer:** Von mehreren Stellungnehmenden wurde die Responderanalyse von Wilkinson eingereicht. Dabei wurden drei Skalenergebnisse verknüpft, und zwar die ADL, eine Kognitions- und eine Globalskala. Bei der Kognitionsskala wurde der von der FDA empfohlene Response-Cut-off von mehr als 3 Skalenpunkten, also mindestens 4 Skalenpunkten, gewählt. Beim CIBIC-plus ergibt sich der Cut-off per Definition.

Wir fragen uns jetzt Folgendes: Welches war die Rationale, bei diesem Funktionalergebnis, also bei der ADL-Skala, die Grenze bei 1 Punkt zu ziehen? Könnten Sie dazu etwas erläutern?

**Peter T. Sawicki:** Wer konkret?

**Daniel Fleer:** Vielleicht die Vertreter der Firma Merz.

**Peter T. Sawicki:** Sie können einen Moment nachdenken.

**Nanco Hefting:** Die Responderanalyse ist nachgemacht. Die Kriterien für die Kognition sind von den FDA-Kriterien von 4 Punkten oder mehr nachgemacht. Um sicher zu sein, dass es eine Änderung bei den Patienten gibt, die von einem Arzt anerkannt werden, haben wir auch eine Verschlechterung bei ADL und eine Verschlechterung bei CIBIC – Gleichbleiben oder Verschlechterung bei ADL und CIBIC – mitgenommen. In den drei Bereichen soll der Patient sich also verschlechtert haben. Nachdem wir eine solche Verschlechterung identifiziert hatten, haben wir geguckt: Wie geht es auf Placebo, und wie geht es auf Memantin? Dabei haben wir einen signifikanten Unterschied gesehen. Wir haben also wie die FDA zuerst die Kognition genommen und haben gesagt: Kognition alleine ist zu wenig; man muss zusammen mit der Kognition eine Verschlechterung von ADL und eine Verschlechterung von Global beobachten. Dann handelt es sich um einen Patienten, dessen Zustand wirklich schlechter wird.

**Alexander Gebauer:** Wir haben dort ganz bewusst die Latte ziemlich hoch gelegt. In dieser Patientenpopulation ist anders als bei anderen Erkrankungen eine Verbesserung nicht mehr zu erwarten. Diese Erkrankung verläuft ja kontinuierlich mit einem Abbau der allgemeinen Leistungsfähigkeit des Patienten. Daher haben wir gesagt: Wenn ein Patient in den drei Domänen gleichzeitig eine Antwort oder vielmehr ein Stehenbleiben zeigt, dann ist das relevant und ein Vorteil gegenüber dem Fortschreiten der Erkrankung.

**Yvonne Wirth:** Ich will das noch einmal untermauern. Uns wurde bestätigt, dass es bei dieser fortgeschrittenen neurodegenerativen Erkrankung schon ein Erfolg ist, wenn man die Erkrankung verzögern kann. Das heißt, dass eine Verbesserung oder ein Zurückführen in frühere Stadien unrealistisch ist. Es ist ein anerkanntes Therapieziel, den Patienten auf dem Stadium halten zu können oder die Progression verzögern zu können.

**Markus Kessel-Steffen:** Neben der eben diskutierten Analyse, die Sie ja mit der Einschränkung im Bereich der Kognition angeführt haben, gibt es noch eine zweite, die von den internationalen Zulassungsbehörden ebenfalls entsprechend anerkannt wurde. Von daher gibt es ja zwei Möglichkeiten, dort eine Response darzustellen.

**Michael Friede:** Ich möchte das von Herrn Gebauer Gesagte noch einmal stützen. Dass die Latte hoch gesetzt wurde, sieht man ja daran, dass die Drittelanalyse ein sehr konservativer Ansatz ist. Das hat van Dyke auch entsprechend versucht und festgestellt, dass gerade die Berücksichtigung mehrerer Domänen ein sehr valides Maß zur Beurteilung eines relevanten Effektes ist. Insofern liegt die Latte hoch, und es ist ein sehr konservativer Ansatz.

**Thomas Kaiser:** Das ändert erst einmal nichts daran, dass zunächst unklar ist, wie das Response-Kriterium für eine der Komponenten, nämlich die ADLs, definiert wurde. Man kann das Ganze natürlich so herum betrachten, dass man sagt, man wolle eine Verbesserung erzielen. Ich verstehe, dass man das in dem schweren Bereich nicht erwartet. Dann nimmt man aber eine Veränderung von minus 1 Punkt; dann möchte man eine Verschlechterung sehen. Wie vielen Punkten Änderung auf der Skala entspricht das tatsächlich? Das ist ja ein

ganz normales Konzept bei Skalen. Es gibt eine bestimmte Veränderung auf einer Skala, die tatsächlich eine spürbare Verschlechterung bedeutet. Nicht jede Veränderung eines Punktes bedeutet bereits zwingend eine spürbare Verschlechterung. Sie haben eben die konsentierte Grenze von 4 Punkten auf der ADAS-cog-Skala erwähnt. Uns ist eben nicht klar, wie die Rationale für diese Veränderung von 1 Punkt lautet. Wenn man sich die Standardabweichung der einzelnen Skalen anschaut, stellt man fest, dass sie bei ADL und ADAS-cog praktisch identisch ist. Auch die Spreizung der Skalen ist praktisch identisch. Daher ist für uns die Rationale nicht klar, warum bei den ADLs eine Veränderung von gerade einmal 1 Punkt bereits als relevant angesehen wird. Wir finden in den Unterlagen einfach keine Begründung dafür.

**Yvonne Wirth:** Ich habe es so verstanden, dass Sie jetzt den Punkt null sehen, wenn Sie von einer Verbesserung ausgehen, wobei eine Verbesserung eine positive Bilanz ist. Keine Verbesserung ist aber auch eine Verbesserung. Wenn man keine Veränderung hat, ist das bei der Alzheimer-Erkrankung schon eine Verbesserung. Das Spiegelbild wäre eine Verschlechterung. Von der Kognitionsskala waren Werte von 4 Punkten bei ADAS-cog oder 5 Punkten bei SIB etabliert. Das ist ein etabliertes Maß über den Sechsmonatszeitraum. Für die Alltagsaktivitäten wurde uns in der Wissenschaft auch immer gesagt, dass jegliche Veränderung, sowohl eine Verbesserung als auch jegliche Verschlechterung, klinisch relevant ist. Es gibt also nicht die Kriterien wie bei ADAS-cog, wo man von 4 Punkten spricht. Das gibt es bei der Activities-of-daily-living-Skala nicht.

Noch kurz zu dem anderen Punkt: Warum haben wir drei Domänen erfasst? Ganz einfach deshalb, weil es sich um ein so komplexes Krankheitsbild handelt. Dort war die klinische Relevanz, dass man mit einer Betrachtung und Verknüpfung aller drei Aspekte in der Alzheimer Demenz alles abgedeckt hat.

**Thomas Kaiser:** Direkt dazu: Die Zusammensetzung der drei Komponenten möchten wir jetzt auch gar nicht hinterfragen und diskutieren. Uns geht es tatsächlich um die Veränderung auf der Skala ADL, was ja nicht nur für die kombinierte Responderanalyse relevant ist, sondern auch für eine Responderanalyse relevant sein könnte, wenn man sie denn für die ADLs alleine hätte. Eine Möglichkeit der Auswertung wäre ja, eine Responderanalyse durchzuführen, anstatt das stetige Merkmal anhand von Mittelwerten auszuwerten. An dieser Stelle fehlt uns die Rationale. Testpsychometrisch leuchtet mir nicht ein, dass bei einer Skala, die im Grunde genommen die gleichen Eigenschaften zeigt wie die ADAS-cog-Skala – gleiche Spreizung, gleiche Veränderung, gleiche Standardabweichung –, eine Veränderung von 1 Punkt anders zu werten ist als die Veränderung von 1 Punkt auf der anderen Skala. Das leuchtet mir zunächst einmal nicht ein. Deswegen stellen wir ja auch die Frage.

**Sebastian Krempien:** Für die ADLs, also die praktischen Aktivitäten, gibt es eben nicht solche definierten Kriterien. In Bezug auf die Kognition ist reichlich gut untersucht, in welchem Zeitrahmen sich die Patienten verschlechtern. Man kann sagen –

verständlicherweise nicht ganz linear; je kranker sie werden, desto schneller schreitet der Verfall voran –, dass im Schnitt 4 Punkte bzw. 5 Punkte – je nachdem, ob man ADAS-cog oder SIB nimmt – einem halben Jahr Krankheitsprogredienz entsprechen. Insofern war das ein sinnvoller Wert, um zu sagen: In der Therapie gewinnt der Patient sozusagen ein halbes Jahr, wenn man diese Progression verhindern kann. – Vergleichbare Daten gibt es zu den ADLs nicht. Deswegen hat man dort darauf abgestellt, dass jegliche Progression schon signifikant ist. Zum SIB haben Sie ja selber etwas in Bezug auf das grundlegende Konzept der Erkrankung gesagt. Dort geht es natürlich um 1 Punkt Veränderung, entweder Verbesserung oder Verschlechterung.

**Nanco Hefting:** Es ist wichtig, das Ganze in der Kombination anzuschauen und es nicht auseinanderzunehmen und unterschiedliche Kriterien für die Skala anzulegen. Auch für Cholinesterasehemmer sind dreifache Responderanalysen mit einer Verbesserung der Kognition im moderaten Bereich und einer Verbesserung – 0 Punkte oder mehr – von ADL und CIBIC durchgeführt worden. Ich glaube, für Rivastigmin steht das im EPAR. Dort hat man das Gleiche getan.

**Thomas Kaiser:** Das ändert nichts an der Problematik der einzelnen Responderkriterien; denn gerade bei einer Und-Verknüpfung können Sie durchaus ein Kriterium hineinbringen und dann in einer Gruppe nur Artefakte beobachten. Das heißt: Sobald es eine Verschlechterung um 1 Punkt gibt, die Verschlechterung um 1 Punkt aber überhaupt keine Relevanz hat, können Sie natürlich den Artefakt machen, dass es in der Kontrollgruppe eine vermeintliche Verschlechterung – oder keine Verbesserung oder keinen gleichbleibenden Stand – gibt, obwohl das nicht der Fall ist, und zwar dann, wenn das Responderkriterium von 1 Punkt im Grunde genommen gar nichts über die Veränderung der Erkrankung aussagt. Deswegen fragen wir an dieser Stelle nach. Das ist ein wichtiger Punkt.

**Alexander Gebauer:** Das würde dann aber natürlich auch für die Kontrollgruppe zutreffen. Wenn man nur Artefakte messen würde, würde man erwarten, dass sich die Nebelwolken gegenseitig ausgleichen.

**Ralf Ihl:** Eine Frage ist auch noch, wie sich die Varianz der Testergebnisse darstellt, weil das sicherlich einen Einfluss darauf hat, ob eine Substanz etwas bringt oder nicht. Das liegt nun einmal daran, dass wir mit unseren Kriterien beim Einschluss der Patienten zum Teil doch sehr heterogene Gruppen erwischen.

Zum Zweiten ist vielleicht auch relevant, dass Tests ja nicht durchgängig für alle Patienten relevant sein müssen. Zum Beispiel wird der NPI nur bei Patienten ansprechen, die tatsächlich die Begleitsymptomatik der Krankheit haben. Bei vielen Patienten spricht er gar nicht an. Das heißt, dass sich auch ganz andere Mittelwerte und ganz andere Standardabweichungen ergeben als bei anderen Skalen, weil wir – im Gegensatz zum Beispiel zur ADAS, bei der wir bei jedem Patienten etwas messen können – bei der NPI nur bei einer Teilgruppe etwas messen können. Das ist ein weiterer Faktor, der zu berücksichtigen wäre.

**Thomas Kaiser:** Genau dieses Argument trifft für die ADLs aber nicht zu, weil es im Grunde genommen eine gleiche Varianz und auch auf einer vergleichbaren Skala eine vergleichbare Varianz zum ADAS-cog gibt. Das ist genau das Problem. Deswegen ist für uns das Veränderungskriterium von 1 Punkt gegenüber 4 Punkten beim ADAS-cog zunächst einmal nicht zu erklären. Wir finden keine Rationale dafür.

**Ralf Ihl:** Vielleicht sollte man dazu noch einmal einen Experten befragen, der sich mit der Skalentheorie besonders gut auskennt.

**Thomas Kaiser:** Ich denke, die sitzen hier am Tisch.

**Ralf Ihl:** Das sind keine Skalentheoretiker alleine, würde ich einmal sagen. Für die meisten, die hier am Tisch sitzen, dürfte das letztendlich nur ein Randgebiet sein.

**Peter T. Sawicki:** Okay. Danke. – Herr Fleer, war das alles zu Punkt 2? – Okay.

Dann wechseln wir zu:

**Tagesordnungspunkt 3: Getrennte Auswertung von Mono-Therapie und Add-on-Therapie**

Was wollen Sie dazu wissen?

**Daniel Fleer:** Von mehreren Stellungnehmenden wurde kritisiert, dass wir die Bewertung getrennt nach Mono-Therapie und Add-on-Therapie vorgenommen haben. Einerseits wurde das damit begründet, es seien eigentlich keine Wechselwirkungen berichtet, und von daher sei das unverständlich. Auf der anderen Seite sprechen sich aber auch zwei andere Stellungnehmende dafür aus, dass das nicht explizit zugelassen sei. Es wird sogar gesagt, es sei nicht gelabelt. Außerdem spricht ein Stellungnehmender davon, dass man eventuell mit einem Ceiling-Effekt rechnen könnte.

Dazu habe ich zwei Fragen. Ich möchte zuerst die erste Frage stellen. Denkt die Firma Merz denn, dass die Add-on-Therapie wirklich der deutschen Zulassung entspricht?

**Sebastian Krempien:** Mit der Zulassung hat das gar nichts zu tun; denn die beiden Substanzen sind separat zugelassen. Es ist mehr eine Frage, ob man sich das leisten möchte.

Zum Ceiling-Effekt können wir im Grunde nur Folgendes sagen: Wenn es einen gäbe, würden die Studien das ja abbilden. Ganz grundsätzlich ist es aber so, dass die Daten, wenn Sie die Gesamtstudien betrachten und Meta-Analysen über die Mono- und die Kombinations-Therapie-Studien laufen lassen, keinen Unterschied zeigen – vorausgesetzt, Sie teilen nicht die Hälfte der Population der MD-02-Studie weg.

**Thomas Kaiser:** Noch einmal zu dem ersten Punkt: Ihre Aussage kann ich nicht ganz teilen; denn es gibt natürlich verschiedenste Präparate, bei denen in der Zulassung explizit festgelegt ist: „ist zugelassen in Kombination mit“ oder „ist nicht zugelassen in Kombination mit“. Das gibt es ja in verschiedenen Bereichen. Insofern hängt das schon mit dieser Frage zusammen.

Deswegen frage ich Sie noch einmal ganz konkret: Ist aus Ihrer Sicht die Kombination zugelassen? Ist es also zugelassen, Memantin bei Patienten anzuwenden, die schon mit einem Cholinesterasehemmer behandelt werden?

**Nanco Hefting:** Bei der zentraleuropäischen Zulassung ist die Indikation die Behandlung von „moderater bis schwerer“ Demenz. Dafür liegen Daten auf der Basis von sowohl Mono-Therapie- als auch Add-on-Therapie-Studien vor, sowohl Efficacy- als auch Safety-Daten. So ist das zugelassen.

**Yvonne Wirth:** Vielleicht sollte man auch betonen, dass wir im europäischen Zulassungsverfahren keine getrennten Analysen nach Mono-Therapie und Kombinations-Therapie durchgeführt haben, wie auch in dem Zulassungsdossier zu erkennen ist.

**Markus Kessel-Steffen:** Zumindest haben wir keine Hinweise in der deutschen Zulassung oder Fachinformation, dass eine Kombinationstherapie nicht stattfinden darf.

**Sebastian Krempien:** Aus diesem Grund wurden ja auch sowohl von Memantin als auch von Galantamin ausgehend explizite Interaktionsstudien an gesunden Probanden durchgeführt, um auszuschließen, dass eine kinetische Interaktion vorliegt, um eben auch die Kombinationstherapie zu ermöglichen.

**Oliver Peters:** Bisher war die Frage explizit an die Firma Merz gerichtet. Ich denke aber, dass wir sie jetzt vielleicht auch erweitern können. Aus klinischer Sicht möchte ich diese Frage ganz klar wie folgt beantworten: Ja, es gibt einen Overlap. Es gibt einen Bereich, in dem auch heute schon die Zulassung für die parallele Behandlung mit beiden Antidementiva gegeben ist. Ich spreche hier ja unter anderem für das Kompetenznetz Demenzen, das in diesem Rahmen auch eine Studie zur De-novo-Therapie von beiden Substanzen durchgeführt hat. Aus klinischer Sicht scheitert das in der Realität de facto am ehesten an der Finanzierung. Viele Kollegen haben einfach nicht das Budget dafür, beide Antidementiva parallel einzusetzen. Es gibt aber ganz klar einen Overlap, wo auch heute schon die Zulassung dafür gegeben ist.

**Daniel Fleer:** Herr Peters, ich möchte Sie auch noch einmal ermutigen, Beiträge zu bringen; denn es ist durch eine Verkettung unglücklicher Umstände tatsächlich so, dass Sie der einzige Kliniker am Tisch sind.

(Heike von Lützau-Hohlbein: Nein!)

– Entschuldigung. Von den Ärztefachgesellschaften, in diesem Fall vom Kompetenznetz Demenzen, sind Sie aber der einzige Vertreter. Ich bitte Sie also explizit, sich zu äußern.

Ich habe aber noch eine zweite Frage. Dafür will ich noch einmal auf die Differenzierung zwischen Add-on-Therapie und Mono-Therapie zurückkommen. Jetzt spreche ich speziell Herrn Schnitker an. Er war sehr mutig und hat postuliert, da keine Wechselwirkungen berichtet seien, könne man davon ausgehen, dass es keine gebe. Selbst wenn es welche geben sollte, sei das für den Patienten irrelevant. Sie sind also der Auffassung, dass auch in den Add-on-Studien die Wirkung nur von Memantin direkt gemessen wurde?

**Jörg Schnitker:** Bei einer zugrunde liegenden Basistherapie mit einem anderen Präparat, die seit einem halben Jahr besteht und unverändert beibehalten wird, kommt jetzt eine neue Medikation hinzu. Dann ist es theoretisch natürlich so, dass der Effekt aus dem direkten Effekt gegenüber Placebo und dem einer möglichen Wechselwirkung mit der bestehenden Basis zusammengesetzt wird. Dafür muss es aber auch eine Rationale geben. Man muss eben einen Grund dafür haben, anzunehmen, dass dieser Effekt davon kommt. Auch aufgrund der Datenlage und der Studien, die wir haben, ist davon auszugehen, dass jetzt nicht plötzlich irgendetwas additiv gemessen wird und dass man plötzlich eine Wirkung sieht, die auf die Basismedikation zurückzuführen ist. Dafür gibt es keinen Anhaltspunkt. So etwas ist auch nicht beschrieben. Aus diesem Grunde hielt ich es für etwas überzogen, in Ihrem ersten Bericht auf Grundlage einer einzigen Studie, die dann auch noch kastriert wurde, eine Aussage zu treffen …

**Peter T. Sawicki:** Was heißt es, wenn eine Studie kastriert wird? Vielleicht können Sie das erklären.

**Jörg Schnitker:** Ja. Ein Teil der Patienten ist ausgeschlossen worden, weil er nicht der Zulassung der Basismedikation entsprach. Das ist der Grund gewesen. Es sind also noch nicht einmal alle Patienten berücksichtigt worden. Gerade dann, wenn es nur um eine einzige Studie geht und wenn das nicht einmal metaanalytisch gemacht wird, ist es immer sehr fraglich, dann noch zu einer Subgruppenanalyse überzugehen, weil diese ja nicht, in keinster Weise, randomisiert ist. Aus diesem Grunde habe ich gemeint, dass es in diesem Augenblick das ist, was man vom Memantin sieht, was man wirklich beobachtet und was man messen kann. So, wie wir diskutiert haben, gibt es keine Hinweise darauf, dass mit der Basismedikation eine Interaktion besteht. Wenn keine Interaktion besteht, kann ich die Effekte natürlich direkt messen. Dann ist es der direkte Effekt. Deshalb finde ich es nicht optimal, diese eine Studie – die die vier Studien, die Sie im ersten Bericht haben, ja auch noch reduziert – als Einzelstudie darzustellen. Es wäre nützlich gewesen, alle vier Studien gleichzeitig darzustellen, weil das auch die Heterogenität beeinflusst hat.

**Peter T. Sawicki:** Das ist dann Ihr Vorschlag, nehme ich an.

**Jörg Schnitker:** Ja.

**Alexander Gebauer:** Wie gesagt: Wir haben eine stabile Basistherapie, die auch über einen längeren Zeitraum, nämlich mindestens ein halbes Jahr lang, existent war. Daher ist auch in den Diskussionen mit der europäischen Zulassungsbehörde – diese Studien waren ja ein Teil – ganz klar der Effekt von Memantin zum Ausdruck gekommen. Man hatte eine stabile Basistherapie. Es gibt den Unterschied zwischen Verum und Placebo. Daher sehen wir das eigentlich nur im Sinne der Robustheit. Auch in einer Population, die schon ein anderes Präparat bekommt, gibt es noch einen positiven Effekt von Memantin. Wir sehen da keinen Unterschied zu der Mono-Therapie.

**Thomas Kaiser:** Unabhängig davon kann es natürlich sein, dass Sie durch die Anwendung einer Basistherapie eine Effektmodifikation haben, beispielsweise einen Ceiling-Effekt, aber beispielsweise auch in dem Bereich des Schadens, der Nebenwirkung. Dadurch, dass Sie durch die Basistherapie schon ein bestimmtes Nebenwirkungsniveau erreicht haben, können Sie bestimmte Nebenwirkungen des dann neu eingesetzten Präparats möglicherweise gar nicht mehr entdecken, weil Sie additiv einfach nicht mehr bekommen. Das ist genau die Frage, die wir uns stellen müssen. Wir wollen ja nicht in eine Richtung der Bewertung kommen, sondern eine faire Bewertung für das Präparat vornehmen. Durch eine Vermengung mit Studien, die den Nutzen über- oder unterschätzen oder den Schaden über- oder unterschätzen, könnte es ja zu einer Fehleinschätzung des Effekts kommen. Wenn man dann eine gemeinsame Aussage trifft und den Effekt kleiner oder größer macht oder Schaden kontrolliert, der eigentlich nicht da ist, oder Schaden wegnimmt, der eigentlich da wäre, kommt man zu einer falschen Einschätzung. Idealerweise hätte man beispielsweise eine dreiarmige Studie, die Kombinations-Therapie, Mono-Therapie und Placebo im Vergleich untersucht. Daraus könnte man für Nutzen- und Schadenaspekte tatsächlich die Aussage ableiten: Gibt es eine Effektmodifikation durch die Kombination mit Cholinesterasehemmern?

Haben Sie solche Studien durchgeführt – jetzt einmal unabhängig von ihrer Laufzeit? Gibt es solche dreiarmigen Studien?

**Alexander Gebauer:** Zunächst noch einmal zu dem Thema der Interaktion: Wie Herr Krempien schon gesagt hat, haben wir keinerlei Hinweise – wir haben es auch untersucht – für eine pharmakokinetische Interaktion. Zumindest präklinisch – das ist präklinisch zu prüfen – haben wir auch keinerlei Hinweise für eine pharmakodynamische Interaktion. Wenn es einen Ceiling-Effekt gäbe – für den es aber erst einmal keine Datenbasis gibt –, würde dieser eher einen Effekt von Memantin kaschieren oder verhindern. Trotzdem haben wir aber einen Effekt gesehen. Das spricht eigentlich für die Robustheit der Daten. Ich wüsste auch nicht, dass sich das Verträglichkeitsprofil von Memantin fundamental verändert hat.

**Peter T. Sawicki:** Ja. Aber kann es nicht sein, dass der Ceiling-Effekt nicht auf der Ebene liegt, auf der sich das Medikament befindet, sondern dass die Gesamtwirkung reduziert wird?

**Alexander Gebauer:** Ja, klar.

**Peter T. Sawicki:** Dann würden Sie aber einen Effekt sehen. Das wäre trotzdem ein Ceiling-Effekt.

**Alexander Gebauer:** Mein Verständnis von Ceiling-Effekten ist folgendes: Sie haben zwei Präparate, die in die gleiche Richtung gehen, beispielsweise zwei Blutdrucksenker. Das eine hat schon so stark gewirkt, dass das andere zusätzlich nichts mehr machen kann, weil Sie nichts mehr sehen.

**Peter T. Sawicki:** Oder weniger.

**Alexander Gebauer:** Oder weniger machen kann, weil Sie schon im asymptotischen Kurvenverlauf sind. – Selbst wenn das so wäre, wäre es in diesem Fall ungünstig für die Add-on-Therapie, nämlich Memantin. Wir haben aber trotzdem einen Effekt gesehen.

**Peter T. Sawicki:** Ist dieser Effekt genauso groß?

**Alexander Gebauer:** In der Variabilität der Studien, die wir haben, sind die Größenordnungen so, wie es bei anderen Studien auch gesehen wurde. Es gibt ja keinen Ausreißer nach oben oder nach unten. Das spricht für eine gewisse Robustheit der Situation.

**Sebastian Krempien:** Ich wollte das noch kurz ergänzen. Wenn Sie vom Ceiling-Effekt sprechen, können Sie ja entweder einen Ceiling-Effekt der Wirkungen oder einen Ceiling-Effekt der Nebenwirkungen meinen. In Bezug auf die Wirkungen sehen wir ja – das hat Herr Gebauer schon ausgeführt –, dass wir noch einen unbekannten Effekt auf den Basiseffekt draufkriegen. Was die Nebenwirkungen angeht, würde die Studie auch zeigen, wenn es in dieser Studie ein deutlich anderes Nebenwirkungsprofil als in den anderen Studien gäbe. Gestatten Sie mir auch einen Querschluss von anderen Krankheitsbildern, bei denen Polypharmacy mit zentral wirksamen Medikamenten an der Tagesordnung ist, beispielsweise bei Polyneuropathie, wo Patienten Antidepressiva, Antiepileptika und zum Teil Opioide gleichzeitig bekommen. Dort beobachten wir eine Potenzierung der Nebenwirkungen und nicht etwa eine Abschwächung. Insofern würde ich auch hier erwarten, dass es keinen Ceiling-Effekt bei dem Nebenwirkungsprofil gibt. Das wäre zumindest sehr ungewöhnlich. Wie gesagt: Soweit wir Daten erheben konnten, was kinetische und dynamische Interaktion angeht, haben wir das auch ausgeschlossen.

**Nanco Hefting:** Dem kann ich mich anschließen. Wenn man zwei Medikamente gibt, erwartet man eher eine Erhöhung als eine Ausblockierung oder so etwas. Und das haben wir hier nicht gesehen. Wir haben eine gute Toleranz der Add-on-Therapie festgestellt.

**Markus Kessel-Steffen:** Sie sehen ja an den Darstellungen, wenn Sie die fünf Mono-Therapie-Studien und die beiden Add-on-Studien getrennt oder auch gemeinsam darstellen, dass die Daten robust sind und letzten Endes immer wieder zu dem gleichen Ergebnis kommen.

Ich habe noch eine Frage zu der Bemerkung, die Herr Fleer eben gemacht hat. Das hat allerdings nichts mit dem jetzt behandelten Thema zu tun.

**Peter T. Sawicki:** Dann können wir es vielleicht auf gleich verschieben.

**Markus Kessel-Steffen:** Okay. Ich schreibe es mir auf.

**Thomas Kaiser:** Nur zur Klarstellung: Wir halten die Eingaben auch für valide, die in den Stellungnahmen genannt wurden. Ziel der Erörterung ist ja, Unklarheiten zu klären. Die Stellungnahmen waren nun einmal widersprüchlich. Auf der einen Seite wurde gesagt: Warum darf man das nicht auseinanderziehen? – Auf der anderen Seite hieß es: Das ist noch nicht einmal zugelassen; das dürft ihr gar nicht bewerten. – Der Nächste sagt: Es gibt einen Ceiling-Effekt; das bedeutet eine Effektmodifikation; im Grunde genommen dürft ihr es tatsächlich nicht zusammenwerfen. – Ziel der Erörterung ist ja zu klären, was wir aus den Stellungnahmen machen und wie wir jetzt bei dem Bericht vorgehen.

Trotzdem ist noch die Frage offengeblieben, ob Sie eine dreiarmige Studie durchgeführt haben.

**Sebastian Krempien:** Nicht von Firmenseite.

**Oliver Peters:** Ich möchte noch einmal die Meinung unterstützen, dass es sich hierbei um klar distinkte Wirkmechanismen handelt und dass wir aufgrund all der Daten, die wir kennen, davon ausgehen müssen, dass das eigentlich mit einbezogen werden müsste. In der Tat möchte ich noch einmal die Aussage unterstützen, dass es auch in der Kompetenznetz-Studie keine dritte Gruppe mit der Mono-Therapie gibt, die natürlich der Goldschnitt wäre, um die Frage zu beantworten, die hier am Tisch gerade gestellt wurde.

**Peter T. Sawicki:** Herr Kessel, jetzt können Sie Ihre Frage stellen.

**Markus Kessel-Steffen:** Herr Fleer, Sie sprachen gerade von der Verkettung unglücklicher Umstände – das war Ihre Wortwahl –, die dazu geführt habe, dass heute nur zwei Kliniker mit am Tisch sitzen. Können Sie noch etwas dazu sagen, welche Umstände das sind?

**Daniel Fleer:** Sie waren schlicht und ergreifend verhindert. Das ist kein Geheimnis.

**Peter T. Sawicki:** Sie konnten nicht teilnehmen.

**Thomas Kaiser:** Oder haben gestern kurzfristig abgesagt.

**Peter T. Sawicki:** Das kann ja auch einen Ceiling-Effekt bedeuten. – Können wir diesen Punkt jetzt abschließen? – Damit haben wir Tagesordnungspunkt 3 geschlossen.

Dann kommen wir zu:

**Tagesordnungspunkt 4: Bewertung der Effektstärke mit Cohen's d**

**Daniel Fleer:** Es wurde in mehreren Stellungnahmen kritisiert, dass wir Cohen's d zur Bewertung der Effektstärke verwenden.

Vor diesem Hintergrund möchte ich die Anwesenden fragen, welche Alternativen sie zu Cohen's d sehen – in Abwesenheit von entsprechenden Instrumenten, spezifischen Responsekriterien für die Einzelskalen oder auch entsprechenden Responderanalysen, die dann nicht vorliegen.

**Sebastian Krempien:** Wir wollen Cohen's d als Orientierungsinstrument gar nicht abwerten. Es zeigt ja auch sehr schön, dass die Daten, die wir in verschiedenen Domänen erhoben haben, über die Studien konsistent, robust und auch statistisch signifikant sind. Trotzdem denken wir, dass für die Bewertung eines klinischen Effektes für den Arzt relevanter ist zu wissen: Ist der Effekt, den ich erzielen kann, klinisch relevant? Wie groß ist er für den einzelnen Patienten, nicht für die Gesamtpopulation? Wie viele Patienten muss ich behandeln, um den Effekt zu sehen? – Das kann man eher mit Responderanalysen zeigen als mit Cohen's d.

**Thomas Kaiser:** Die Frage war ja, was wir in Ermangelung entsprechender Analysen tun sollen; denn die Auswertungen mit Cohen's d korrelieren auch mit den Auswertungen, die man als Responderanalyse machen würde. Die Frage ist nur – wir betrachten ja auch die Varianz innerhalb der Populationen –, ab wann man von einem tatsächlich relevanten Effekt ausgeht. Schließlich wissen Sie auch: Wenn man stetige Merkmale hat, muss man die Studien nur groß genug machen; die Signifikanz sieht man irgendwann immer. – Insofern stellt sich bei den stetigen Merkmalen einfach die Frage: Was macht man? Wann ist eine Veränderung relevant?

**Jörg Schnitker:** Erst einmal besteht kein Zweifel daran, dass Cohen's d für stetige Parameter das Mittel der Wahl ist; denn bei der Auswertung dieser Parameter kommt man, wenn man zum Beispiel Prä-Post-Veränderungen untersucht, automatisch zu dieser Testgröße. Das ist ja die Größe, die beim T-Test eine Rolle spielt. Wenn ich zur Varianzanalyse bzw. Kovarianzanalyse übergehe, gilt ja, dass alle Vergleiche, die dort stattfinden, tatsächlich definitiv mit dieser Größe durchgeführt werden. Von daher besteht kein Zweifel daran, dass das ein vernünftiges Maß ist. Auch für qualitative Parameter wird es genauso gehandelt. Das steht nicht zur Diskussion.

Entscheidend ist, welche Veränderungen man eigentlich sehen kann und welche Veränderungen man als relevant ansehen kann. Dort gibt es ganz unterschiedliche Vorgehensweisen. Ich denke in diesem Zusammenhang an einen Parameter, der eine Krankheit beschreibt, und zwar auf einer Skala, beispielsweise von 0 bis 100. Man hat die Möglichkeit, irgendwo einzusteigen, zum Beispiel bei 70. Unter der Therapie bildet sich das

Ganze zurück, meinetwegen auf 5 oder 10. Man hat also wirklich einen Besserungsprozess, den man beobachten kann und auf der Skala, auf der man misst, quantifizieren kann.

Das ist bei Alzheimer nicht der Fall. Hier haben wir es teilweise mit Skalen zu tun, die bei dem einzelnen Patienten verschiedene Domänen messen, zum Beispiel sechs oder sieben verschiedene Dinge, obwohl für den einzelnen Patienten vielleicht nur ein, zwei oder drei Sachen relevant sind und die anderen für ihn gar nicht existent sind. Dadurch ist die intra-individuelle Variabilität, die möglich sein könnte, gar nicht vorhanden. Das heißt, dass wir herzlich wenig an Veränderung sehen. Sowohl unter Verum als auch unter Placebo sehen wir das herzlich wenig. Die Effektdifferenz liegt also von vornherein in einer Größenordnung, die kleiner ist als das, was ich normalerweise als anständig ansehe. Bei Cohen's d wäre das 0,4 oder sogar 0,5; das ist ein großer Unterschied. Wenn ich bei 0,7 bin, ist es extrem; dann komme ich mit einigen zig Patienten aus, um eine Studie zu machen.

Das ist bei diesen Parametern hier aber nicht der Fall. Diese Parameter haben die Eigenschaft, dass sie dann, wenn sie individuell gemessen werden und über ein Kollektiv gemittelt werden, in dem Effekt auf einem sehr niedrigen Niveau liegen. Bei solchen Parametern stellt sich die Frage: Wo fängt es an, spannend zu werden? Wo kann ich einen Effekt sehen?

In diesem Zusammenhang nehme ich einmal ein alternatives Beispiel. Wir haben eine Studie für Lebertox ausgewertet und Leberfunktionsparameter gesehen. Ich führe eine Meta-Analyse durch, bekomme einen Cohen's d von 0,1 heraus und frage mich: Kann ich jetzt dem Sponsor sagen, dass sein Präparat gar nichts an der Leber tut? – Da würde ich vorsichtig sein. Ich würde sagen: Bei 0,1 beginnt es schon, ein Effekt zu sein. Da ist eine gewisse Systematik dahinter – zumindest dann, wenn sich dieser Effekt aus vier Studien gleichsinnig ergibt.

Wir sehen bei diesen Studien hier Effekte, die – abhängig von der Wahl des Kollektivs – teilweise im Bereich von unter 0,2, teilweise aber im Bereich von 0,2 bis 0,3 liegen und auch bis 0,4 hochgehen, bei einer Studie sogar bis 0,5. Diese Bereiche sind auf jeden Fall relevant – auch bei der Betrachtung, die ich am Anfang angestellt habe.

Wenn ich jetzt Alzheimer angucke, würde ich meinen, dass eine Effektgröße, die bestimmt wird, also ein Cohen's d in der Größenordnung von 0,2 – ich sage jetzt einmal: in der Größenordnung von 0,2; das will ich auch noch ein bisschen nach oben oder unten variieren – , auf jeden Fall relevant ist, weil ich gar nicht mehr an Variabilität hineinbekommen kann. Dann müsste ich viel gezielter für den einzelnen Patienten die relevanten Domänen heraussuchen – und das ist nicht gemacht worden. Man könnte so etwas machen. Man könnte anders auswerten. Das ist aber nicht getan worden.

Außerdem ist Ihre Auswertung mehr parameterorientiert, aber nicht studienorientiert. Bei einer studienorientierten Auswertung müsste man zumindest auf jeden Fall Zielparameter miteinander vergleichen, also die Auswertung auf die Parameter konzentrieren, die innerhalb der Studie als primäre Ziele deklariert worden sind. Zwar würde das dazu führen, dass man

auch unterschiedliche Parameter miteinander vergleicht. Das würde dem Studiencharakter aber näherkommen.

**Peter T. Sawicki:** Ich habe nicht verstanden, warum Sie den kleinen Effekt auf die Parameter einschränken und die Intervention als mögliche Ursache herauslassen.

**Jörg Schnitker:** Ich lasse sie ja nicht heraus.

**Peter T. Sawicki:** Dann habe ich das nicht gehört.

**Jörg Schnitker:** Es ist eben so, dass hier die Parameter als Summe von Domänen dargestellt werden, obwohl bei vielen Patienten die einzelnen Domänen nicht verändert werden können. Das ist der Grund für einen relativ kleinen Effekt und auch relativ kleinen Unterschied gegenüber Placebo; denn dies passiert gleichermaßen unter Verum und Placebo. So ist es nun einmal. Das kennen wir von verschiedenen Skalen. Ich nehme einmal das Klimakterium als Beispiel.

**Peter T. Sawicki:** Entschuldigung; jetzt muss ich Sie kurz unterbrechen. Was ist denn die logische Begründung, warum das nicht auch eine Ursache in der Intervention sein kann?

**Jörg Schnitker:** Weil der Parameter sich insgesamt in diesem Bereich nicht verändert. Es wird nicht gezielt auf die Parameter abgehoben, die sich verändern können. Das heißt: Ich kann gezielt das fragen, was sich wirklich verändern kann, was wirklich betroffen ist, und das aussuchen. Das ist aber nicht getan worden.

**Peter T. Sawicki:** Ich will aber doch gerade untersuchen, ob sich das verändert.

**Jörg Schnitker:** Aber Sie gucken sich ganze Skalen an.

**Peter T. Sawicki:** Entschuldigung. Dann beenden Sie bitte Ihre Ausführungen. Ich hatte Sie unterbrochen.

**Jörg Schnitker:** Was ich zum Ausdruck bringen wollte, ist Folgendes: Bei diesem Typ der Skalen und diesem Krankheitsbild werden die Veränderungen, die diese Skalen erleben, dadurch abgeflacht, dass die Parameter quasi einen Brei messen und nicht gezielt die relevanten Komponenten des einzelnen Patienten. Es wird nicht auf den einzelnen Patienten abgehoben. Vielmehr bilde ich einen Mittelwert über alle Domänen. Dadurch bekomme ich einen Durchschnittswert heraus, der nicht so variabel ist, wie er sein könnte.

Lassen Sie mich ein anderes typisches Beispiel anführen. Beim Klimakterium gibt es die MRS. Es gibt verschiedene Komponenten, zum Beispiel die hitzeorientierten Größen. Der durchschnittliche Wert bei der MRS beim Klimakterium ist 0,3. Wenn ich aber gezielt Komponenten herausnehme, sind es Werte von 0,6 und 0,7 für die einzelnen Items, die für das Individuum, für die einzelne Frau, relevant sind. Das müsste man meines Erachtens analog

auch beim Alzheimer machen. Das heißt, dass man die Trennschärfe stärker machen müsste, indem man aus den Skalen, die ja modular aufgebaut sind, jene Komponenten herausgreift, die sich auch wirklich verändern können.

**Peter T. Sawicki:** Gut; wenn ich Sie richtig verstanden habe. Aber wie sollen wir das tun?

**Jörg Schnitker:** Nein. Sie sollen das nicht tun, sondern umgekehrt: Das ist die Begründung dafür, dass Effektgrößen von 0,2 schon beginnen, relevant zu sein. Das heißt: Ich kann nicht annehmen, dass ich bei dieser Art der Erkrankung eine Effektgröße von 0,4, 0,5 oder 0,6 beobachte, weil diese Parameter das für diese Krankheit und diese Therapie gar nicht hergeben.

**Peter T. Sawicki:** Gut. Ich habe ganz viele Fragen. Aber jetzt hat Thomas Kaiser das Wort.

**Thomas Kaiser:** Nichtsdestotrotz würden Sie zwischen einer Intervention und Placebo ja einen gewissen Unterschied erwarten. Wenn die Intervention einen Effekt produziert, dann erwarten Sie ja auch bei solchen Skalen einen Unterschied. Er mag geringer sein; Sie erwarten ihn aber. Bei Cohen's d geht ja gerade die Varianz mit ein. Durch die Korrektur mit der Varianz würden Sie also auch kleinere Unterschiede innerhalb der Skalenveränderung sehen. Ich verstehe Ihr Argument bei einer reinen Mittelwertbetrachtung. Bei einer standardisierten Mittelwertbetrachtung verstehe ich es aber nicht ganz.

**Jörg Schnitker:** Die Mittelwertsbetrachtung und die standardisierte Mittelwertsbetrachtung unterscheiden sich ja nicht prinzipiell.

**Thomas Kaiser:** Sie unterscheiden sich schon, wenn Sie die verschiedenen Studien über die verschiedenen Skalen, die verschiedene Sachen abdecken, zusammenziehen.

**Jörg Schnitker:** In Bezug auf die Varianz und die Variabilität ist es aber wie folgt: Es ist ja die Frage der Relation von Mittelwert zu Variabilität. Das ist doch der entscheidende Punkt. Von daher ist hier eine Relation, die in der Größenordnung von 0,2 liegt, eben schon relevant. Das sieht man, wenn man durch diese Studien durchgeht und auch andere Studien ansieht. Das wird in diesen Studien reproduziert. Das ist homogen. Es sind keine heterogenen Studienergebnisse. Wenn man auf zwei Studien zurückgeht, kann man natürlich Heterogenität induzieren. Normalerweise sind, wenn ich vier, fünf, sechs oder sieben Studien enthalten habe, die Resultate aber homogen. Es sind keine Heterogenitäten vorhanden. $Tau^2$ ist glatt null. Die Effekte sind reproduzierbar. Sie liegen etwa zwischen 0,2 und 0,3, und sie sind signifikant.

**Thomas Kaiser:** Direkte Nachfrage: Im Grunde genommen geht Ihre Argumentation dahin – zumindest verstehe ich das so –, dass man die Validität der Skalen für die Beurteilung einer solchen Intervention hinterfragen muss. Denn wenn die Skalen aus so vielen Unterpunkten zusammengesetzt sind, dass eine Veränderung nur in ganz wenigen Unterpunkten passiert, in

ganz vielen aber nicht – bringen wir es einmal auf die Spitze und sagen: man hat 100 verschiedene Fragen, und nur bei einer Frage passiert bei dieser Population überhaupt etwas – , muss man sich natürlich fragen, ob diese Skala eine Veränderung überhaupt tatsächlich abbilden kann. Das verstehe ich. Im Grunde genommen ist das aber eine Fundamentalkritik an den verwendeten Skalen.

**Alexander Gebauer:** Ich denke, Herr Krempien hat es vorhin am Beispiel vom NPI gezeigt. Es ist eben ein Instrument, das alle denkbaren Symptome, die ein Patient haben kann, abgreift. Es macht es dann natürlich schwierig, den Effekt einer Intervention versus einer Nichtintervention zu messen, wenn Sie nur an einzelnen Teilen ansetzen können und eine Verbesserung erreichen können, weil manche Bereiche bei diesem Individuum gar nicht betroffen sind. Letztendlich müsste man praktisch für jeden Patienten eine eigene, individuelle Skala schaffen. Das ist operativ aber nicht machbar.

**Peter T. Sawicki:** Man kann doch Cluster bilden.

**Alexander Gebauer:** Richtig, man kann zum Beispiel Cluster bilden. Allerdings kommt bei dieser Erkrankung noch hinzu, dass der Patient sich natürlich wiederum verändern kann. Symptome, die der Patient zu Beginn der Erkrankung nicht hatte oder hatte, tauchen bei einer progredienten Erkrankung später auf oder werden weniger relevant. Das macht es gerade in diesem Erkrankungsbild ja noch komplizierter. Eigentlich müssten Sie die Skala für den individuellen Patienten nicht nur einmal definieren; im Prinzip müssten Sie das über seinen Erkrankungsfortschritt mehrfach tun. Studientechnisch ist das einfach nicht mehr darstellbar.

**Peter T. Sawicki:** Für die Fälle, in denen sich das ändert, hat man ja eine Kontrollgruppe.

**Alexander Gebauer:** Natürlich. Deswegen gibt es eine Kontrollgruppe. Wir haben ja auch gezeigt, dass sich die Memantingruppe von der Placebogruppe unterscheidet. Der Punkt ist nur folgender: Es wird in diesem Bereich dann deutlich schwieriger, Unterschiede zu zeigen – nicht, weil die Skalen schlecht sind, sondern sogar, weil die Skalen in manchen Bereichen so breit sind und Effekte verdünnen. Wenn man es vorher wüsste, wäre der Unterschied der Intervention zu einer Nichtintervention deutlich größer. Deswegen muss die Kontrollgruppe auch unbedingt vorhanden sein, weil man nur so den Unterschied zeigen kann. In einer Population mit einer solchen Erkrankung ist er nun einmal schwieriger zu zeigen.

**Sebastian Krempien:** Es sind auch nicht alle Skalen im Alzheimerbereich schwierig. Ich denke, dass die Kognitionsskalen und auch das Globalurteil zu handeln sind. Anders ist es beim NPI und bei den alltagspraktischen Aktivitäten, weil die alltagspraktischen Aktivitäten doch vom kulturellen Hintergrund beeinflusst werden. Es trägt eben nicht jeder den Müll herunter, um einfach einmal ein Beispiel zu nennen. Es gibt Menschen, die das noch nie getan haben, auch als sie gesund waren. Bei ihnen gibt es auch keine Veränderung, wenn sie Alzheimer haben.

(Heiterkeit – Zuruf)

– Oder das. Es kann auch sein, dass der Mann einfach sagt: Ich bringe keinen Müll herunter, egal ob ich Alzheimer habe oder nicht.

(Heiterkeit)

Beim NPI gibt es auch Items wie zum Beispiel Aggression. So etwas führt zur Heimeinweisung und ist eine Katastrophe für den Patienten. Es gibt andere Symptome wie Depression, die zwar belastend sind, mit denen man aber so weiterleben kann wie bisher – zumindest im selben Kontext, in dem man bisher gelebt hat. Diese Symptome werden auch nicht als Studieneinschluss gefordert. Das heißt, dass die Populationen in der Studie bezüglich neuropsychiatrischer Symptome nicht so verteilt sind, wie sie das bei den Symptomen bezüglich der Kognition sind, weil das ein Einschlusskriterium ist – NPI nicht. Deswegen sind diese Auswertungen wirklich schwieriger.

Ich möchte auch noch Folgendes sagen: Wir wollen gar nicht Cohen's d kritisieren. Wir wollen nur darauf hinweisen, dass man überlegen muss: Wieweit kann man es bewerten? Und wo sind die Grenzen dieser Methode? – Wie gesagt, ist es ein sehr gutes Orientierungsmaß. Es zeigt auch, dass die Effekte da sind, dass sie konsistent sind und dass sie signifikant sind. Um die Relevanz eines Effekts zu beurteilen, würde ich aber eher die Responderanalyse anschauen; denn wenn ich als Arzt, der ich von der Ausbildung her ja bin, einem Patienten erklären muss, wie die Therapie wirkt und welche Chancen sie für ihn bietet, tue ich mich leichter mit einer Responderanalyse, auf deren Grundlage ich ihm sagen kann: Ich muss soundso viele Patienten behandeln, damit ich bei einem Patienten einen relevanten Effekt sehe. – Das kann ich in Therapieerfolg umsetzen. Mit einem abstrakten Wert von 0,x tue ich mich einfach schwer.

**Michael Friede:** Wir haben jetzt festgestellt, dass es mehrere Möglichkeiten zur Beurteilung der klinischen Relevanz gibt. Das eine war Cohen's d. Das andere war die Response-Analyse, wie die EMEA das gesagt hat. Oder wir nehmen den klinischen Gesamteindruck, wie Broich es einmal zusammengefasst hat. In diesem Zusammenhang gibt es eine ganz interessante Empfehlung aus dem SNRI-Bericht. Dort wurde gesagt: Wenn es einen statistisch signifikanten Unterschied gibt, kann das als klinische Relevanz interpretiert werden. – Insofern wäre das zum Beispiel eine Möglichkeit zur Bewertung der klinischen Relevanz.

**Thomas Kaiser:** Nur zur Klarstellung: Sie bezogen das mit der statistischen Signifikanz auf die Responderanalyse.

**Michael Friede:** Ja.

**Thomas Kaiser:** Sie beinhaltet ja eben auch eine relevante Veränderung auf der Skala. Man muss hier übrigens ein bisschen mit der Begrifflichkeit aufpassen. Der Begriff „klinische

Relevanz“ geht schnell einmal in eine falsche Richtung. Wir wollen nicht über klinische Relevanz auf Versorgungsebene reden, sondern über die Relevanz eines Effekts auf der Skala. Das ist noch einmal ein Unterschied. Wir wollen erst einmal wissen, welche Veränderung auf einer Skala überhaupt ein relevanter Effekt ist. Das ist bei der Responderanalyse natürlich als Kriterium enthalten. Die Responderanalyse beim ADAS-cog mit einer Veränderung von 4 Punkten beinhaltet die Relevanz der Veränderung, den relevanten Effekt auf dieser Skala für den individuellen Patienten. Das ist eigentlich eine ganz adäquate Analyse.

**Peter T. Sawicki:** Gut, dass Sie das mit dem Mülleimer gesagt haben. Ich dachte, das läge an anderen Dingen.

(Thomas Kaiser: Sofern sich das im Lauf des Lebens ändert! – Alexander Gebauer: Es gibt doch Verbesserungen!)

– Es kann sich in beide Richtungen ändern. – Damit sind wir mit den Punkten bis einschließlich Tagesordnungspunkt 4 fertig. – Okay.

Dann können wir zum letzten Punkt kommen, nämlich:

**Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes / Verabschiedung**

Gibt es etwas, was Sie uns nicht bereits schriftlich mitgeteilt haben und was Ihnen jetzt im Laufe der Diskussion hier als relevant erschien, was noch nicht gesagt wurde? Sie brauchen nicht etwas zu bekräftigen. Das hat keine andere Wirkung, wenn es schon schriftlich dargelegt wurde. Gibt es aber etwas, was Sie gerne noch zu dieser Diskussion beitragen möchten? Unter diesem Tagesordnungspunkt können wir das tun.

**Ferenc Tracik:** Ich habe eine Frage. Die ganzen Assessments sind jetzt ja in einer zeitlich doch starken Spreizung gemacht worden. Ich denke daran, dass wir uns hier vor zwei Jahren das erste Mal zu einem Oral Hearing gesehen haben. Nun besteht ja immer noch die Möglichkeit, das Ganze zusammenzuführen. Das ist auch meine Frage. Sollen diese Assessments noch einmal zusammengefasst und zueinander in Relation – sprich: in Vergleichbarkeit – geführt werden? Oder bleiben sie jetzt so nebeneinanderstehen?

**Thomas Kaiser:** Darüber wird es sicherlich noch eine Diskussion mit dem Auftraggeber geben. Möglicherweise gibt es eine Zusammenfassung. Dass diese Zusammenfassung auch eine Aktualisierung der schon länger zurückliegenden Punkte bedeuten würde, ist ja selbstverständlich.

**Ferenc Tracik:** Okay. Es besteht also prinzipiell noch die Möglichkeit, neue Daten nachzureichen?

**Thomas Kaiser:** Sofern wir eine solche Zusammenfassung vornehmen. Es ist ja die Frage, ob das erforderlich ist. Es kommt auf die Instrumente des G-BA an.

**Peter T. Sawicki:** Und darauf, was er damit anfangen will. – Bitte schön, Herr Kessel.

**Markus Kessel-Steffen:** Ich habe eine zweigeteilte Frage, die zwei Punkte adressiert. Das Erste ist: Wird denn jetzt die vorhandene Evidenz einbezogen, also die drei Studien, die Sie ja auch schon im Vorbericht als relevant identifiziert haben, nämlich die MD-10, die MD-12 und die 99679?

Der zweite Teil der Frage lautet: In welcher Form wird das heute Diskutierte die externen Gutachter – vorausgesetzt, sie sind nicht hier am Tisch – erreichen? Werden sie mit in die Finalisierung des Vorberichts einbezogen? Oder wie sehen die weiteren Schritte aus?

**Peter T. Sawicki:** Das Vorgehen ist so, dass wir die gesamte Evidenz jetzt im Nachhinein vom Institut aus bewerten – natürlich zusammen mit den externen Sachverständigen. So tun wir das immer. So machen wir es auch in diesem Fall.

**Markus Kessel-Steffen:** Also auch die Datensätze zu den drei Studien, die Sie bis dato nicht berücksichtigt haben?

**Peter T. Sawicki:** Wenn wir sie bekommen haben.

**Thomas Kaiser:** Dazu kann ich noch etwas sagen. Ja, wir haben das bekommen. Leider haben wir überhaupt keine Rückmeldung bezüglich einer weiteren Nachfrage erhalten, was ich etwas schade finde. Auf unsere Anfrage bezüglich bestimmter Analysen haben wir leider überhaupt keine Rückmeldung von Ihnen erhalten. Wir haben nur die Aussage bekommen, dass zu der Studie, die bereits seit drei Jahren abgeschlossen ist, immer noch nicht der Studienbericht vorliegt. Das ist in diesem Zusammenhang natürlich ein bisschen problematisch. Wir werden die Daten, die Sie übermittelt haben, aber nutzen und entsprechende Auswertungen vornehmen.

**Markus Kessel-Steffen:** Können Sie konkretisieren, was Sie damit meinen?

**Thomas Kaiser:** Wir haben Anfang Dezember noch eine weitere Anfrage gestellt. Dazu haben wir keine Daten übermittelt bekommen, obwohl wir einen Termin für Mitte Dezember gesetzt haben. Zumindest ist es mir nicht bekannt.

**Alexander Gebauer:** Ich glaube, da geht es um eine Studie, die weder von Merz noch von Lundbeck durchgeführt wurde. Dazu gibt es immer noch keinen Bericht. Als wir im Dezember die Nachricht bekommen haben, dass der Bericht nicht fertig ist, haben wir das auch sofort an Sie weitergeleitet, glaube ich.

**Thomas Kaiser:** Lassen Sie mich das vielleicht noch einmal klarstellen. Das war Teil der Anfrage. Dazu haben wir eine Antwort bekommen. Das war auch das, was ich gerade gesagt habe: dass wir auf den Studienbericht einer Studie warten, die seit drei Jahren fertiggestellt ist. Es ist richtig, dass Sie darauf hingewiesen haben. Dass das nicht in Ihrer Verantwortung

steht, schreiben Sie auch. Ein anderer Teil war allerdings eine dezidierte Anfrage nach bestimmten Analysen zu von Ihnen verantworteten Studien. Darauf haben wir trotz Termin für Mitte Dezember keinerlei Antwort bekommen. Das halte ich, wie gesagt, für ein Problem. Das ändert aber nichts daran, dass Sie mit Ihrer Stellungnahme bestimmte Daten eingereicht haben.

**Peter T. Sawicki:** Sie können noch einmal anschauen, welche Briefe von uns es gibt. Wenn Sie das dann entsprechend übersehen haben, kann es ja noch nachgereicht werden.

**Markus Kessel-Steffen:** Ich frage jetzt ganz neugierig nach. Ich weiß nämlich nicht, wovon Sie sprechen.

**Peter T. Sawicki:** Dann haben Sie den Brief vielleicht nicht bekommen.

**Markus Kessel-Steffen:** Das ist der Fall, ja. Deswegen wäre es hilfreich, wenn Sie das vielleicht auch einmal auf den Weg brächten. Bis dato haben wir nichts erhalten.

**Thomas Kaiser:** Wir haben es auf den Weg gebracht. Aber wir können uns ja noch einmal verständigen.

**Markus Kessel-Steffen:** Wir haben über den gesamten Prozess seit annähernd vier Jahren auf alle Anfragen entsprechend reagiert.

**Sebastian Krempien:** Meines Wissens ist auch bei Merz nichts Neues mehr angekommen. Deswegen gucken wir gerade etwas ratlos.

**Thomas Kaiser:** Das ist der gleiche Brief.

**Peter T. Sawicki:** Das kann man sicher klären. Ich weiß aus persönlicher Erfahrung, dass man manche Briefe nicht weiterliest. Das ist manchmal durchaus der Fall.

**Jörg Schnitker:** Ich habe noch zwei Fragen. Erstens: Wird der in den Studien sehr wichtige Parameter CIBIC in Zukunft intensiver dargestellt? In der EMEA-Studie finden wir diesen Parameter sechs Mal. Bei der Cochrane-Analyse kommt er sogar acht Mal vor. Bei vier Studien ist er ein Hauptzielparameter. In dem jetzigen Bericht kommt er nicht vor.

Zweitens: Im Vorbericht haben Sie ausgeführt, es sollten eine Intention-to-treat- und eine Per-Protokoll-Analyse durchgeführt werden. Wenn man sich die Studien anguckt, kann man sagen: „intention to treat“ ist das „last observation carried forward“. Wir vermissen aber etwas, was dem, was jetzt real gemacht wird, nämlich der Per-Protokoll-Analyse, entspricht. Ganz klar ist ja nun, dass durch alle Studien hindurch die OC-Analyse gemacht wird. Wird zusätzlich zur Intention-to-treat- auch eine OC-Analyse mit in die Überlegungen einbezogen?

**Peter T. Sawicki:** In die Überlegungen beziehen wir ja alles ein, was Sie vorgebracht haben. Das haben Sie jetzt getan. Das werden wir berücksichtigen. Wir werden das mit unserem Biometrie-Ressort diskutieren. Dann werden wir es entsprechend in dem Abschlussbericht berücksichtigen.

**Markus Kessel-Steffen:** Können Sie schon etwas zum Zeitplan sagen?

**Peter T. Sawicki:** Ich weiß nicht, ob meine Kollegen jetzt schon etwas zum Zeitplan sagen können.

**Thomas Kaiser:** Der Bericht wird dieses Jahr fertig.

(Heiterkeit)

– Frühzeitig.

**Heike von Lützau-Hohlbein:** Ich habe eine Frage bezüglich des Vergleiches der medikamentösen und der nichtmedikamentösen Therapien. Würden dann, wenn Sie von Ihrem Auftraggeber den Auftrag bekämen, noch einmal übergreifend einen Vergleich dazu vorzunehmen, Fragen wie Fragen der Kosten mit einfließen?

**Peter T. Sawicki:** Nein, nicht automatisch. So, wie ich Ihre Frage verstanden habe, bezog sich das ja auf den Nutzen.

**Heike von Lützau-Hohlbein:** Der ist jetzt in den Vorberichten oder in den Berichten dargestellt, ja.

**Peter T. Sawicki:** Genau. Wenn wir dann noch eine weitere spezielle Frage zum Nutzen bekämen, zum Beispiel in Bezug auf einen spezifischen Vergleich eines bestimmten Medikamentes mit einem spezifischen nichtmedikamentösen Verfahren, würde sich das nur auf den Nutzen beziehen. Wir führen nicht automatisch Kosten-Nutzen-Analysen durch; dazu bedarf es eines weiteren Auftrages. Zumindest ist das derzeit der Stand der Diskussion. Sie wissen ja – wahrscheinlich beziehen Sie sich darauf –, dass dies seit dem 1. Januar 2009 möglich ist. Einen solchen Auftrag haben wir bisher aber noch nicht erhalten. Und wenn wir ihn erhalten, muss er sich spezifisch auf die Kosten-Nutzen-Analyse beziehen. Sonst machen wir das nicht von uns aus. Das dürfen wir nicht.

**Ferenc Tracik:** Eine letzte Anmerkung dazu, weil jetzt noch einmal über OC-Analysen gesprochen worden ist: Ich gehe davon aus, dass dann, wenn diese Analysen hier gemacht werden, sie für andere Bewertungen natürlich auch nachträglich gemacht werden, weil sie damals ja nicht gemacht worden sind – nur als Anmerkung.

**Peter T. Sawicki:** Gut. Danke schön. – Jetzt liegen unter „Verschiedenes“ keine weiteren Wortmeldungen vor. Dann möchte ich mich von Ihnen verabschieden. Ich bedanke mich für

die schriftlichen Stellungnahmen und auch für die mündlichen Diskussionen, die für uns wertvoll sind. Wir werden sie bei unserer Diskussion und der Umarbeitung des Vorberichts zum Abschlussbericht berücksichtigen. Die gesamte Wertung und Würdigung werden Sie auf unserer Webseite nachlesen können.

Wie ich gehört habe, wird es der Tageszeit entsprechend Kuchen, Tee und weiteren Kaffee geben. Ich wünsche Ihnen eine sichere Heimreise, nachdem Sie sich gestärkt haben. Die Straßen sind mittlerweile wohl auch eis- und schneefrei. – Danke schön. Auf Wiedersehen!

(Beifall)

**Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen ..... A 3**

**A 1.1 Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz e. V. ..... A 3**

**A 1.2 Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. ..... A 8**

**A 1.3 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde ..... A 11**

**A 1.4 Hirnliga e. V. ..... A 19**

**A 1.5 Institut für angewandte Statistik ..... A 22**

**A 1.6 Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie ..... A 25**

**A 1.7 Karolinska Institutet ..... A 28**

**A 1.8 Kompetenznetz Demenzen ..... A 36**

**A 1.9 Lundbeck GmbH ..... A 39**

Datenergänzung vom 28.01.2009 ..... **A 215**

**A 1.10 Merz Pharmaceuticals GmbH ..... A 227**

Datenergänzung vom 27.01.2009 ..... **A 405**

**A 1.11 Novartis Pharma GmbH Deutschland ..... A 415**

**A 1.12 RICE – The Research Institute for the Care of Older People ..... A 421**

**A 1.13 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. ..... A 429**

**A 1.14 Verein zur Förderung der Forschung auf dem Gebiet der experimentellen Neurologie ..... A 438**

**A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen ..... A 442**

**A 2.1 Förstl, Hans, Prof. Dr. ..... A 442**

**A 2.2 Fritze, Jürgen, Prof. Dr. ..... A 448**

**A 2.3 Füsgen, Ingo, Prof. Dr. ..... A 451**

**A 2.4 Gauthier, Serge, Dr. ..... A 463**

**A 2.5 Grass-Kapanke, Brigitte, Dr. ..... A 468**

**A 2.6 Lehmacher, Walter, Prof. Dr. ..... A 471**

**A 2.7 Möbius, Hans Jörg, Dr. ..... A 474**

**A 2.8 Riederer, Peter, Prof. Dr., Gerlach, Manfred, Prof. Dr. ..... A 484**

**A 2.9 Schmidt, Reinhold, Prof. Dr. ..... A 487**

**A 2.10 Schneider, Wolfgang ..... A 493**
**A 2.11 Schweim, Harald G., Prof. Dr. ..... A 499**
**A 2.12 Wilkinson, David, Prof. Dr. ..... A 505**
**A 2.13 Zander-Schneider, Gabriela ..... A 510**
**A 2.14 Zimmer, Bernd ..... A 516**

# A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

## A 1.1 Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz e. V.

**Autoren:**
Hackler, Erhard

**Adresse:**
Erhard Hackler
Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz e. V.
Heilsbachstraße 32
53123 Bonn

EINGEGANGEN
11. Sep. 2008

# ***Stellungnahme***

## Entscheidungen des IQWIG aus der Sicht des Verbraucherschutzes am Beispiel der Bewertung von Arzneimitteln gegen Demenz

Wesentliches Ziel der Einrichtung des IQWIG durch den Gesetzgeber war es, den Verbraucherschutz durch Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie zu verbessern.

Das IQWIG hat vom Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) am 18. Januar 2005 einen Auftrag erhalten, "unter Beachtung der Versorgungslage" die Behandlung der Demenz durch wichtige Arzneimittelgruppen und durch nicht-medikamentöse Maßnahmen zu bewerten.

Bei der Pharmakotherapie sind insbesondere erwähnt:

- die Behandlung mit Cholinesterasehemmern,
- die Behandlung mit ginkgohaltigen Präparaten und
- die Behandlung mit Memantin.

Aus dem umfangreichen Katalog der Fragestellungen des Gemeinsamen Bundesausschusses geht hervor, dass es dem Gemeinsamen Bundesausschuss ganz besonders auf eine vergleichende Bewertung der Therapieprinzipien ankommt. Hierbei wurden patientenrelevante Endpunkte

vorgegeben, die für den Verbraucherschutz wichtig, zumindest aus dessen Sicht nicht zu beanstanden, sind wie

- die Förderung krankheitsbezogener Lebensqualität einschließlich der Möglichkeit zu beruflichen und sonstigen Aktivitäten des täglichen Lebens, die Verbesserung krankheitsassoziierter Symptome,
- die Fähigkeit zur Teilnahme am gesellschaftlichen Leben,
- die Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit,
- Betreuungsnotwendigkeiten bei Einschränkung von Patientenbefähigungen,
- Möglichkeit der Vermeidung von stationärer Pflege,
- Beurteilung der Gesamtsterblichkeit,
- Häufigkeit der Nebenwirkungen
- und weitere Aspekte.

Das IQWIG hat mittlerweile abschließend die Behandlung mit ginkgohaltigen Präparaten und mit Cholinesterasehemmern bearbeitet.

Dabei ist wortreich und sehr verklausuliert

- die Behandlung der Demenz mit ginkgohaltigen Präparaten als nicht sehr effektiv und
- die Behandlung mit Cholinesterasehemmern zwar als effektiv, jedoch sehr reich an unerwünschten Arzneimittelwirkungen herausgestellt worden.

Nunmehr wurde am 14.08.2008 auch ein Vorbericht zu den Behandlungsergebnissen Memantin publiziert.

Danach bleiben Nutzen und Schaden dieses Wirkstoffes bei der Gesamtbewertung unklar. Die Gutachter des IQWIG haben die Bewertung wegen angeblich unvollständiger Daten unter Vorbehalt gestellt.

Die Frage ist nun, was dieses Ergebnis dem Verbraucherschutz nützen soll.

Der vom Gemeinsamen Bundesausschuss geforderte ausführliche Vergleich unterbleibt fast ganz. Jedenfalls wird er vom IQWIG nicht zusammengefasst vorgenommen. Hierfür gibt es einen wesentlichen Grund:

Das IQWIG hat sich nämlich methodisch bei der Bewertung der drei Pharmako-Therapieprinzipien und der nicht-medikamentösen Behandlung keine strikt einheitliche Bewertungssystematik zu Eigen gemacht.

Am Ende ist eine vergleichende Bewertung dann nicht erfolgt und vielleicht auch nicht möglich gewesen. Beispielsweise fehlt beim Vergleich der Ergebnisse der drei Therapieprinzipien eine vergleichende Bewertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Verhältnis zu den erwünschten Wirkungen.

Aus den einzelnen Berichten gehen hierfür zwar wichtige Hinweise hervor. So ist zum Beispiel bei Ginkgo nach Auffassung des IQWIG die erwünschte Wirkung kaum belegt, aber auch keine unerwünschte Wirkung vorhanden, bei Cholinesterasehemmern ist bei vielen Therapiezielen zwar die Wirkung belegt, aber eine hohe Quote von unerwünschten Wirkungen gegeben. Schließlich ist bei Memantin bei einigen wichtigen Therapiezielen zwar die Wir-kung belegt, aber quantitativ weniger als bei Cholinesterasehemmern. Dafür sind

bei dem letzt genannten Therapieprinzip sehr viel weniger unerwünschte Wirkungen gegeben.

Für den Verbraucherschutz wäre es wichtig, hier einen präzisen und aussagekräftigen bewertenden Vergleich zu erhalten. Genau dies leistet aber das IQWIG nicht. Wesentliche Gründe hierfür sind in der Zerteilung der Aufgabenstellung in vier große Berichte zu sehen und in dem damit verknüpften Wechsel der Methodik. Innerhalb der ausgewählten Studien hält sich zwar das IQWIG strikt an die Bewertungskriterien einer doppelblinden randomisierten Placebo- oder vergleichskontrollierten Studie. Bei der Auswahl der Studien wird aber ein ähnlich objektiver Vergleichsmaßstab nicht an den Tag gelegt. Vielmehr werden unterschiedliche Kriterien der Versorgungsforschung unter den Gesichtspunkten der Angemessenheit zu Grunde gelegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte daher die Gutachtenergebnisse des IQWIG als ungenügend zurückweisen, weil der geforderte Therapievergleich im Sinne des Verbraucherschutzes unterblieben ist.

Jedenfalls sind die Arbeiten des IQWIG nach unserer Auffassung keine ausreichende Grundlage für Entscheidungen des Bundesausschusses.

Bonn, den 9. September 2008

## A 1.2 Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V.

**Autoren:**
Jansen, Sabine
Lützau-Hohlbein, Heike von

**Adresse:**
Sabine Jansen
Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V.
Friedrichstraße 236
10969 Berlin

Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. · 10969 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Vorbericht A05-19D -
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27

**51105 Köln**

Deutsche
Alzheimer
Gesellschaft e.V.
Selbsthilfe Demenz

Berlin, den 10. September 2008

**Stellungnahme der Deutschen Alzheimer Gesellschaft zum Vorbericht des IQWiG, Auftrag A05-19C**

Wir möchten zunächst feststellen, dass es sich bei Memantine um den einzigen für die späte Phase der Alzheimer-Krankheit zugelassenen Wirkstoff handelt und es sich nicht um ein neu entwickeltes sondern recht altes Medikament handelt. Vor diesem Hintergrund ist es aus Sicht der Betroffenen schwer nachzuvollziehen, dass es für ein Medikament, das schon seit Jahren in den Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften nicht nur auf nationaler Ebene als wirksame Therapieoption für das moderate bis späte Stadium genannt wird, nur so wenig Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten. Das wirft die Frage zu den Kriterien für den Einschluss von Studien auf, die unserer Meinung nach zu diskutieren sind.

In dem vorgelegten Vorbericht kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass es lediglich Hinweise für einen Nutzen bei einzelnen Endpunkten gibt. Das ist erstaunlich, da z.B. die Cochrane Studie über Memantine (1) zu positiveren Ergebnissen kommt ("there is a beneficial effect [...] for patients with [...] Alzheimer's disease").

Da die Hinweise auf einen Nutzen vom IQWiG besonders bei den alltagspraktischen Fähigkeiten liegen, die für die Kranken und ihre Angehörigen besonders wichtig sind, wäre es aus Sicht der Betroffenen enorm wichtig, weitere Studien heran zu ziehen, um diese Hinweise womöglich verifizieren zu können.

Dabei ist es natürlich unerlässlich, dass Studien vollständig vorliegen und zur Verfügung gestellt werden.

Anschrift:
Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.
Friedrichstraße 236
10969 Berlin
Tel.: 030/259 37 95-0
Fax: 030/259 37 95-29
Alzheimer-Telefon: 01803/17 10 17
www.deutsche-alzheimer.de
info@deutsche-alzheimer.de

Spendenkonto:
Bank für Sozialwirtschaft Berlin
BLZ 100 205 00
Konto 337 78 00

Vorstand:
1. Vorsitzende:
Dipl.-Inf. Heike von Lützau-Hohlbein, München
2. Vorsitzende:
Pfarrerin Ulrike Knebel, Dortmund
Schatzmeisterin:
Monika Kaus, Wiesbaden
Beisitzer:
Ingrid Fuhrmann, Berlin
Heidemarie Hawel, Gera
Prof. Dr. med. Alexander Kurz, München
Bärbel Schönhof, Bochum

Mitgliedschaften:
Alzheimer Europe
Alzheimer's Disease International
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e.V.

Da der Vorbericht immerhin Hinweise für einen Nutzen im Bereich der alltagspraktischen Fähigkeiten gibt, scheint der Erhalt dieser Therapieoption, die im späten Stadium die Einzige und zudem gut verträglich ist, geboten.

Nach Durchsicht aller vier vorliegenden (Vor)berichte zur Nutzenbewertung von Therapien bei Demenz bleibt die Forderung nach mehr Forschung (besonders im Bereich der nicht-medikamentösen Therapie) bzw. nach mehr Forschung, die vorher definierten, einheitlichen Kriterien folgt. Für die Betroffenen ist es nur schwerlich nachzuvollziehen, dass je nach beurteilender Stelle (Zulassungsbehörde, Produzent, medizinische Wissenschaft, Nutzenbewertung) Studien unterschiedlich bewertet werden, was die Einschlusskriterien, die Studiendauer, die Effektbewertung und die Endpunkte angeht.

Für die Deutsche Alzheimer Gesellschaft

Heike von Lützau-Hohlbein
Vorsitzende

Sabine Jansen
Geschäftsführerin

1 Areosa Sastre A., Sherriff F., Memantine for dementia (Cochrane Review) in The Cochrane Library, Issue 1, 2004

## A 1.3 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

**Autoren:**
Deuschl, Günter, Prof. Dr.
Jessen, Frank, Priv.-Doz.
Maier, Wolfgang, Prof. Dr.
Schulz, Jörg B., Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. Wolfgang Maier
Universitätsklinikum Bonn, Psychiatrie
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

DGN

**Deutsche Gesellschaft für Neurologie**
German Neurological Society

DGN, Neurologische Uniklinik, Schittenhelmstr. 10, 24105 Kiel

Herrn
Prof. Dr. med. P.T. Sawicki
Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG)
Dillenburger Str. 27
511065 Köln

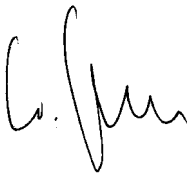
**Absender:**
**Prof. Dr. med. G. Deuschl**

Kiel, den 09.09.2008 / Deu-gr

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

Die Vorstände der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie haben eine Initiativgruppe zur Erarbeitung einer S3-Leitlinie eingerichtet. Konsequenterweise haben sie diese Leitlinien-Initiativgruppe mit der Erarbeitung einer gemeinsamen Stellungnahme zu dem Vorbericht ‚Memantin bei Alzheimer Demenz' beauftragt.

Aus dem Steering-Komitee haben die Professoren Deuschl, Maier, Schulz und Jessen stellvertretend für unsere beiden Fachgesellschaften, die nachstehende Stellungnahme erarbeitet. Wir bitten um entsprechende Berücksichtigung.



Prof. Dr. G. Deuschl
1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Prof. Dr. W. Gaebel
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

***Vorstand:***

***Prof. Dr. med. Günther Deuschl***
***1. Vorsitzender***
*T +49 (0)431-597 8500*
*F +49 (0)431-597 8502*
***Email: g.deuschl@neurologie.uni-kiel.de***

***Prof. Dr. med. Johannes Noth***
***2. Vorsitzender***
*T + 49 (0)241-808 9600*
*F +49 (0)241-808 2582*
***Email: jnoth@ukaachen.de***

***Prof. Dr. med. Heinz Reichmann***
***3. Vorsitzender***
*T +49 (0)351-458 3565*
*F +49 (0)351-458 4365*
***Email: kontakt@neuro.med.tu-dresden.de***

***Prof. Dr. med. Volker Schuchardt***
***Schriftführer***
*T +49 (0)7821-932 700*
*F +49 (0)7821-932 171*
***Email: volker.schuchardt@klinikum-lahr.de***

***Prof. Dr. med. Rolf Schneider***
***Schatzmeister***
*T +49 (0)6021-32 30 50*
*F +49 (0)6021-32 30 52*
***Email: rolf.schneider@klinikum-aschaffenburg.de***

***Geschäftsstelle der DGN***
***Reinhardtstr. 16***
***10117 Berlin***

***Geschäftsführer***
***Prof. Dr. med. Otto Busse***
***Email: Busse-Minden@dgn.org***

***www.dgn.org***

**Stellungnahme von DGN und DGPPN zum IQWiG Vorbericht vom 01.08.2008:**

**„Memantin bei Alzheimer Demenz“ (A05-19C)**

Behandlungs- und Therapiemaßnahmen sind von hoher Relevanz für Patienten mit Alzheimer Demenz und ihre Angehörigen. Dabei existieren in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung unterschiedliche Erfordernisse und Bedürfnisse. Als Antidementiva werden pharmakologische Substanzen bezeichnet, die entweder kausal in die Erkrankungspathogenese eingreifen, um beispielsweise den vorzeitigen Neuronenuntergang zu verhindern (protektive Therapien) oder helfen, bestehende Symptome zu mildern, indem sie beispielsweise korrigierend in das Neurotransmittersystems des Gehirns eingreifen (symptomatische Therapien). In Deutschland sind zurzeit drei Wirkstoffe aus der Gruppe der Cholinesteraseinhibitoren (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin), der NMDA-Rezeptorantagonist Memantin und ein Extrakt aus Ginkgoblättern zur symptomatischen Behandlung zugelassen. Wirkliche protektive Therapien existieren derzeit nicht. Nachdem das IQWiG in der Vergangenheit bereits die Cholinesterasehemmer, Ginkgo und nicht-medikamentöse Therapien bewertet hat, wurde nun ein Bericht zur Bewertung von Memantin zur symptomatischen Behandlung der moderaten bis schweren Alzheimer Demenz vorgelegt.

Die Stellungnahme orientiert sich an dem vom IQWiG vorgeschlagenen Fragen:

## 1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Es wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien für die Nutzen-Bewertung berücksichtigt. Ferner wurden Studien einer Bewertung der biometrischen Qualität unterzogen. Dabei wurden besonders die Aspekte (1) Randomisierungsprozess und Verdecken der Gruppenzuweisung; (2) Verblindung der Behandelnden, der Behandelten und der Endpunkterhebung; (3) Fallzahlplanung; (4) Beschreibung der Studienabbrecher; und (5) Abreichung von *intention to treat* Prinzip, bewertet.

Unter Anwendung dieser Kriterien wurden 11 Studien als potentiell relevant für die Nutzen-Bewertung identifiziert. Es erfolgte dann eine Prüfung, ob in diesen Studien

das Prüfpräparat (Memantin) im Rahmen der in jeweiligen Fachinformationen genannten Bedingungen eingesetzt wurde. Da in vier Fällen Memantin auch zusätzlich bei leichter Demenz eingesetzt wurde (Studien 99679, Hu 2006, MEM-MD-10, MEM-MD-12), wurden beim Hersteller oder bei den Autoren Subgruppenanalysen der Patienten angefordert, aber nach Angaben des IQWiG nicht oder nur unvollständig zur Verfügung gestellt. Daher fanden diese Studien keine weitere Berücksichtigung. Für zwei weitere Studien wurden keine Studienberichte übermittelt, da noch kein Studienbericht vorlag (MEM-MD-22) bzw. der Lizenznehmer Wert darauf legte, dass der Bericht zu der Studie (IE-2101) vertraulich blieb. Für zwei potentiell relevante Studien (MEDUSA und HU 2006) lag bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts keine Antwort auf einer Anfrage nach einer Vorpublikation bzw. nach einer Subgruppenanalyse vor. Insgesamt wurden daher nur vier Studien zur Bewertung herangezogen. Die Studie MEM-MD-02 wurde zudem kritisch gesehen, da in der Kombinationsbehandlung von Donepezil und Memantin, Donepezil zulassungsüberschreitend auch bei schwerer Alzheimer Demenz eingesetzt wurde.

Im IQWiG Bericht wird auf die Schwierigkeiten der Demenzgradeinteilung mithilfe der MMSE Skala hingewiesen. Dennoch sind in der IQWiG Analyse Studien zu Memantin ausgeschlossen worden, in denen Patienten mit einem MMSE von > 19 (max. 23 Pkt.) eingeschlossen wurden. Dies wurde mit dem Zulassungsstatus von Memantin für die moderate und schwere Alzheimer Demenz begründet. Das IQWiG stützt die Definition der moderaten Alzheimer Demenz auf einen MMSE Wert von ≤19, und bezieht sich dabei auf eine von der EMEA verwendete Konvention, die bei der EMEA ohne weitere Begründung zur Schweregradeinteilung verwendet wird. Diese Konvention findet sich aber in keinem diagnostischen Kriterienkatalog wieder. Weder im ICD-10 noch in DSM-IV oder in den NINCDS/ADRDA wird eine Schwergradeinteilung der Demenz vorgenommen. Die Schwächen des MMSE in der Erfassung des Grades der Beeinträchtigung von Demenzerkrankten ist sind weithin bekannt. Insbesondere prä-morbides Bildungsniveau, depressive Symptome, sensorische Beeinträchtigungen, Sprachstörungen, Tagesform und Komedikation können die Ergebnisse im MMSE beeinflussen. Aus diesem Grund wird der MMSE auch nicht als primärer Endpunkt in klinischen Prüfungen oder als einziger Verlaufsindikator empfohlen. Somit ist eine Schweregradeinteilung anhand eines MMSE *cut-off* allein hoch problematisch, wenn auch konventionell angewendet. Aus unserer Sicht ist eine klinisch

orientierte Einteilung des Schweregrades, die sich an der Alltagskompetenz orientiert, sinnvoller und wird auch allgemein praktiziert (mittelgradig = beginnende Störung einfacher Alltagskompetenzen). Es ist daher argumentativ schwer nachvollziehbar, dass Studien mit Patienten mit einem mittleren MMSE von ca. 17 Punkten mit der Begründung des Vorliegens einer leichten Demenz bei einigen Patienten (post-hoc MMSE definiert), ausgeschlossen werden. Problematisch ist dieses Vorgehen in besonderem Maße, da das IQWiG seine Analyse explizit auf den Zulassungsstatus in Deutschland bezieht (moderat bis schwer), aber in der deutschen Zulassung eben kein MMSE Kriterium für die moderate Alzheimer Demenz genannt wird, da der MMSE als Kriterium zur Differenzierung zwischen moderat und mild nicht geeignet ist. Das IQWiG führt hier also ein Konventionskriterium ein, welches nicht in der Zulassung benannt ist, obwohl es sich auf die Zulassung bezieht. Nach Ansicht der Autoren ist die Begründung über den MMSE unzureichend, um drei methodisch hochwertige RCT zu Memantin auszuschließen.

Ferner sei auch auf die unglückliche Übersetzung der Stadieneinteilung (Tabelle 6 im IQWiG Bericht) hingewiesen. Im Allgemeinen wird der Bereich einer Alzheimer Demenz mit einem MMSE von 10-19 im Englischen als „moderate“ im deutschen als „mittelschwer“ bezeichnet. Hier wird jetzt „moderate“ mit „moderat“ übersetzt und die Bezeichnung mittelschwere Demenz nur für den Teilbereich „moderately severe“ (MMSE 10-14) verwendet.

Zusätzlich wird dieses Vorgehen dadurch problematisch, dass das IQWiG sich bei der Nutzenbewertung auf Effekte auf Alltagsfunktionen als wichtigstes Kriterium bezieht. Dies ist an sich sinnvoll, da sich in der Alltagsbeeinträchtigung der Schweregrad einer Demenz wesentlich deutlicher abbildet als beim MMSE.

Im Weiteren gewichtet das IQWiG die Outcomemaße der Studien auch anders als die Zulassungsbehörden. Während EMEA und FDA ihre Zulassung auf Effekte auf Kognition (ADAScog) und ADL Leistungen bzw. Globaler Gesamteindruck basieren, bewertet das IQWiG die ADL Funktionen am höchsten und betrachtet zusätzlich noch weitere Domänen. Dem Globaleindruck wird keine Relevanz zugesprochen. Diese Wertung mag sinnvoll sein, lässt aber wieder fragen, warum sich das IQWiG in der sensiblen Frage der Definition von moderater und milder Demenz von dem MMSE Kriterium leiten lässt und sich dabei da dann doch auf die EMEA bezieht, wo-

bei das MMSE-Kriterium in hohen Maße unbrauchbar ist, diese Differenzierung durchzuführen.

Zusammenfassend plädieren wir dafür, bei der anliegenden wichtigen Frage alle vorliegenden Studien einzuschließen, ohne unsachgemäß rigide und der Sache nicht dienliche Ausschlusskriterien anzuwenden.

**2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

Den Verfassern sind keine weiteren, nicht genannten Studien bekannt.

**3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

Die Nutzenbewertung des IQWiG widerspricht in ihrer qualitativen Wertung kurz vorher, hochrangig publizierten Metaanalysen zur Wirksamkeit und Wirkung von Memantin (Winblad et al., 2007), denn diese zitierte Analyse argumentiert zugunsten des Nutzens von Memantin. Diese Diskrepanz ist auf die Selektion von Studien zurückzuführen, die Grundlage des Vorberichts sind (siehe Punkt 1). Wir bitten daher das IQWiG um vollständige Auswertung und die Herstellerfirmen bzw. die Leiter bisher nicht publizierter Studien um Bereitstellung aller zur Verfügung stehenden Studienunterlagen.

**4. Anmerkung zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

Wie unter Punkt 1 dargestellt ist unseres Erachtens der Ausschluss von 7 randomisierten und plazebokontrollierten Studien nicht gerechtfertigt. Ferner fehlt für den Ausschluß von Studien mit einer Behandlungs- und Beobachtungszeit von weniger als 16 Wochen jedes wissenschaftliche Kriterium. Warum in einem Patientenkollektiv dementer Patienten im mittelschwerem (moderatem) und schwerem Stadium aufgrund einer Abbruchrate von > 20% 3 Studien mit „groben Mängeln“ bewertet werden, bleibt völlig unklar, zumal die Abbruchrate z.T. in der plazebobehandelten

Gruppe höher war als in der mit Memantin behandelten Gruppe. Eine solche Einstufung spricht unseres Erachtens für eine fehlende Erfahrung der Gutachtengruppe bei Studien mit dementen Patienten. Abbruchraten mit über 20% finden sich in vielen Studien. Der Entzug einer Einverständniserklärung ist aus ethischen Gründen auch dann gegeben, wenn der Patient den Sinn der Studie und eine Teilnahme an dieser nicht mehr versteht.

**Abschließende Beurteilung**

Die abschließende Wertung muss auch berücksichtigen, dass die Therapieoptionen bei der Alzheimer-Erkrankung extrem eng sind. Die grundsätzlich positiv bewerteten ACE-Inhibitoren zeigen zwar einen günstigeren Effekt als Memantin (v. a. auf die kognitiven Leistungen). Sie führen aber bei manchen Patienten zu nicht tolerierten Nebenwirkungen. Das nebenwirkungsärmere Memantin stellt hier v. a. angesichts der auch im Vorbericht festgestellten günstigen Wirkung auf Alltagsfunktionen die einzige und damit nicht verzichtbare Alternative dar. Im Stadium der schweren Demenz ist Memantin derzeit das einzig zugelassene Medikament.

Zitierte Literatur

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

Steering-Komitee der Leitliniengruppe der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

Prof. Dr. G. Deuschl
1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Neurologische Klinik der Christian-Albrechts-Universität Kiel

Prof. Dr. W. Maier
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. J.B. Schulz
Abteilung für Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung
Zentrum für Neurologische Medizin
Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. Frank Jessen
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Bonn

## A 1.4 Hirnliga e. V.

**Autoren:**
Ihl, Ralf, Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. Ralf Ihl
Alexianer-Krankenhaus Krefeld
Oberdießemer Straße 136
47805 Krefeld

**Stellungnahme der Hirnliga e.V. zum**

**Vorbericht A05-19C Memantin bei Alzheimer Demenz**
**Vom 1.8.2008**

Die Hirnliga e.V. begleitet seit dem 12.12.2005 die Arbeit des IQWiG durch Kommentare und Stellungnahmen u.a. zum Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss zur „Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten, Memantine und nichtmedikamentöser Behandlung bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich untereinander“,(Auftrag A05-19)

Im Unterschied zu allen bisherigen Verfahren des obigen Gesamtauftrages berichtet das IQWiG im Vorbericht zu Memantine darüber, dass die Hersteller nicht alle notwendigen Daten zur Verfügung gestellt hätten.
Wenn dies zutrifft, ist das aus Sicht der Hirnliga ein schwerwiegende Tatsache, die eine abschließende Bewertung erschwert, wenn nicht sogar unmöglich macht .

Die Hirnliga bittet deshalb das IQWiG, das Verfahren zur Anforderung der Unterlagen bei den Herstellern transparent zu machen und fordert gleichzeitig die Hersteller dazu auf, die Unterlagen unverzüglich vorzulegen bzw. stichhaltig zu erklären, warum dies nicht geschehen ist.

Zum vorgelegten Vorbericht Memantine ist aus Sicht der Hirnliga anzumerken:

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

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.

Der vorgelegte Vorbericht kommt u.a. auf Grund dieser Vorgehensweise zu einer ganz erheblichen Einschränkung der zur Bewertung kommenden Studien und steht damit im Gegensatz nicht nur zu den Zulassungsbehörden sondern auch zur Cochrane Collaboration.

- Nach moderner Auffassung ist die Demenz eine Systemerkrankung, die nicht nur die Betroffenen selbst, sondern auch ihre pflegenden Angehörigen betrifft. Die

überwiegende Mehrzahl der Demenzkranken wird 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 nach wie vor 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.

Gezeichnet am 10.9.2008

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

## A 1.5 Institut für angewandte Statistik

**Autoren:**
Schnitker, Jörg, Dr.

**Adresse:**
Dr. Jörg Schnitker
Institut für angewandte Statistik
Dr. Jörg Schnitker GmbH
Artur-Ladebeck-Straße 155
33647 Bielefeld

**Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG**
**Memantin bei Alzheimer Demenz**

Jörg Schnitker, Bielefeld

Die vorläufige Nutzenbewertung der Behandlung der Alzheimer Krankheit mit Memantin durch das IQWiG kommt zu einer nur eingeschränkt positiven Beurteilung des Präparates. Dies Ergebnis ist in Frage zu stellen, da der Vorbericht erhebliche Mängel aufweist:

- Drei von 7 Publikationen wurden wegen unvollständiger Abgrenzung von Sicherheitsdaten hinsichtlich leichter und mittelschwerer AD ausgeschlossen.

  ➢ Der Einschluss dieser Studien hätte die Reliabilität der Wirksamkeitsaussage erhöht.

  ➢ Es bleibt unbegründet, verfügbare Sicherheitsdaten einer regulären klinischen Prüfung zu verwerfen, nur weil die Selektionskriterien einer eigenen post hoc-Subgruppenanalyse bis dato nicht auch auf die Sicherheitsdaten angewendet werden konnten.

- Das IQWiG führt eine Trennung der 4 verbleibenden Studien in 3 zur Mono- und 1 zur Add-on-Therapie bei bestehender Donepezilbehandlung durch. Diese Trennung ist fragwürdig.

  ➢ "Theoretisch" wird die Therapiedifferenz Memantin – Placebo bei zugrundeliegender Behandlung mit Donepezil durch den direkten Memantineffekt und potentielle Wechselwirkungen mit Donepezil bestimmt.

  Es sind keine Hinweise auf Wechselwirkungen zwischen Memantin und Donepezil berichtet worden, so dass das IQWiG nicht von deren Existenz ausgehen kann. Wenn es aber keine Wechselwirkungen gibt, wird in der Add-on-Studie auch der direkte Memantineffekt geschätzt, so dass alle 4 Studien in **eine** Metaanalyse einbezogen werden müssen.

  ➢ Für den Patienten ist nur der durch Memantin hervorgerufene Effekt bedeutsam, nicht der Mechanismus des Effekts.

- Das IQWiG führt eine weitere Trennung der Add-on-Studie in mittelschwere und schwere AD durch, da die Basismedikation Donepezil in Deutschland nur für leichte bis mittelschwere AD zugelassen sei.

  ➢ Der Zulassungsstatus für Donepezil ist für die Nutzenbewertung von Donepezil irrelevant.

  ➢ Donepezil ist in den USA, wo die Studie durchgeführt wurde, für schwere AD zugelassen.

- Innerhalb der 3 Studien zur Monotherapie wird LU-10116 als "fehlerhaft" herausgestellt und die Gesamtanalyse auf zwei Studien eingeschränkt.

  ➢ Die Studie LU-10116 weist in der Tat schon wegen abweichender Einschlusskriterien Besonderheiten auf, im Ergebnis ist allerdings nur die kognitive Leistungsfähigkeit auffällig, was hinterfragt werden sollte.

  ➢ Die Nutzenbewertung von Memantin kann sich nicht auf 2 Studien beschränken, die zudem Heterogenitäten aufweisen, die nur durch die Einschränkung auf diese zwei, nicht im größeren Pool aller verfügbaren Studien in Erscheinung treten.

- Das IQWiG hatte die Absicht, Per-Protokoll-Analysen in die Bewertung einzubeziehen, berücksichtigt allerdings **nur** ITT-LOCF-Analysen. Dies mag daran liegen, dass es in keiner Arbeit PP-Analysen gibt – also der Plan, diese zu bewerten, hinfällig geworden ist. Offenkundig spielen PP-Analysen bei der AD keine Rolle – in allen Arbeiten stehen OC-Analysen im Mittelpunkt, die das IQWiG völlig ignoriert.

  ➢ Es ist zu fordern, dass die Nutzenbewertung von Memantin OC-Analysen berücksichtigt.

- Die klinische Gesamtbeurteilung CIBIC-plus ist in 6 der 7 Studien in maßgeblicher Funktion (4x primärer Zielparameter) eingesetzt worden. Das IQWiG berichtet über entsprechende Ergebnisse nur am Rande und präsentiert keine Metaanalyse.

  ➢ Es ist zu fordern, dass CIBIC-plus als einer der primären Zielparameter adäquat berücksichtigt wird.

- Die ermittelten Effektgrößen bewegen sich überwiegend im Bereich 0.2 bis 0.3. Eine ähnliche Größenordnung ist in Metaanalysen mit Acetylcholinesterasehemmern ermittelt worden.

  ➢ Die vergleichende Nutzenbewertung von Memantine und AChEi ist nicht möglich, da im Vorbericht zu Memantin im Vergleich zum Endbericht der AChEi divergierende biometrische Methoden angewendet wurden.

Die eingesetzten statistischen Methoden des IQWiG werden in keinster Weise in Frage gestellt, sondern die Strategie, sie auf immer kleinere Bezugskollektive anzuwenden. Wenn – wie im Vorbericht vorkommend – Aussagen auf Einzelberichte oder selektierte Studien Bezug nehmen, obwohl umfassenderes Material vorliegt, bleibt die Validität der Nutzenbewertung fraglich.

09.09.2008 .....

Datum

Dr. rer. nat. Jörg Schnitker
(Diplom-Mathematiker)

jsh-sw/09.09.2008

## A 1.6 Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie

**Autoren:**
Rüther, Eckart, Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. Eckart Rüther
Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie
Psychiatrische Klinik
Nussbaumstraße 7
80366 München

Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie e.V.

AMSP, Prof. Dr. E. Rüther, Psychiatrische Uniklinik, Nussbaumstr.7, 80336 München

IQWiG
Stellungnahme zum Vorbericht A05-19C,1.o.
01.08.08
Prof. Dr. Peter Sawicki
Dillenburgerstr.27
55105 Köln

Vorsitzender
Prof. Dr. Eckart Rüther
Psychiatrische Klinik der
LM - Universität
Nussbaum-Straße 7
D-80336 München
Telefon: 089 5160 5752
Telefax: 089 5160 5562
eruethe@gwdg.de

9.9.08

-

# Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht Memantin bei Alzheimer Demenz

(Auftrag A05-19C,Version 1.0, Stand:01.08.08)

Als ehemaliger Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Göttingen und Mitbegründer und 2. Sprecher des Kompetenz-Netz-Demenzen ( KND ) erlaube ich mir jetzt in meiner Eigenschaft als Vorsitzender des o.g. Instituts AMSP zum o.g. Vorbericht Stellung zu nehmen:

1) Der Vorbericht ist sehr sorgfältig gefertigt und zeugt von hoher wissenschaftlicher Kompetenz der Autoren. Die vorgelegten Schlussfolgerungen sind trotzdem bei Kenntnis aller mir vorliegenden Befunde nicht annehmbar.

2) Offensichtlich haben selbst erstellte Regeln ( z.B: Festlegung der Schwere der Demenz bei klinischen Studien richten sich nach Zulassungs-einschränkungen, Abbruchraten sind außerhalb eines Limits )zum Ausschluß fast aller für die Zulassung von Memantin ausreichenden Studien für die Bewertung geführt. Der Vorbericht kann so nur zu der Aussage kommen, dass überhaupt keine Aussage über Memantin gemacht werden kann. Dies ist aber wissenschaftlich nicht haltbar, da die Basis jeder wissenschaftlichen Erörterung die sorgfältige Bewertung der einzelnen Studien sein muß, ohne den Versuch zu unternehmen, die Studien, die nicht gemeinsam konzipiert wurden, unter einem Nenner auswerten zu wollen. Meta-analysen und Cochran -bewertungen sind zu anderen Schlussfolgerungen gekommen. Eine Diskussion dieser Bewertungen ist in dem Vorbericht nicht vorhanden.

3) Der Vorbericht fällt ein vernichtendes Urteil über eine Substanz, die, nach allen Regeln der Pharmakologie in vielen Studien geprüft, als wirksam beschrieben wird. Es sollte doch möglich sein, von einem Kenner der Materie klare Hinweise zu erhalten, wieso in den Einzelstudien diesem Bericht zufolge falsche Schlussfolgerungen nämlich gute Wirkungen des Memantin gezogen

wurden. Als Beispiel füge ich meine eigene Arbeit an: E. Rüther et al. :A prospective PMS-Study to validate the Sensitivity for Change of the D-Scale in advanced stages of Dementia using the NMDA-Antagonist Memantin. Pharmacopsychiatry 200:33,103-108. In der damaligen Situation wurde eine Doppelplindstudie bei schweren Stadien der Demenz von Ethikkommisionen nicht genehmigt. Die Studie wurde von mir nach allen Regeln der damaligen Kunst durchgeführt. Die Schlussfolgerungen wurden sehr sorgfältig erhstellt. Anschliessend wurden Patienten sehr erfolgreich behandelt. Es kann nicht sein, dass solche Arbeiten von wissenschaftlichen Puristen als sinnlos hingestellt werden. Kein anderes Weltinstitut ( EMEA; FDA ) ist so praxisfern.

4)Eine Risikobewertung findet im Vorbericht nicht statt. In unserer Datenbank des AMSP finden wir in den Jahren 1993-2006 bei etwa 10 000/ Jahr überwachten Patienten unter der Behandlung mit Memantin 1503 Anwendungen mit einer UAW Rate von 0.2 %. Im Vergleich hierzu finden wir bei ACHE-Hemmer eine UAW Rate von 0.9 %. Nicht nur nach dieser Datenbasis , sondern auch nach Durchsicht der auch im Vorbericht zitierten Literatur ist Memantin ein ausgesprochen sichereres Medikament. Im Zusammenhang der mir vorliegenden wissenschaftlichen Bewertung des Nutzens von Memantin mit diesen Risikoabschatzungen scheint Memantin ein günstiges Nutzen/Risiko Verhältnis aufzuweisen. Hierzu ist der Vorbericht nicht genügend aussagekräftig.

Zusammenfassend stelle ich fest, dass der o.g. Vorbericht den Anforderungen einer echten wisenschaftlich/praktischen Darstellung des Wertes von Memantin für die Behandlung der Alzheimer Demenz nicht gerecht wird. Ich würde mich freuen, die hier kurz angesprochenen Punkte in der mündlichen Verhandlung genauer darstellen zu können.

Prof. Dr. Eckart Rüther

## A 1.7 Karolinska Institutet

**Autoren:**
Winblad, Bengt, Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. Bengt Winblad
Karolinska Institutet
Novum, Floor 5
SE-14157 Huddinge
Sweden

**Department of Neurobiology, Caring Sciences and Society**
KI-Alzheimer Disease Research Center (KI-ADRC)
Professor Bengt Winblad
bengt.winblad@ki.se

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum Vorbericht A05-19C
Prof Dr med Peter T Sawicki
Dillenburger Str 27
51105 Köln
Deutschland

## Stellungnahme zum IQWIG-Vorbericht zu Memantine (A05-19C)

Das IQWiG wurde beauftragt, den Nutzen von Memantine in der Indikation Alzheimer Demenz zu bewerten, gemäß der Deutschen Marktzulassung (d.h. bei Patienten mit MMSE<20) und basierend auf der insgesamt verfügbaren klinischen Evidenz.

Es ist sehr zu begrüßen, dass das IQWIG in seiner Beurteilung den Patientennutzen in den Mittelpunkt stellt. Gleichzeitig führen aber methodische Einschränkungen im Berichtsverfahren dazu, dass ein Großteil der Studienergebnisse unberücksichtigt bleiben, die gerade zum Patientennutzen mehr Informationen liefern können und außerdem die Basis der Zulassung bilden.

Es ist nicht nachvollziehbar, warum ein Großteil der publizierten und damit zur Bewertung zur Verfügung stehenden, klinischen Daten aus mehreren Studien nicht in die Evaluation mit eingegangen sind. Sechs Studien ((Reisberg et al(1), Tariot et al(2), van Dyck et al(3), Peskind et al(4), Porsteinsson et al(5), Bakchine et al(6)) wurden während des Zulassungsprozesses durch verschiedene Aufsichtsbehörden überprüft und bewertet und sind die Grundlage der weltweit bestehenden Zulassung. Zur Studie Reisberg et al(1) wurden als Zusatzanalyse Pflegeaufwand und Notwendigkeit einer Heimunterbringung untersucht und veröffentlicht (Wimo et al(7)). Zusätzlich wurden auch ältere Studien mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen von den Behörden zur Bewertung herangezogen. In diesem Zusammenhang ist eine bereits 1999 veröffentlichte Studie (Winblad und Poritis 1999(8)) wichtig, da sie eine der ersten Studien mit diesen bisher kaum untersuchten schwer kranken Patienten war und den Anstoß für die nachfolgenden Alzheimer-Studien mit Memantine gab. Unsere Studie untersuchte Parameter mit einer hohen praktischen Relevanz für Patienten und Pflegepersonal und es ist schwer verständlich, dass sie aus formalen Gründen keine Berücksichtigung finden soll. Alle diese Studien sind sowohl einzeln, wie auch als Metaanalysen publiziert worden. Auch die Patienten im moderaten Stadium (MMSE <20) aus 3 Studien mit Patienten in milden und moderaten Stadien (MEM-MD-10, MEM-MD-12 und 99679) wurden ebenso wenig in die

Bewertung einbezogen wie Patienten im schweren Stadium (MMSE<10) aus der MEM-MD-02 Studie (publiziert als Tariot et al). Demzufolge wurde mehr als die Hälfte der Patienten aus Studien, die zur Marktzulassung führten, nicht berücksichtigt. Im Folgenden möchte ich auf die 12-Wochen-Studien und die fehlenden Daten der 6-Monats-Studien etwas ausführlicher eingehen.

**Daten aus Studien mit 12 Wochen Behandlungsdauer**
Winblad und Poritis 1999(8):
Alzheimer Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung waren lange Zeit vernachlässigt durch die wissenschaftliche Forschung und nur wenige Arbeitsgruppen haben sich für die schwerer dementen Patienten interessiert. Diese Studie war, wie bereits erwähnt, eine der ersten Studien mit diesen bis dahin kaum untersuchten Patientengruppe.

In die randomisierte, placebo-kontrollierte 12-Wochen Studie in Lettland wurden insgesamt 166 Patienten mit schwerer Demenz eingeschlossen, von denen etwa die Hälfte (79) an Alzheimer-Demenz litten. Die Patienten erhielten Memantine, in der ersten Behandlungswoche 5mg/Tag, danach 10mg/Tag, oder Placebo. Die beiden primären Endpunkte der Studie kombinierten je eine pflegerische und eine ärztliche Beurteilung des Patienten: die Subskala „Pflegebedürftigkeit" aus der Beurteilungsskala für Geriatrische Patienten (BGP), beurteilt durch die Pflegekräfte, und die Veränderung im klinischen Globalurteil (CGI-C) durch den Arzt.

In beiden Endpunkten zeigte sich bei guter Verträglichkeit eine statistisch signifikante Überlegenheit von Memantine über Placebo.

In unserer Studie war es zunächst eine Überraschung, dass auch die Placebogruppe sich nach 12 Wochen deutlich über das Ausgangsniveau verbessert hatte. Dies verstanden wir als einen Hinweis dafür, dass auch bei schwer dementen Patienten eine intensive pflegerische Betreuung und Aktivierung, verbunden mit Zuwendung und Aufmerksamkeit, einen erheblichen Nutzen bringen kann. Inzwischen ist das durch eine Reihe weiterer Studien genauer belegt worden und der Nutzen nicht-pharmakologischer Interventionen wird nicht mehr angezweifelt. Wichtig erscheint mir aber in diesem Zusammenhang, dass die Gabe von Memantine in unserer Studie zu einem zusätzlichen Nutzen geführt hatte, der statistisch signifikant über diese unspezifischen Effekte, die auch in der Placebogruppe nachweisbar waren, hinausging.

Die funktionellen Fähigkeiten von Patienten waren in der Studie auch mit einer modifizierten Version der Ferm-D-Skala gemessen worden, die grundlegende Alltagsfähigkeiten abfragt. Hier zeigte Memantine in allen einzelnen Skalen-

Punkten häufigere Verbesserungen als Placebo und die Unterschiede waren statistisch signifikant bei 8 von 17 Einzelitems in diesem sekundären Zielparameter. Darunter waren so unmittelbar pflege-relevante Punkte wie die Fähigkeit zur Toilettenbenutzung, zum Baden/Duschen, oder zum Anziehen.
Diese Ergebnisse der lettischen Studie wurden von Doody et al (2004(9)) mit einer post-hoc Analyse der ADL-Daten aus der späteren Studie von Reisberg (2003(1)) verglichen und auch in dieser Analyse, die nicht die Anzahl der Verbesserungen, sondern die Veränderung der Mittelwerte erfaßt, bestätigte sich der praktische Nutzen der Memantine-Behandlung bei diesen schwer kranken Patienten.

Zusammenfassend belegt die genannte Studie, dass durch Memantine bereits relativ rasch eine signifikante Verbesserung der Alltagsfähigkeiten und des Verhaltens erzielt werden kann. Da gerade die Wirkungen auf die Alltagsfähigkeiten den Kriterien der vom IQWiG geforderten patientenrelevante Endpunkte entspricht, sollten auch die verfügbaren Daten aus kürzeren Studien Berücksichtigung finden. Diese positiven Effekte auf ADLs wurden auch in den späteren Studien mit 6 Monaten Dauer bestätigt. Zusätzlich liefern die offenen Weiterführungsstudien zusätzliche Daten zu Langzeiteffekten. Es gibt somit keinen Grund, kürzere Studien grundsätzlich aus der Nutzenbewertung auszuschließen.

**Fehlende Daten der Studien mit 6 Monaten Behandlungsdauer**
Moderate to severe Alzheimer's Disease, Studie MEM-MD-02 (2)
Da Donepezil als Begleitmedikation in dieser Studie für einen Teil der Patienten nicht gemäß Zulassung verwendet wurde sind nur Patienten mit Basiswerten von MMSE10-14 in die Analyse eingeschlossen worden. Das Studienziel war jedoch die Untersuchung der Effekte von Memantine und nicht der von Donepezil. Dies führte zum Ausschluss von 171 (42 %) von 403 Patienten aus der Nutzenbewertung. Der Ausschluss von Patienten wegen nicht gemäß der Zulassung verwendeter Begleitmedikation entbehrt meines Erachtens der wissenschaftlichen Grundlage. Außerdem zeigt die Erfahrung mit der parallel durchgeführten Monotherapiestudie MEM-MD-01(3), dass Placebo-kontrollierte Studien unter Ausschluss einer Basistherapie mit Acetycholinesterasehemmern zu diesem Zeitpunkt praktisch kaum noch durchzuführen waren. Um eine ausgewogene Bewertung der Effekte von Memantine bei Alzheimer Demenz zu erreichen, müssen die Daten dieser Patienten in die Bewertung eingeschlossen werden.

Mild to moderate Alzheimer's Disease, Studien MEM-MD-10(4), MEM-MD-12(5) and 99679(6):
Aus 3 großen Studien im Stadium mild to moderate AD wurden keine Patienten in die Bewertung eingeschlossen. Selbst Patienten im moderaten Stadium

(MMSE <20) wurden nicht berücksichtigt, obwohl diese Studien die Grundlage der Zulassungserweiterung im November 2005 bildeten. Diese Entscheidung führte zum Ausschluss von Daten von weiteren 821 Patienten. Die Gründe für die Nutzenbewertung ohne die Studien MEM-MD-10(4), MEM-MD-12(5) and 99679(6) möchte ich gerne hinterfragen.

*1. Patientenpopulation außerhalb der Zulassung*
Die drei Studien sind pivotale Phase III Studien und haben daher Patienten außerhalb der zum Zeitpunkt der Durchführung bestehenden Zulassung eingeschlossen. Die Subgruppenanalyse der Patienten mit Basis MMSE <20 war eine Anforderung der EMEA. Diese Studien bilden die Grundlage für die Zulassungserweiterung vom November 2005 und die Daten dieser Patienten sind daher ein integraler Bestandteil einer Bewertung der Effekte von Memantine bei Alzheimer Demenz. Unsere Analyse(10) bezieht sich ausdrücklich auf die von der EMEA geforderte Population (s. Seite 21 der Publikation). Die Daten sind robust und werden von früher veröffentlichten Metaanalysen unterstützt. Eine Analyse von Doody et al(11) über die Gesamtpopulation der sechs Zulassungsstudien (incl. der Patienten im milden Stadium) zeigte vergleichbare Ergebnisse (mit marginal kleineren Effektstärken). Eine weitere Metaanalyse wurde von der Cochrane-Gruppe veröffentlicht (McShane et al(12)). Diese Analyse schließt auch Studien in vaskulärer Demenz sowie 12-Wochen Studien mit ein und trennt nach Studien in leichter bis moderater bzw. moderater bis schwerer Demenz. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Effekte auf Kognition auch in leichter bis moderater Demenz klinisch erkennbar sind („clinical discernible"). In ihrer neuesten Metaanalyse (Minakaran et al, presented at EFNS 2008(13)) hat die Cochrane-Gruppe neben den 6 Zulassungsstudien auch die Studien IE2101 (Homma et al, presented at EFNS 2007(14)) Lu10116 (15), 9403 (Winblad 1999(8)), MEM-MD-22 (16), MEM-MD-23 (17) und MEM-MD-50 (Grossberg et al, 2008) einbezogen und kam so auf eine Datenbasis von 2960 Patienten. Auf Basis dieser 12 Studien kommen Minakaran et al zum Schluß, dass Memantine einen konsistenten Effekt in moderater bis schwerer Alzheimer Demenz zeigt.

*2. Fehlende Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit in der Subgruppe MMSE<20*
Nach meinem Verständnis beruhen Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit immer auf allen verfügbaren Daten

*3.* In der von mir publizierten Meta-Analyse(10) seien keine LOCF Daten enthalten. Hier möchte ich Sie gerne auf S. 23 der Publikation, Paragraph 1 der linken Seite aufmerksam machen. Dort steht "*....Efficacy results of each study as well as the combined meta-analyses are shown in figure 1-4- . The LOCF analysis resulted in similar overall effect sizes. There was no sign of heterogeneity in all OC and LOCF analyses, except for the behavioral domain (in the LOCF analysis only)*." Die "Observed Cases (OC)" Analyse war eine Forderung der Europäischen

Zulassungsbehörden. Beide Analysen, OC und LOCF (Last Observation Carried Forward), wurden den Zulassungsbehörden übermittelt. In der Publikation war aufgrund von Platzlimitierungen durch das Journal zu meinem Bedauern nur die detaillierte Darstellung einer Analyse als Abbildung möglich. Bei chronischen neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer verzerrt die LOCF Methode die Daten zum Vorteil von Behandlungen mit hohen Abbruchraten. Daher sehe ich die OC Analyse als den konservativeren Ansatz an und dementsprechend wurden diese Analysen graphisch dargestellt und die entsprechenden LOCF-Daten vergleichend beschrieben.

**Daten zu Pflegeaufwand und Notwendigkeit einer Heimunterbringung**

Die Arbeit von Wimo et al (7) beschreibt einige der wenigen prospektiven kontrollierten pharmako-ökonomischen Studien, die für Alzheimer-Präparate vorliegen. Hier konnte für Memantine ein signifikant niedrigerer Pflegeaufwand für die Memantine-Patienten im Vergleich zu den Placebo-Patienten festgestellt werden. Bei der Studie wurde die Wirtschaftlichkeit mittels der Resource Utilisation in Dementia (RUD) Skala gemessen. Zwischen den beiden Gruppen war eine Differenz im Pflegeaufwand von 51,5 Stunden pro Monat festzustellen und auch die Zahl der Heimeinweisungen lag für Memantine niederer als für Placebo. Memantine führte also zu einer ca. 1,5-stündigen Ersparnis an Pflegezeit pro Tag und zu späterer Pflegeheimeinweisung. Dies ist in Anbetracht der Pflegekosten und der Belastung der Angehörigen ein erheblicher Nutzen.

***Zusammenfassend*** möchte ich aus den genannten Gründen feststellen, dass die nicht genutzten Daten zur Bewertung mit herangezogen werden sollten. Das Fazit auf Seite 82 „Die Ergebnisse stehen unter Vorbehalt, da ein großer Teil erhobener Daten nicht in die Bewertung einfließen konnte“ legt als Schlussfolgerung nah, alle verfügbaren Daten einzuschließen. Alle bei den Zulassungsbehörden eingereichten Studien sind als Vollpublikationen verfügbar (Reisberg et al(1), Tariot et al(2), van Dyck et al(3), Peskind et al(4), Porsteinsson et al(5) , Bakchine et al(6)). Zusätzlich gibt die von mir im letzten Jahr publizierte Metaanalyse (Winblad et al(10)) die die für die Zulassung relevante Population wider. Auch sind kürzlich Responder-Analysen basierend auf denselben 6 Studien publiziert worden (Wilkinson et al (18)), die einen signifikanten Effekt von Memantine in Bezug auf die Verringerung der klinischen Verschlechterung zeigen. Alle diese Daten müssen meines Erachtens für eine Nutzen-Bewertung von Memantine in der Behandlung der Alzheimer-Erkrankung herangezogen werden.

Bengt Winblad
Professor/Director

Reference List

(1) 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.

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

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

(4) 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.

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

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

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

(8) Winblad B, Poritis N. Memantine in Severe Dementia: Results of the M-BEST Study (Benefit and Efficacy in Severely Demented Patients during Treatment with Memantine). Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14(2): 135-146.

(9) Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Mobius HJ. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2004; 18(2): 227-232.

(10) Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stoffler A, Mobius HJ. Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 24(1): 20-27.

(11) Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM, Bell JM. Meta-Analysis of 6-Month Memantine Clinical Trials in Alzheimer`s Disease. Ann Neurol 2005; 58: S49.

(12) McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. The Cochrane Database of Syst Rev; 2006, Issue 2. Art.No.: CD003154.pub5. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.

(13) Minakaran N, McShane R, Areosa Sastre A. Memantine for Moderate and Severe Alzheimer´s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. European Journal of Neurology 2008.

(14) Homma A, Kitamura S, Yoshimura I. Efficacy of Memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer´s disease in Japan (dose-finding study). European Journal of Neurology 2007.

(15) Lundbeck trial registry Lu10116. 2008. Available from: URL: http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/10116_Final_11Oct2006_CTRS.pdf

(16) Forest trial registry MEM-MD-22. 2008. Available from: URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-22_final.pdf

(17) Forest trial registry MEM-MD-23. 2008. Available from: URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-23_final.pdf

(18) Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 24(2): 138-145.

## A 1.8 Kompetenznetz Demenzen

**Autoren:**
Heuser, Isabella, Prof. Dr.
Frölich, Lutz, Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. Isabella Heuser
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
14050 Berlin

Gefördert vom
Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

**Sprecher: Prof. Dr. Wolfgang Maier**
**Geschäftsführer: Dr. Oliver Peters,** Berlin
**Vorstand: Prof. Dr. Lutz Frölich,** Mannheim, **Prof. Dr. Isabella Heuser,** Berlin, **Prof. Dr. Johannes Kornbuber,** Erlangen,
**Prof. Dr. Wolfgang Maier,** Bonn, **Prof. Dr. Otto Rienhoff,** Göttingen, **Prof. Dr. Eckart Rüther,** Göttingen, **Dipl.-Math. Birgitt Wiese,** Hannover, **Prof. Dr. Jens Wiltfang,** Essen

Kompetenznetz Demenzen e.V.
c/o Zentralinstitut für Seelische Gesundheit ♦ J 5 ♦ D-68159 Mannheim

**Kommentar des Kompetenznetz Demenzen zum IQWiG Vorbericht zum Nutzen von Memantine bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz**

Isabella Heuser, Lutz Frölich

Die Nutzenbewertung des IQWiG steht im Widerspruch zu allen Metaanalysen der publizierten Studien zur Wirksamkeit von Memantine (z. B. Winblad et al. 2007, McShane et al. 2008, Gauthier et al. 2005), alle diese publizierten Meta-Analysen stellen eine klinisch relevante Wirksamkeit (analog zu „Nutzen“) von Memantine heraus. Die Diskrepanz zum Vorbericht des IQWiG ist auf die extreme, und klinisch nicht nachvollziehbare, Selektion von Studien im Vorbericht zurückzuführen: Hier finden sich sechs publizierte, randomisierte und kontrollierte Studien nicht oder nur teilweise wieder: MEM-MD-10 (Peskind et al. 2006), MEM-MD-12 (Porsteinsson et al. 2008), 99679 (Bakchine et al. 2008), MEM-MD-01 (van Dyck et al. 2007), MEM-MD-02 (Tariot et al. 2004), MRZ-9605 (Reisberg et al. 2003).

Aus klinischer Sicht ist kritisch anzumerken, dass in der IQWiG Analyse diejenigen Studien zu Memantine ausgeschlossen wurden, in denen Patienten mit einem MMSE von >19 (max.23 Pkt.) enthalten waren, mit der Begründung, dass die moderate Alzheimer Demenz über einen MMSE Wert von </=19 definiert wurde. Dies ist klinisch nicht sinnvoll, weil zu simplifizierend. Da der MMSE nur kognitive Funktionen bewertet und Verhaltens- und Affektstörungen nicht erfasst, welche aber insbesondere bei moderaten bis schweren Demenzen in aller Regel besondere Probleme darstellen und erheblich zur Schweregradeinstufung beitragen, ist diese „einfache“ Schweregradeinteilung nach MMSE unzureichend. Es ist darüber hinaus allgemein anerkannt, dass der MMSE an sich nur ein grobes und problematisches Instrument zur kognitiven Defizitbewertung darstellt, da prä-morbides Bildungsniveau, depressive Symptome, sensorische Beeinträchtigungen, Sprachstörungen, Tagesform und Komedikation wichtige Einflussfaktoren auf den MMSE-Punktewert darstellen.

Eine weitere und wichtige Rolle bei der Schweregradbewertung spielt weiterhin auch die Alltagskompetenz, welche über Symptomskalen oder Tests wie den MMSE gar nicht erfasst wird. Der Einbezug von Alltagskompetenz in die Schweregradbewertung ist aber sinnvoll und klinisch wichtig, da sich in der Alltagsbeeinträchtigung der Schweregrad einer Demenz wesentlich deutlicher abbildet als beim MMSE oder anderen kognitiven Assessment-Instrumenten. Auch das IQWiG sieht bei der Nutzenbewertung Effekte auf Alltagsfunktionen als ein wichtiges Kriterium an.
In allen diagnostischen Kriteriensystemen (ICD-10, DSM-IV) und auch in der deutschen Zulassung für Memantine wird eben aus diesen und ähnlichen Gründen die Schweregradbewertung einer Demenz nach dem gesamten klinischen Eindruck vorgenommen, welcher sich eben nicht auf einen Punktewert in welchem psychometrischen Verfahren auch immer reduzieren lässt. Somit sollten die o.g. Studien nicht aus der Analyse des Vorberichts ausgeschlossen werden.

Analog zur Bewertung der AChE-Inhibitoren misst das IQWiG auch bei diesem Vorbericht dem ärztlichen Globaleindruck, der in allen klinischen Studien ein zentrales Outcome-Kriterium darstellt, keinen bedeutsamen Stellenwert zu. Auch dieses widerspricht ärztlicher Erfahrung und dem Vorgehen der Zulassungsbehörden und sollte grundsätzlich bei der Beurteilung von Antidementiva – und nicht allein bei der Beurteilung des Memantine-Nutzens – hinterfragt werden.

In der klinischen Gesamtbewertung muss auch berücksichtigt werden, dass die Therapieoptionen bei der Alzheimer-Erkrankung immer noch – und auch auf absehbare Zeit – begrenzt sind. Die AChE-Inhibitoren wurden vom IQWiG positiv bewertet, wobei die aus Meta-Analysen abgeleiteten Effektstärken sich in einem quantitativ ähnlichen Rahmen bewegen wie die Effektstärken von Memantine, die aus den o.g. publizierten Meta-Analysen ersichtlich werden. Die AChE-Inhibtoren führen aber bei manchen Patienten zu nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, so dass es klinisch wichtig und hilfreich ist, eine Behandlungsalternative zu besitzen. Das nebenwirkungsärmere Memantine stellt hier v. a. angesichts der günstigen Wirkung auf Alltagsfunktionen die einzige und somit eine nicht verzichtbare Alternative dar.

## A 1.9 Lundbeck GmbH

**Autoren:**
Friede, Michael, Dr.
Hefting, Nanco
Janetzky, Wolfgang, Dr.

**Adresse:**
Lundbeck GmbH
Karnapp 25
21079 Hamburg

# Auftrag A05-19C „Memantin bei Alzheimer Demenz“ Stellungnahme der Lundbeck GmbH zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung), Version 1.0 vom 01. August 2008

Sehr gerne unterstützt Lundbeck das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und gibt folgende Stellungnahme zum Vorbericht (Version 1.0) des Auftrags A05-19C.

## Zusammenfassung

- Das IQWiG hat den Vorbericht 1.0 zur vorläufigen Nutzenbewertung von Memantin (Stand: 01. August 2008) veröffentlicht. Lundbeck stimmt den vorläufigen Schlussfolgerungen des Vorberichts nicht zu, die im Fazit u.a. besagen: „Es liegt kein Nutzenbeleg für die Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer Demenz (AD) mit Memantin vor.“
- Der Nutzen der Therapie mit Memantin bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz wurde von der EMEA (European Medicines Agency) und FDA (Food and Drug Administration) eindeutig anerkannt und in zahlreichen Publikationen belegt.
- Das IQWiG hat in der vorläufigen Nutzenbewertung einen Großteil der vorliegenden Evidenz nicht berücksichtigt (Einschluss nur von 4 der 11 durch das IQWiG ausgewählten klinischen Studien). Damit bei der Nutzenbewertung von Memantin mehr vorliegende Evidenz berücksichtigt wird, stellt Lundbeck zusätzliche Informationen zur Verfügung.
- Lundbeck hat das IQWiG bereits frühzeitig unterstützt und in der Vergangenheit notwendige Informationen zu Studien bereitgestellt. Mit Veröffentlichung des Vorberichts ist jedoch deutlich geworden, dass aufgrund verschiedener methodologischer Vorgehensweisen (z.B. OC- anstelle von LOCF-Daten sowie Sicherheitsdaten ausschließlich für Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz) weitere Daten zu bereits vorliegenden Studien benötigt werden, damit diese vom IQWiG in die Nutzenbewertung einbezogen werden können.
- Mit dieser Stellungnahme reicht Lundbeck die aus Sicht des IQWiG fehlenden und Lundbeck zur Verfügung stehenden Daten ein, um eine vollständige Nutzenbewertung zu gewährleisten. Darüber hinaus stellt Lundbeck Analysen auf der Basis dieser zusätzlichen relevanten Studien zur Verfügung, die entsprechend der IQWiG Methode in die Nutzenbewertung einfließen.
- Nach den Kriterien des IQWiG können nun 7 klinische Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden (MRZ-9605; MEM-MD-01; 10116; MEM-MD-02; 99679; MEM-MD-10; MEM-MD-12). Zwei weitere Studien (MEM-MD-22; IE-2101) können aufgrund veröffentlichter Daten für ergänzende Meta-Analysen berücksichtigt werden.

- Die Bewertung von Memantin unter Einbezug der 7 klinischen Studien zeigt den Nutzen für Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz u.a. in folgenden Zielgrößen:
    - Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
    - Kognitive Leistungsfähigkeit
    - Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome / psychopathologische Symptome (psychotische Symptome, wie Agitiertheit/Aggression, Halluzination, Wahnhaftigkeit und Reizbarkeit)
    - Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck
- Zusätzlich zu diesen nachgewiesenen Wirkungen wird die klinische Relevanz durch weitere Analysen und zusätzliche Studien untermauert:
    - Effektschätzer und positives Risiko-Nutzen-Verhältnis zeigen die klinische Relevanz von Memantin
    - Responderanalysen zeigen, dass bei mit Memantin behandelten Patienten signifikant weniger stark ausgeprägte Verschlechterungen beobachtet werden
    - Epidemiologische Studien aus Frankreich, Spanien und den USA zeigen bei mit Memantin behandelten Patienten einen geringeren Gebrauch von Antipsychotika.
- Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz wird der klinisch-relevante Nutzen einer Therapie mit Memantin für Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz deutlich. Lundbeck empfiehlt, dass die vorläufige Nutzenbewertung überarbeitet, ein Vorbericht 2.0 veröffentlicht und zur Diskussion gestellt wird.

# A.
# Bewertung und Interpretation der im Vorbericht berücksichtigten klinischen Studien

## 1. Einführung

- Das IQWiG hat den Vorbericht 1.0 zur vorläufigen Nutzenbewertung von Memantin (Stand: 01. August 2008) veröffentlicht.
- Obwohl gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien 11 Studien identifiziert wurden, sind nur 4 Studien in die vorläufige Nutzenbewertung eingeschlossen worden. Ein großer Teil der publizierten und von den Herstellern zur Verfügung gestellten Daten konnte bisher nicht berücksichtigt werden.
- Das IQWiG hat deshalb die Aussagen im Vorbericht „unter Vorbehalt getroffen".
- Lundbeck hat das IQWiG bereits frühzeitig unterstützt und in der Vergangenheit notwendige Informationen zu Studien bereitgestellt. Mit Veröffentlichung des Vorberichts ist jedoch deutlich geworden, dass aufgrund verschiedener methodologischer Vorgehensweisen vorliegende Daten bisher nicht berücksichtigt wurden (z.B. OC- anstelle von LOCF-Daten oder Sicherheitsdaten ausschließlich für Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz). Der Einbezug dieser bisher unberücksichtigten Evidenz ist jedoch für die Bewertung durch das IQWiG notwendige Voraussetzung.
- Mit dieser Stellungnahme reicht Lundbeck die aus Sicht des IQWiG fehlenden Daten ein. Darüber hinaus wird die nun vorliegende Evidenz nach der vom IQWiG verwendeten Methodik bewertet.

## 2. Methode

### 2.1. Verwendete Studien

- Das IQWiG hat im Vorbericht 11 Studien identifiziert:
  - 4 Studien (MRZ-9605; MEM-MD-01; 10116; MEM-MD-02), die bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz durchgeführt wurden, wurden in der vorläufigen Bewertung berücksichtigt (3 Monotherapie-Studien und MEM-MD-02 als Add-on-Studie).
  - 3 Studien (99679; MEM-MD-10; MEM-MD-12), die bei Patienten mit leichter bis moderater Alzheimer Demenz durchgeführt wurden, wurden in der vorläufigen Bewertung nicht berücksichtigt (2 Monotherapie-Studien und MEM-MD-12 als Add-on-Studie), da für die Untergruppen mit moderatem Schweregrad (Indikation von Memantin moderat bis schwer) nur OC-Daten vorlagen, nicht jedoch LOCF-Daten.
    Des Weiteren wurden die Studiendaten bisher nicht berücksichtigt, da die Sicherheitsdaten für die gesamte Population eingereicht wurden, in der Bewertung jedoch nur die moderate Patientengruppe betrachtet werden soll.

    - 2 Studien (MEM-MD-22; IE-2101), die bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz durchgeführt wurden, wurden in der vorläufigen Bewertung nicht berücksichtigt, da noch keine Abschlussberichte vorliegen.
    - 2 Studien (HU 2006 [1]; MEDUSA [2])
- Gemäß der im Vorbericht beschriebenen methodologischen Vorgehensweise werden für die Studien 99679; MEM-MD-10 und MEM-MD-12 Sicherheitsdaten und LOCF Daten in der Untergruppe mit moderatem Schweregrad (MMSE < 20) eingereicht (Anlage 1).
- Studie MEM-MD-22: Die Studie ist in der Clinical Trial Registry der Firma Forest aufgeführt. Laut Mitteilung der Firma Forest soll der Abschlussbericht voraussichtlich Ende 2008 vorliegen.
- Studie IE-2101: Die Studie wurde von der Firma Daichi Asubio durchgeführt und als Poster auf dem Kongress der EFNS 2007 veröffentlicht [3]. Eine Studiensynopse wurde dem IQWiG gemäß der Vertraulichkeitsvereinbarung vorgelegt.
- Die Studien HU 2006 und MEDUSA wurden nicht von Lundbeck, Merz oder anderen Partnerfirmen durchgeführt oder gesponsort; uns liegen keine weiteren Informationen vor. Aus den Angaben der NHS Website [1] und bei Medline [2] ist zu entnehmen, dass keine der beiden Studien Plazebo-kontrolliert ist und daher nicht für die folgenden Meta-Analysen relevant sind.
- Im Folgenden wurde eine Analyse gemäß der methodologischen Vorgehensweise des Vorberichts Memantin unter Einbezug von 7 Studien (MRZ-9605; MEM-MD-01; 10116; MEM-MD-02; 99679; MEM-MD-10; MEM-MD-12) durchgeführt. Außerdem wurden 3 Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestimmen:
    - Wie im vorläufigen Vorbericht des IQWiG wurde eine Meta-Analyse der Monotherapie-Studien unter Ein- und Ausschluss der Studie 10116 durchgeführt.
    - Entsprechend der Vorgehensweise der EMEA wurden die Monotherapie-Studien und die Add-on-Studien in einer Meta-Analyse zusammengefasst (7 Studien), um die Robustheit der ersten Meta-Analyse zu prüfen.
    - Wie bei der Analyse der Cochrane Collaboration wurden umfangreiche Sensitivitätsanalysen der Monotherapie- und Add-on-Studien sowie unter Einbezug der veröffentlichten Daten der Studien MEM-MD-22 und IE-2101 durchgeführt, um die Robustheit der ersten Meta-Analyse zu prüfen.

## 2.2. Meta-Analyse

- In den identifizierten Studien wurden oft verschiedene Instrumente zur Bewertung ähnlicher Zielgrößen verwendet. Unter Anwendung standardisierter mittlerer Differenzen (Effektmaße) wurden Meta-Analysen durchgeführt, um Ergebnisse verschiedener Skalen miteinander zu vereinen. Dies ist eine gängige Methode, die vom IQWiG bereits bei der Bewertung von Cholinesterasehemmern benutzt wurde (Auftrag A05-19A).
- Meta-Analysen mit festen Effekten wurden standardmäßig gerechnet, bei Auftreten von Heterogenität wurden Meta-Analysen mit zufälligen Effekten gerechnet. Heterogenität wurde mittels der gleichen Kriterien ermittelt, die das IQWiG bei der Bewertung der Cholinesterasehemmer verwendet hat, d.h. "$p < 0.2$ oder $I^2 > 50\%$".
- Entsprechend dem Vorbericht wurden durchgeführt:
    - Bei allen Analysen wurde die LOCF Methode zum Umgang mit fehlenden Daten angewendet.
    - Patienten mit leichter Alzheimer Demenz (MMSE>19) wurden von den Analysen ausgeschlossen. Damit sind in den Meta-Analysen ausschließlich die Schweregrade gemäß der Zulassung für Deutschland berücksichtigt.
    - Meta-Analysen zu Monotherapie-Studien und Add-on-Studien wurden separat durchgeführt.
    - Bei der Zielgröße Verhaltenssymptome wurden zusätzlich zum NPI Gesamtscore Analysen zu einzelnen Items durchgeführt. Aufgrund der Heterogenität im Gesamtscore NPI ist die Interpretation der Ergebnisse schwierig. Da auch die Relation zwischen NPI und Kognition wenig ausgeprägt ist, haben Starr & Lonie eine aussagefähigere Beziehung zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und psychotischen Symptomen gezeigt [4]. In einer weiteren Studie in Frankreich wurde gezeigt, dass psychotische Symptome (Wahnhaftigkeit, Halluzination, Reizbarkeit, Agitiertheit) großen Einfluss auf Leistungsinanspruchnahme und Hospitalisation haben [5]. Daher sind zusätzliche Cluster-Analysen wichtig, die besondere Auswirkungen auf Patienten und Pflegende haben: Agitiertheit/Aggression, Halluzination, Wahnhaftigkeit und Reizbarkeit. Der Punktwert des Clusters ist die Summe der Punktwerte der 4 Items (jeder Punktwert in den einzelnen Items wurde als das Produkt der Schwere und der Häufigkeit des Items errechnet; dies entspricht der Auswertungsmethode der NPI Skala). Der Clusterwert wurde unter Anwendung der gewichteten mittleren Differenz (WMD) analysiert.

- In Tabelle 1 sind alle Studien, die jeweiligen Zielgrößen und die verwendeten Skalen aufgeführt. Da nicht alle Zielgrößen in allen Studien untersucht wurden, variiert die Anzahl der Studien bei den Meta-Analysen zu den Zielgrößen.

Tab 1: Studien, Zielgrößen und verwendeten Skalen

| **Studie** | **Kognitive Leistungsfähigkeit** | **Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens** | **Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck** | **Mit der Erkrankung verbundene Verhaltenssymptome** |
|---|---|---|---|---|
| MRZ-9605 | SIB | ADCS-ADL 19 | CIBIC-plus | NPI |
| MEM-MD-01 | SIB | ADCS-ADL 19 | CIBIC-plus | NPI |
| 10116 | SIB | ADCS-ADL 19 | *None available* | NPI |
| MEM-MD-10 | ADAS-cog | ADCS-ADL 23 | CIBIC-plus | NPI |
| 99679 | ADAS-cog | ADCS-ADL 23 | CIBIC-plus | NPI |
| MEM-MD-22 | *None available* | *None available* | ADCS-CGI-C | NPI-NH |
| IE-2101 | SIB-J | ADCS-ADL-J | CIBIC-plus-J | NPI |
| MEM-MD-02 | SIB | ADCS-ADL 19 | CIBIC-plus | NPI |
| MEM-MD-12 | ADAS-cog | ADCS-ADL 23 | CIBIC-plus | NPI |

- Alle Berechnungen wurden unter Verwendung der folgenden Software durchgeführt: Review Manager (RevMan), Version 4.2 for Windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2003.

## 2.3. Responder Analyse

Alzheimer Demenz ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung. Obgleich die Besserung ein wünschenswertes Ziel ist, ist die Vermeidung der Verschlechterung des klinischen Zustandes ein klinisch relevantes und realistisches Behandlungsziel [6,7]. Die Vermeidung der Verschlechterung wird oftmals von Patienten und Pflegenden erwartet [8]. Bei moderatem bis schwerem Krankheitsstadium ist sie von größter Bedeutung, da hier die Progression am schnellsten verläuft. Dies wird auch im EMEA Bericht zu Memantin [9] beschrieben.

Um zu bewerten, ob Memantin eine Verschlechterung der Alzheimer Demenz verhindern kann, wurden Triple-Responderanalysen mit Daten von 6 klinischen Studien durchgeführt (10116 konnte in die Meta-Analyse nicht eingeschlossen werden, da eine Zielgröße nicht erhoben wurde, s. Tabelle 1). In die Responderanalyse wurden Patienten einbezogen, deren Zustand sich sowohl in den Zielgrößen „klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck", „kognitive Leistungsfähigkeit" als auch „Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens" über den 6-monatigen Behandlungszeitraum verschlechtert haben [8]:

- Merkliche klinische Verschlechterung – Abnahme ≥ 4 Punkten auf der ADAS-cog Skala oder ≥ 5 Punkten auf der SIB Skala und eine Verschlechterung auf der CIBIC-plus Skala und eine Verschlechterung auf der ADL Skala.
- Jegliche klinische Verschlechterung – jeglicher Rückgang auf der ADAS-cog Skala oder der SIB Skala und jegliche Verschlechterung auf der CIBIC-plus Skala und jeglicher Rückgang auf der ADL Skala.

## 2.4. Studienquellen

Daten für die Meta-Analysen wurden den folgenden Quellen entnommen:

- Für die Studien MRZ-9605, MEM-MD-01, MEM-MD-02 und 10116 wurden die Daten aus den Studienberichten entnommen.
- Für die Studien 99679, MEM-MD-10, MEM-MD-12 wurden die Daten der Patientengruppe mit moderatem Schweregrad (MMSE < 20) verwendet (s. Anlage 1, LOCF- und Sicherheitsdaten).

- Für die Studie MEM-MD-22 wurden Daten aus dem Studienregister der Firma Forest entnommen. Laut Mitteilung der Firma Forest soll der Abschlussbericht voraussichtlich Ende 2008 vorliegen.
- Für die Studie IE-2101 wurden Daten der Patientengruppe, die mit 20 mg behandelt wurden, dem Poster von Homma 2007 [3] entnommen.

# 3. Ergebnisse

## 3.1. Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens

Die Fähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens unabhängig verrichten zu können, wurde in allen Studien, die das ADCS-ADL Instrument mit einschlossen, erfasst.

3.1.1 Memantin in Monotherapie

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Zielgröße „Aktivitäten des täglichen Lebens“ im Rahmen der Memantin Monotherapie-Studien.

Tab. 2: Ergebnisse für Aktivitäten des täglichen Lebens (ITT-LOCF), Memantin vs. Plazebo

| **Studie (Dauer)** | **Gruppe** | **Endpunkt** | **N** | **Durchschnittliche Differenz vs. Baseline (SD)** | **Gruppendifferenz vs. Plazebo** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **Differenz [95% - CI]** | **Effekt-richtung** | **Effektgröße [95% - CI]** |
| **Intervention: Memantin vs. Plazebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD** | | | | | | | |
| 10116 (16 Wochen) | Memantin<br>Plazebo | ADCS-ADL-sev | 124<br>125 | -0.30 (6.70)<br>-0.80 (6.20) | 0.50 [-1.10, 2.10] | ↗ | 0.08 [-0.17, 0.33] |
| MEM-MD-01 (24 Wochen) | Memantin<br>Plazebo | **ADCS-ADL-sev** | 171<br>165 | -2.00 (7.85)<br>-2.70 (7.71) | 0.70 [-0.96, 2.36] | ↗ | 0.09 [-0.12, 0.30] |
| MRZ-9605 (28 Wochen) | Memantin<br>Plazebo | **ADCS-ADL-sev** | 126<br>126 | -3.02 (6.75)<br>-5.08 (6.30) | 2.06 [0.45, 3.67] | ↗ | 0.31 [0.07, 0.56] |
| 99679 (24 Wochen) | Memantin<br>Plazebo | **ADCS-ADL** | 163<br>71 | -2.76 (8.82)<br>-3.72 (8.58) | 0.96 [-1.45, 3.37] | ↗ | 0.11 [-0.17, 0.39] |
| MEM-MD-10 (24 Wochen) | Memantin<br>Plazebo | **ADCS-ADL** | 126<br>140 | -4.34 (9.47)<br>-5.38 (9.23) | 1.04 [-1.21, 3.29] | ↗ | 0.11 [-0.13, 0.35] |

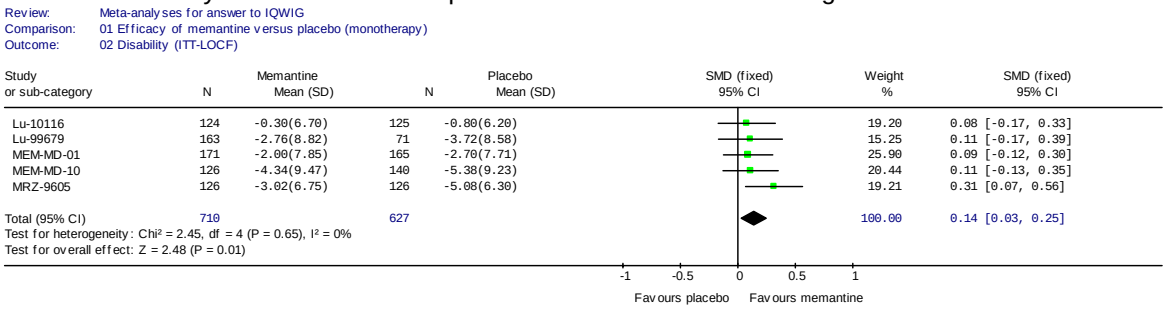
**Fettdruck:** Endpunkte, die in den Studien als primär erklärt wurden

Die Pfeile zeigen, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala im Vergleich zu Plazebo eine Verbesserung anzeigt (Pfeil nach oben) oder eine Verschlechterung (Pfeil nach unten); sie machen jedoch keine Aussagen über das Ausmaß oder die Bedeutung der Wirkung.

AD: Alzheimer’s Disease (Alzheimer-Krankheit), ADCS-ADL: Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (Alltagsaktivitäten), ADCS-ADL-sev: Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe Impairment, CI: Confidence Interval (Vertrauensintervall), SD: Standard Deviation (Standardabweichung).

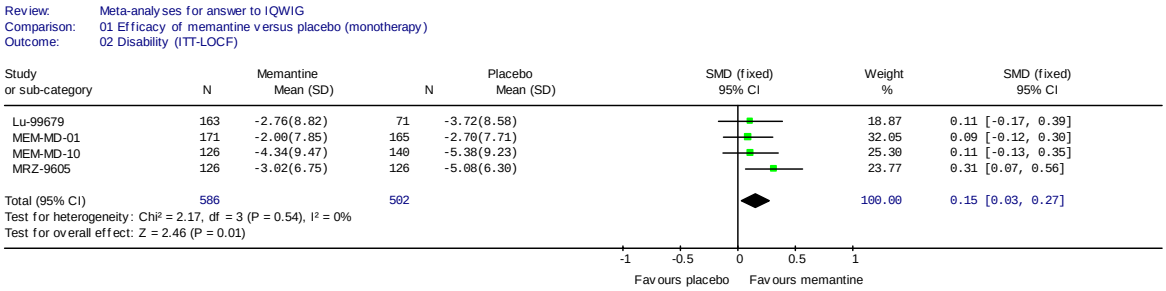
Die Werte für ADCS-ADL-sev verringerten sich in allen fünf Studien sowohl in den Interventions- als auch in den Plazebo-Gruppen und wiesen somit auf eine verringerte Fähigkeit in der Durchführung von Alltagsaktivitäten hin. Die Verschlechterung in der Memantin-Gruppe war numerisch geringer als in der Plazebo-Gruppe; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in der Studie MRZ-9605 statistisch signifikant.

Abb. 1: Meta-Analyse der 5 Monotherapie-Studien für Aktivitäten des täglichen Lebens




Die Meta-Analyse der fünf Studien zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Memantin (Abbildung 1). Eine Meta-Analyse ohne Studie 10116 bestätigt die Robustheit der Ergebnisse, der Unterschied ist ebenfalls signifikant (Abbildung 2).

Abb. 2: Meta-Analyse der Monotherapie-Studien für Aktivitäten des täglichen Lebens ohne Studie 10116




Zusammenfassend belegen die vorliegenden Daten einen signifikanten Nutzen bei der Zielgröße „Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens“ durch die Monotherapie mit Memantin.

### 3.1.2 Memantin in Add-on-Therapie

Tab. 3: Ergebnisse für Aktivitäten des täglichen Lebens (ITT-LOCF), Memantin vs. Plazebo als Add-on zu Donepezil

| Studie (Dauer) | Gruppe | Endpunkt | N | Durchschnittliche Differenz vs. Baseline (SD) | Gruppendifferenz vs. Plazebo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Differenz [95% - CI] | Effektrichtung | Effektgröße [95% - CI] |
| **Intervention: Memantin + Donepezil vs. Plazebo + Donepezil - Patienten mit moderater bis schwere AD** | | | | | | | |
| MEM-MD-02 (24 Wochen) | Memantin +Donepezil | **ADCS-ADL-sev** | 198 | -2.00 (7.04) | 1.40 [0.00, 2.80] | ↗ | 0.20 [0.00, 0.39] |
| | Plazebo +Donepezil | | 197 | -3.40 (7.16) | | | |
| MEM-MD-12 (24 Wochen) | Memantin + AChEI | **ADCS-ADL** | 151 | -3.88 (7.17) | 0.46 [-1.26, 2.18] | ↗ | 0.06 [-0.17, 0.29] |
| | Plazebo +AChEI | | 146 | -4.34 (7.93) | | | |

**Fettdruck:** Endpunkte, die in den Studien als primär erklärt wurden

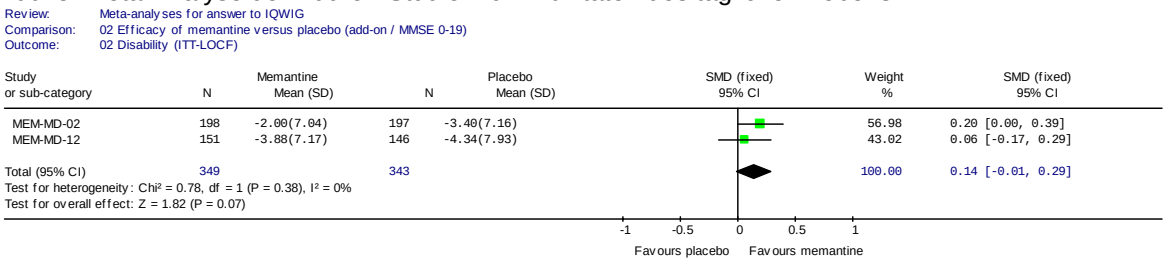
Die Pfeile zeigen, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala im Vergleich zu Plazebo eine Verbesserung anzeigt (Pfeil nach oben) oder eine Verschlechterung (Pfeil nach unten); sie machen jedoch keine Aussagen über das Ausmaß oder die Bedeutung der Wirkung.

AD: Alzheimer's Disease (Alzheimer-Krankheit), ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (Alltagsaktivitäten), ADCS-ADL-sev: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe Impairment, CI: Confidence Interval (Vertrauensintervall), SD: Standard Deviation (Standardabweichung).

Die Werte für ADCS-ADL-sev nahmen in den beiden Studien sowohl in den Interventions- als auch in den Plazebo-Gruppen ab und deuteten somit auf verringerte Fähigkeiten in der Durchführung von Alltagsaktivitäten hin. Diese Verschlechterung war unter Plazebo stärker ausgeprägt. Der Unterschied zwischen Plazebo und Memantin war in der MEM-MD-02 Studie statistisch signifikant.

Die Meta-Analyse der zwei Studien zeigt einen Unterschied zugunsten von Memantin (Abbildung 3).

Abb. 3: Meta-Analyse der Add-on-Studien für Aktivitäten des täglichen Lebens




Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Daten den Hinweis auf einen Nutzen von Memantin als Add-on-Therapie zu Donepezil hinsichtlich der Zielgröße „Aktivitäten des täglichen Lebens" bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Erkrankung.

## 3.2. Kognitive Leistungsfähigkeit

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde in allen eingeschlossenen Studien untersucht und mittels der Skalen SIB oder ADAS-cog gemessen.

### 3.2.1 Memantin in Monotherapie

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse zu kognitiver Leistungsfähigkeit in den Memantin Monotherapie-Studien.

Tab. 4: Ergebnisse zu kognitiver Leistungsfähigkeit (ITT-LOCF), Memantin vs. Plazebo

| **Studie (Dauer)** | **Gruppe** | **Endpunkt** | **N** | **Durchschnittliche Differenz vs. Baseline (SD)** | **Gruppendifferenz vs. Plazebo** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **Differenz [95% - CI]** | **Effekt-richtung** | **Effektgröße [95% - CI]** |
| **Intervention: Memantin vs. Plazebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD** | | | | | | | |
| 10116 (16 Wochen) | Memantin | **SIB** | 124 | 1.40 (10.40) | 0.00 [-2.65, 2.65] | = | 0.00 [-0.25, 0.25] |
| | Plazebo | | 125 | 1.40 (10.90) | | | |
| MEM-MD-01 (24 Wochen) | Memantin | **SIB** | 170 | -2.00 (13.04) | 0.50 [-2.27, 3.27] | ↗ | 0.04 [-0.18, 0.25] |
| | Plazebo | | 165 | -2.50 (12.85) | | | |
| MRZ-9605 (28 Wochen) | Memantin | **SIB** | 126 | -3.96 (11.26) | 5.91 [2.85, 8.97] | ↗ | 0.48 [0.23, 0.73] |
| | Plazebo | | 126 | -9.84 (13.43) | | | |
| 99679 (24 Wochen) | Memantin | **ADAS-cog *** | 166 | 0.55 (6.60) | 1.29 [-0.45, 3.03] | ↗ | 0.20 [-0.07, 0.47] |
| | Plazebo | | 76 | -0.74 (6.31) | | | |
| MEM-MD-10 (24 Wochen) | Memantin | **ADAS-cog *** | 125 | -0.09 (5.94) | 2.16 [0.63, 3.69] | ↗ | 0.34 [0.09, 0.58] |
| | Plazebo | | 140 | -2.25 (6.77) | | | |

**Fettdruck:** Endpunkte, die in den Studien als primär erklärt wurden

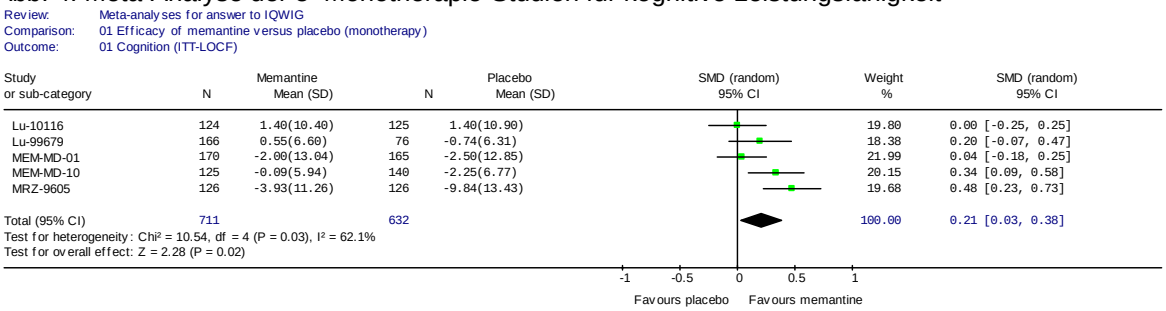
Die Pfeile zeigen, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala im Vergleich zu Plazebo eine Verbesserung anzeigt (Pfeil nach oben) oder eine Verschlechterung (Pfeil nach unten); sie machen jedoch keine Aussagen über das Ausmaß oder die Bedeutung der Wirkung.

*: das Zeichen der ADAS-cog Ergebnisse wurde so umgewandelt, dass er die gleiche Polarität wie die SIB hat

AD: Alzheimer's Disease (Alzheimer-Krankheit), SIB: Severe Impairment Battery, ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, CI: Confidence Interval (Vertrauensintervall), SD: Standard Deviation (Standardabweichung).

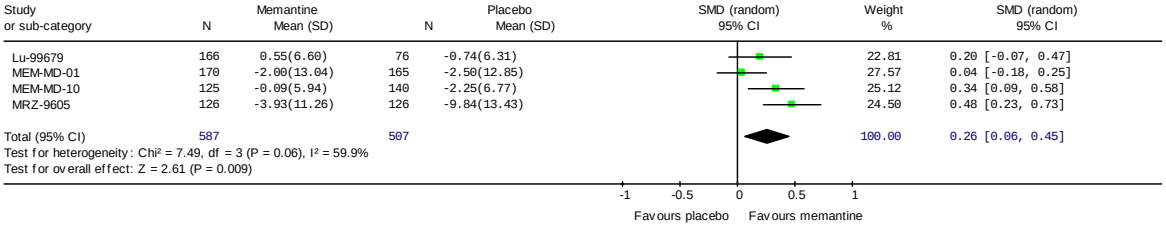
Die Studien MRZ-9605 und MEM-MD-10 zeigten für die Zielgröße „kognitive Leistungsfähigkeit" eine statistisch signifikante Wirkung zugunsten von Memantin. Die drei anderen Studien zeigten einen positiven Trend. Wie bereits im IQWiG Vorbericht erwähnt, führte darüber hinaus eine nachträgliche im Rahmen der MEM-MD-01 Studie anhand des Wilcoxon-Mann-Whitney Tests durchgeführte, explorative Analyse zu einem statistisch signifikanten Ergebnis.

Abb. 4: Meta-Analyse der 5 Monotherapie-Studien für kognitive Leistungsfähigkeit




Die Heterogenität liegt über 50% (u.a. vergleichbar mit Größenordnungen aus dem Abschlussbericht A05-19A zu Cholinesterasehemmern), so dass ein Modell mit zufälligen Effekten berechnet wurde. Die Meta-Analyse der 5 Monotherapie-Studien ist statistisch signifikant zugunsten von Memantin (Abbildung 4). Eine Meta-Analyse ohne Studie 10116 bestätigt die Robustheit der Ergebnisse, der Unterschied ist ebenfalls signifikant (Abbildung 5).

Abb. 5: Meta-Analyse der Monotherapie-Studien für kognitive Leistungsfähigkeit ohne Studie 10116




Zusammenfassend belegen die vorliegenden Daten einen deutlich signifikanten Nutzen durch die Monotherapie mit Memantin bei der Zielgröße kognitive Leistungsfähigkeit.

### 3.2.2 Memantin in Add-on-Therapie

Tab. 5: Ergebnisse für kognitive Leistungsfähigkeit (ITT-LOCF), Memantin vs. Plazebo als Add-on zu Donepezil

| **Studie (Dauer)** | **Gruppe** | **End-punkt** | **N** | **Durchschnitt-liche Differenz vs. Baseline (SD)** | **Gruppendifferenz vs. Plazebo** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **Differenz [95% - CI]** | **Effekt-richtung** | **Effektgröße [95% - CI]** |
| **Intervention: Memantin + Donepezil vs. Plazebo + Donepezil – Patienten mit moderater bis schwerer AD** | | | | | | | |
| MEM-MD-02 (24 Wochen) | Memantin +Donepezil | **SIB** | 198 | 0.90 (9.43) | 3.40 [1.51, 5.29] | ↗ | 0.36 [0.16, 0.55] |
| | Plazebo +Donepezil | | 196 | -2.50 (9.66) | | | |
| MEM-MD-12 (24 Wochen) | Memantin + AChEI | **ADAS-cog *** | 149 | -0.93 (6.07) | 1.06 [-0.37, 2.49] | ↗ | 0.17 [-0.06, 0.40] |
| | Plazebo + AChEI | | 145 | -1.99 (6.40) | | | |

**Fettdruck:** Endpunkte, die in den Studien als primär erklärt wurden

Die Pfeile zeigen, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala im Vergleich zu Plazebo eine Verbesserung anzeigt (Pfeil nach oben) oder eine Verschlechterung (Pfeil nach unten); sie machen jedoch keine Aussagen über das Ausmaß oder die Bedeutung der Wirkung.

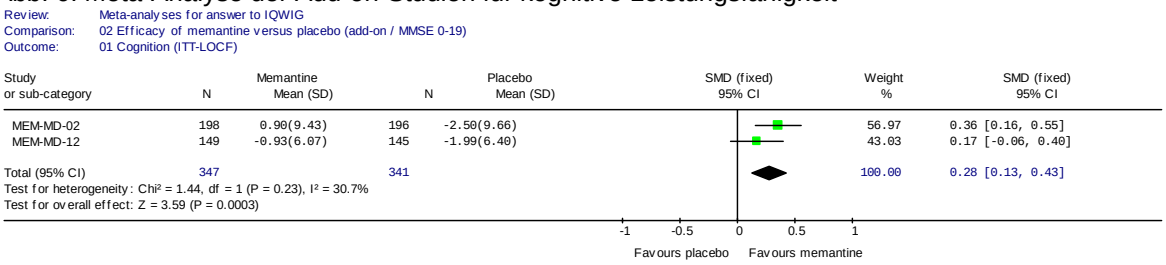
*: das Zeichen der ADAS-cog Ergebnisse wurde so umgewandelt, dass er die gleiche Polarität wie die SIB hat

AD: Alzheimer's Disease (Alzheimer-Krankheit), SIB: Severe Impairment Battery, ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, CI: Confidence Interval (Vertrauensintervall), SD: Standard Deviation (Standardabweichung).

Wie bereits im IQWiG Vorbericht erwähnt, konnte in der Memantin-Gruppe der MEM-MD-02 Studie eine Verbesserung auf der SIB Skala im Vergleich zur Baseline beobachtet werden, wohingegen sich der Wert in der Plazebo-Gruppe verschlechterte. Die Verbesserung unter Memantin Behandlung war statistisch signifikant. In MEM-MD-12 wurde ein Trend zu einer geringeren Verschlechterung der Zielgröße „kognitive Leistungsfähigkeit“ unter Memantin Therapie beobachtet.

Die Meta-Analyse der beiden Add-on-Studien zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten von Memantin (Abbildung 6) bei der Zielgröße „kognitive Leistungsfähigkeit“.

Abb. 6: Meta-Analyse der Add-on-Studien für kognitive Leistungsfähigkeit




Zusammenfassend belegen die vorliegenden Daten einen signifikanten Nutzen von Memantin als Add-on-Therapie hinsichtlich der Zielgröße „kognitive Leistungsfähigkeit“ bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz.

### 3.3. Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (Verhaltenssymptome)

Verhaltenssymptome von Patienten mit Alzheimer Demenz wurden in allen eingeschlossenen Studien untersucht und mithilfe der NPI Skala bewertet.

3.3.1 Memantin in Monotherapie

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse für Zielgröße „Verhaltenssymptome“ im Rahmen der Memantin Monotherapie-Studien.

Tab. 6: Ergebnisse für Verhaltenssymptome (ITT-LOCF), Memantin vs. Plazebo.

| **Studie (Dauer)** | **Gruppe** | **Endpunkt** | **N** | **Durchschnitt-liche Differenz vs. Baseline (SD)** | **Gruppendifferenz vs. Plazebo** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **Differenz [95% - CI]** | **Effekt-richtung** | **Effektgröße [95% - CI]** |
| **Intervention: Memantin vs. Plazebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD** | | | | | | | |
| 10116 (16 Wochen) | Memantin | NPI | 121 | -3.30 (12.60) | -3.30 [-6.28, -0.32] | ↗ | -0.28 [-0.53, -0.02] |
| | Plazebo | | 121 | 0.00 (11.00) | | | |
| MEM-MD-01 (24 Wochen) | Memantin | NPI | 161 | 1.00(16.50) | -0.10 [-3.84, 3.64] | ↗ | -0.01 [-0.23, 0.22] |
| | Plazebo | | 154 | 1.10 (17.37) | | | |
| MRZ-9605 (28 Wochen) | Memantin | NPI | 126 | 0.44 (15.38) | -3.19 [-7.02, 0.64] | ↗ | -0.21 [-0.45, 0.04] |
| | Plazebo | | 126 | 3.63 (15.62) | | | |
| 99679 (24 Wochen) | Memantin | **NPI** | 163 | -0.07 (10.06) | 1.00 [-1.87, 3.87] | ↘ | 0.10 [-0.18, 0.38] |
| | Plazebo | | 71 | -1.07 (10.42) | | | |
| MEM-MD-10 (24 Wochen) | Memantin | **NPI** | 123 | 0.24 (13.14) | -3.80 [-7.29, -0.31] | ↗ | -0.26 [-0.51, -0.02] |
| | Plazebo | | 136 | 4.04 (15.51) | | | |

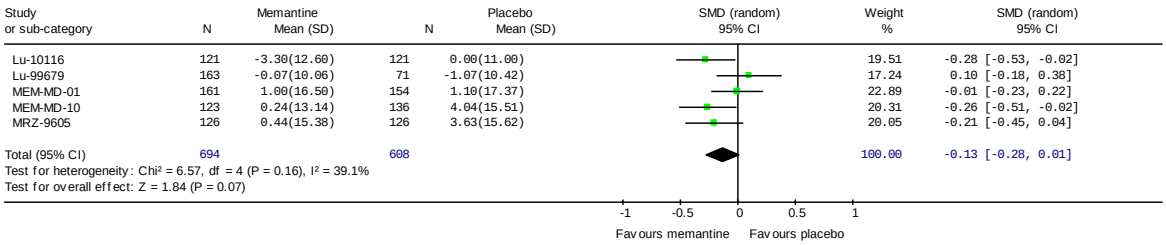
**Fettdruck:** Endpunkte, die in den Studien als primär erklärt wurden

Die Pfeile zeigen, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala im Vergleich zu Plazebo eine Verbesserung anzeigt (Pfeil nach oben) oder eine Verschlechterung (Pfeil nach unten); sie machen jedoch keine Aussagen über das Ausmaß oder die Bedeutung der Wirkung.

AD: Alzheimer’s Disease (Alzheimer-Krankheit), NPI: Neuro-psychiatric Inventory, CI: Confidence Interval (Vertrauensintervall), SD: Standard Deviation (Standardabweichung).

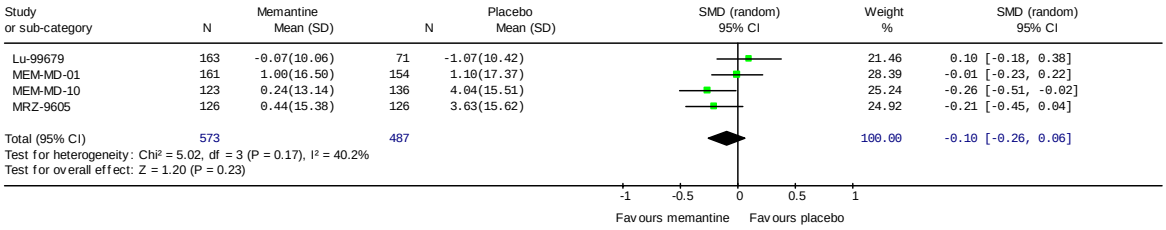
Die Studien 10116 und MEM-MD-10 zeigten für die Zielgröße „Verhaltenssymptome“ eine statistisch signifikante Wirkung zugunsten von Memantin mit relevantem Effektmaß. Zwei weitere Studien zeigten eine numerische Überlegenheit.

Abb. 7: Meta-Analyse der 5 Monotherapie-Studien für Verhaltenssymptome




Die Meta-Analyse der fünf Studien zeigt einen Unterschied zugunsten von Memantin (Abbildung 7). Eine Meta-Analyse ohne Studie 10116 bestätigt diese Ergebnisse zugunsten von Memantin (Abbildung 8).

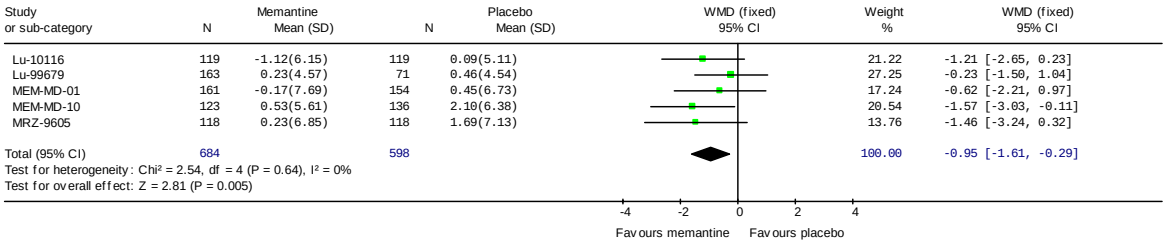
Abb. 8: Meta-Analyse der Monotherapie-Studien für Verhaltenssymptome ohne Studie 10116




Zusätzliche Ergebnisse der NPI Cluster-Analyse:

Im Vergleich zu Plazebo verringert Memantin deutlich psychotische Symptome (Abbildung 9).

Abb. 9: Meta-Analyse der 5 Monotherapie-Studien für psychotische Symptome




Zusammenfassend bestätigen die vorliegenden Daten den Nutzen einer Monotherapie mit Memantin in der Zielgröße „Verhaltenssymptome“ und zeigen einen signifikanten Nutzen bei psychotischen Symptomen.

### 3.3.2 Memantin in Add-on-Therapie

Tab. 7: Ergebnisse für Verhaltenssymptome (ITT-LOCF), Memantin vs. Plazebo als Add-on zu Donepezil

| Studie (Dauer) | Gruppe | Endpunkt | N | Durchschnittliche Differenz vs. Baseline (SD) | Gruppendifferenz vs. Plazebo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Differenz [95% - CI] | Effekt-richtung | Effektgröße [95% - CI] |
| **Intervention: Memantin + Donepezil vs. Plazebo + Donepezil - Patienten mit moderater bis schwerer AD** | | | | | | | |
| MEM-MD-02 (24 Wochen) | Memantin +Donepezil | NPI | 193 | -0.10 (11.20) | -3.80 [-6.35, -1.25] | ↗ | -0.30 [-0.50, -0.10] |
| | Plazebo +Donepezil | | 189 | 3.70 (14.00) | | | |
| MEM-MD-12 (24 Wochen) | Memantin + AChEI | NPI | 149 | 1.82 (11.91) | 0.77 [-1.89, 3.43] | ↘ | 0.07 [-0.16, 0.30] |
| | Plazebo + AChEI | | 142 | 1.05 (11.20) | | | |

**Fettdruck:** Endpunkte, die in den Studien als primär erklärt wurden

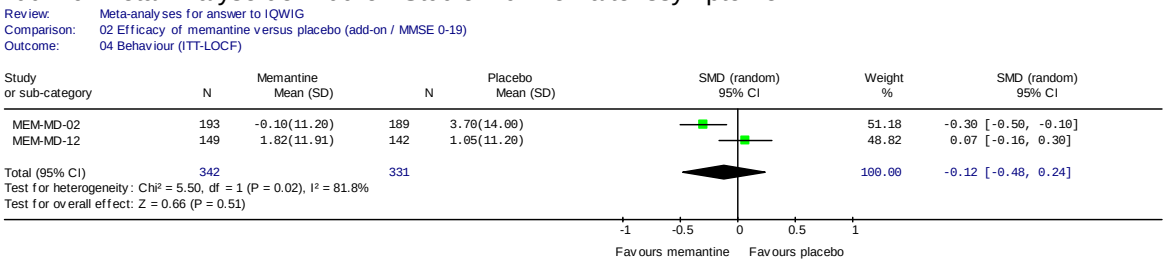
Die Pfeile zeigen, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala im Vergleich zu Plazebo eine Verbesserung anzeigt (Pfeil nach oben) oder eine Verschlechterung (Pfeil nach unten); sie machen jedoch keine Aussagen über das Ausmaß oder die Bedeutung der Wirkung.

AD: Alzheimer's Disease (Alzheimer-Krankheit), NPI: Neuro-psychiatric Inventory, CI: Confidence Interval (Vertrauensintervall), SD: Standard Deviation (Standardabweichung).

Wie bereits im IQWiG-Vorbericht ausgeführt, nahm der NPI-Wert in der MEM-MD-02 Studie in der Interventionsgruppe ab, d.h. eine Verbesserung der psychopathologischen Symptome trat ein. Demgegenüber stieg der Wert in der Plazebo-Gruppe an, eine Verschlechterung war die Folge. Der Unterschied zugunsten von Memantin war statistisch signifikant mit einem relevanten Effektmaß. In der Studie MEM-MD-12 zeigten die Daten keinen Effekt zugunsten von Memantin.

Die Meta-Analyse der beiden Studien zeigt einen Unterschied zugunsten von Memantin (Abbildung 10).

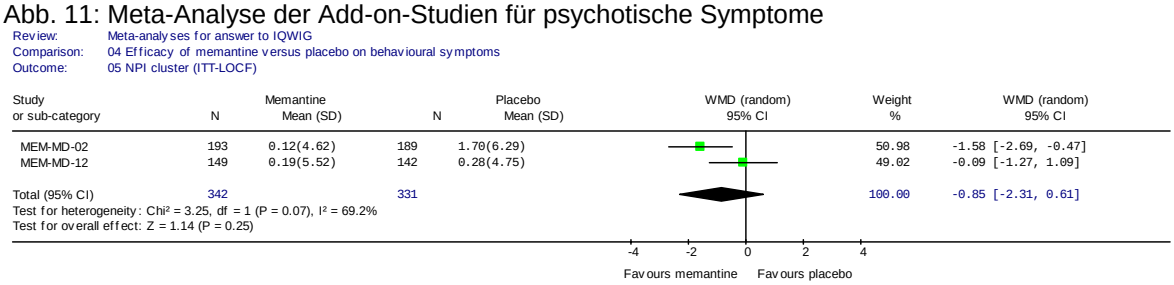
Abb. 10: Meta-Analyse der Add-on-Studien für Verhaltenssymptome



Zusätzliche Ergebnisse der NPI Cluster-Analyse:

Im Vergleich zu Plazebo verringert Memantin als Add-on-Therapie psychotische Symptome (Abbildung 11).

Abb. 11: Meta-Analyse der Add-on-Studien für psychotische Symptome




Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Daten einen Nutzen von Memantin als Add-on-Therapie in der Zielgröße „Verhaltenssymptome“ und bei psychotischen Symptomen.

### 3.4. Klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck (klinischer Eindruck)

In allen klinischen Studien, mit Ausnahme der Studie 10116, wurde die CIBIC-plus Skala verwendet, um klinisch relevante Veränderungen im klinischen Eindruck des Patienten zu dokumentieren.

3.4.1 Memantin in Monotherapie

Tabelle 8 zeigt die Resultate hinsichtlich der Zielgröße „klinischer Eindruck“ für die Memantin Monotherapie-Studien.

Tab. 8: Ergebnisse für den klinischen Eindruck (ITT-LOCF), Memantin vs. Plazebo.

| **Studie (Dauer)** | **Gruppe** | **Endpunkt** | **N** | **Durchschnittliche Differenz vs. Baseline (SD)** | **Gruppendifferenz vs. Plazebo** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **Differenz [95% - CI]** | **Effekt-richtung** | **Effektgröße [95% - CI]** |
| **Intervention: Memantin vs. Plazebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD** | | | | | | | |
| MEM-MD-01 (24 Wochen) | Memantin | CIBIC-plus | 171 | 4.30 (1.00) | -0.30 [-0.51, -0.09] | ↗ | -0.30 [-0.52, -0.08] |
| | Plazebo | | 163 | 4.60 (1.00) | | | |
| MRZ-9605 (28 Wochen) | Memantin | CIBIC-plus | 126 | 4.48 (1.09) | -0.25 [-0.52, 0.02] | ↗ | -0.23 [-0.48, 0.02] |
| | Plazebo | | 126 | 4.73 (1.07) | | | |
| 99679 (24 Wochen) | Memantin | CIBIC-plus | 166 | 4.30 (1.18) | -0.17 [-0.51, 0.17] | ↗ | -0.14 [-0.41, 0.13] |
| | Plazebo | | 76 | 4.47 (1.26) | | | |
| MEM-MD-10 (24 Wochen) | Memantin | CIBIC-plus | 126 | 4.33 (0.92) | -0.34 [-0.57, -0.11] | ↗ | -0.35 [-0.59, -0.10] |
| | Plazebo | | 139 | 4.67 (1.03) | | | |

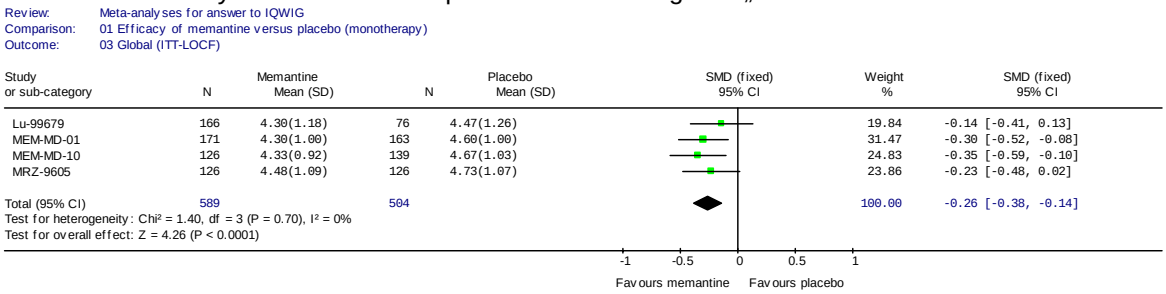
**Fettdruck:** Endpunkte, die in den Studien als primär erklärt wurden

Die Pfeile zeigen, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala im Vergleich zu Plazebo eine Verbesserung anzeigt (Pfeil nach oben) oder eine Verschlechterung (Pfeil nach unten); sie machen jedoch keine Aussagen über das Ausmaß oder die Bedeutung der Wirkung.

AD: Alzheimer Demenz, CIBIC-plus: Clinician’s Interview-Based Impression of Change with additional caregiver input, CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall), SD: Standard Deviation (Standardabweichung).

Die Studien MEM-MD-01 und MEM-MD-10 zeigten bezüglich der Zielgröße “klinischer Eindruck” einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Memantin. Zwei weitere Studien zeigten einen Trend zugunsten von Memantin.

Abb. 12: Meta-Analyse von Monotherapie-Studien zur Zielgröße „klinischer Eindruck“.




Zusammenfassend zeigen die Daten einen deutlichen Nutzen einer Memantin Monotherapie in Bezug auf die Zielgröße „klinischer Eindruck“.

### 3.4.2 Memantin in Add-on-Therapie

Tab. 9: Ergebnisse für den klinischen Eindruck (ITT-LOCF), Memantin vs. Plazebo in der Add-on-Therapie

| **Studie (Dauer)** | **Gruppe** | **Endpunkt** | **N** | **Durchschnitt-liche Differenz vs. Baseline (SD)** | **Gruppendifferenz vs. Plazebo** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **Differenz [95% - CI]** | **Effekt-richtung** | **Effektgröße [95% - CI]** |
| **Intervention: Memantin + Donepezil vs. Plazebo + Donepezil – Patienten mit moderater bis schwerer AD** | | | | | | | |
| MEM-MD-02 (24 Wochen) | Memantin +Donepezil | CIBIC-plus | 198 | 4.41 (1.05) | -0.25 [-0.46, -0.04] | ↗ | -0.24 [-0.44, -0.04] |
| | Plazebo +Donepezil | | 196 | 4.66 (1.05) | | | |
| MEM-MD-12 (24 Wochen) | Memantin + AChEI | CIBIC-plus | 151 | 4.50 (0.97) | -0.05 [-0.27, 0.17] | ↗ | -0.05 [-0.28, 0.18] |
| | Plazebo + AChEI | | 146 | 4.55 (0.98) | | | |

**Fettdruck:** Endpunkte, die in den Studien als primär erklärt wurden

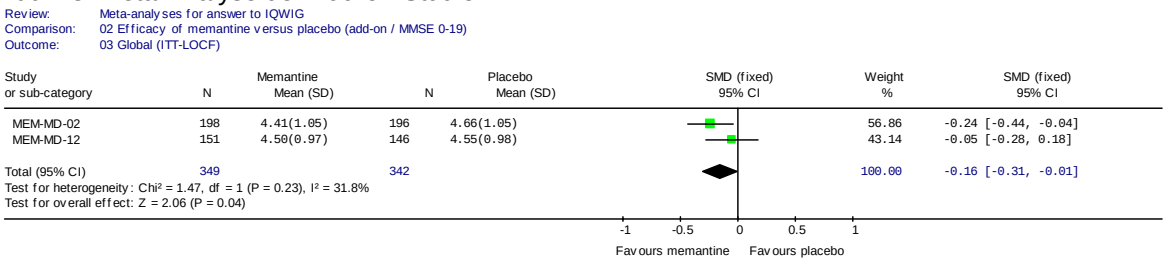
Die Pfeile zeigen, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala im Vergleich zu Plazebo eine Verbesserung anzeigt (Pfeil nach oben) oder eine Verschlechterung (Pfeil nach unten); sie machen jedoch keine Aussagen über das Ausmaß oder die Bedeutung der Wirkung.

AD: Alzheimer Demenz, CIBIC-plus: Clinician’s Interview-Based Impression of Change with additional caregiver input, CI: Confidence Interval (Konfidenzintervall), SD: Standard Deviation (Standardabweichung).

Wie im IQWiG-Vorbericht erwähnt, wurde in der Studie MEM-MD-02 eine Zunahme der durchschnittlichen CIBIC-plus Werte in beiden Therapiegruppen im Sinne einer klinischen Verschlechterung festgestellt. Die klinische Verschlechterung war jedoch in der Memantin Gruppe signifikant geringer und mit einem klinisch relevanten Effekt ausgeprägt. In der Studie MEM-MD-12 wurde ein Trend zugunsten von Memantin beobachtet.

Meta-Analysen der beiden Studien zur Add-on-Therapie zeigen einen signifikanten Nutzen von Memantin in der Zielgröße „klinischer Eindruck“ (Abbildung 13).

Abb. 13: Meta-Analyse der Add-on-Studien




Zusammenfassend zeigen die präsentierten Daten einen signifikanten Nutzen einer Add-on-Therapie bei der Zielgröße „klinischer Eindruck“ bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz.

## 3.5. Responderanalyse: Resultate zur klinischen Verschlechterung

Tabellen 10 und 11 zeigen die Responderanalysen für eine deutliche klinische Verschlechterung und jeglicher klinischer Verschlechterung [7]:

Tab. 10: Responderraten unter Verwendung der Definition “jegliche klinische Verschlechterung”

| | **Studien** | **Memantin** | | | **Plazebo** | | | **Differenz** | **P-Wert** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Nw** | **Nt** | **%** | **Nw** | **Nt** | **%** | | |
| Monotherapie | MRZ-9605 | 33 | 118 | 27.97% | 51 | 117 | 43.59% | -15.62% | 0.0144 |
| | MEM-MD-01 | 26 | 170 | 15.29% | 37 | 165 | 22.42% | -7.13% | 0.1236 |
| | 99679 | 22 | 163 | 13.50% | 15 | 71 | 21.13% | -7.63% | 0.1723 |
| | MEM-MD-10 | 18 | 125 | 14.40% | 47 | 140 | 33.57% | -19.17% | 0.0003 |
| | *Gesamt* | 99 | 576 | 17.19% | 150 | 493 | 30.43% | -13.24% | <0.0001 |
| Add-on-Therapie | MEM-MD-02 | 33 | 198 | 16.67% | 53 | 196 | 27.04% | -10.37% | 0.0147 |
| | MEM-MD-12 | 37 | 149 | 24.83% | 41 | 145 | 28.28% | -3.44% | 0.5122 |
| | *Gesamt* | 70 | 347 | 20.17% | 94 | 341 | 27.57% | -7.39% | 0.0253 |
| *Gesamt* | | 169 | 923 | 18.31% | 244 | 834 | 29.26% | -10.95% | <0.0001 |

Nw: Anzahl Patienten mit jeglicher klinischer Verschlechterung
Nt: Gesamtzahl Patienten
P-Wert des Fisher Exakt Test

Tab. 11: Responderraten unter Verwendung der Definition “deutliche klinische Verschlechterung”

| | Studien | Memantin | | | Plazebo | | | Differenz | P-Wert |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Nw | Nt | % | Nw | Nt | % | | |
| Monotherapie | MRZ-9605 | 25 | 118 | 21.19% | 46 | 117 | 39.32% | -18.13% | 0.0029 |
| | MEM-MD-01 | 19 | 170 | 11.18% | 29 | 165 | 17.58% | -6.40% | 0.1185 |
| | 99679 | 16 | 163 | 9.82% | 11 | 71 | 15.49% | -5.68% | 0.2652 |
| | MEM-MD-10 | 10 | 125 | 8.00% | 31 | 140 | 22.14% | -14.14% | 0.0019 |
| | *Gesamt* | 70 | 576 | 12.15% | 117 | 493 | 23.73% | -11.58% | <0.0001 |
| Add-on-Therapie | MEM-MD-02 | 14 | 198 | 7.07% | 37 | 196 | 18.88% | -11.81% | 0.0005 |
| | MEM-MD-12 | 20 | 149 | 13.42% | 27 | 145 | 18.62% | -5.20% | 0.2659 |
| | *Gesamt* | 34 | 347 | 9.80% | 64 | 341 | 18.77% | -8.97% | 0.0010 |
| *Gesamt* | | 104 | 923 | 11.27% | 181 | 834 | 21.70% | -10.44% | <0.0001 |

Nw: Anzahl Patienten mit deutlicher klinischer Verschlechterung
Nt: Gesamtzahl Patienten
P-Wert des Fisher Exakt Test

Diese Auswertungen zeigen einen deutlichen Vorteil von Memantin gegenüber Plazebo und belegen einen signifikanten sowie relevanten Effekt in Bezug auf die Prävention einer klinischen Verschlechterung.

## 3.6. Sensitivitätsanalysen aller Studien

### 3.6.1 Meta-Analysen gemäß EMEA

Die zusätzlichen Meta-Analysen basieren auf der Methodik der EMEA-Evaluation. Ergebnisse aus 7 Studien zur Memantin Monotherapie und Add-on-Therapie werden in den Abbildungen 14 bis 17 dargestellt.

Abb. 14: Meta-Analyse der Studien zur Monotherapie und Add-on-Therapie bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens

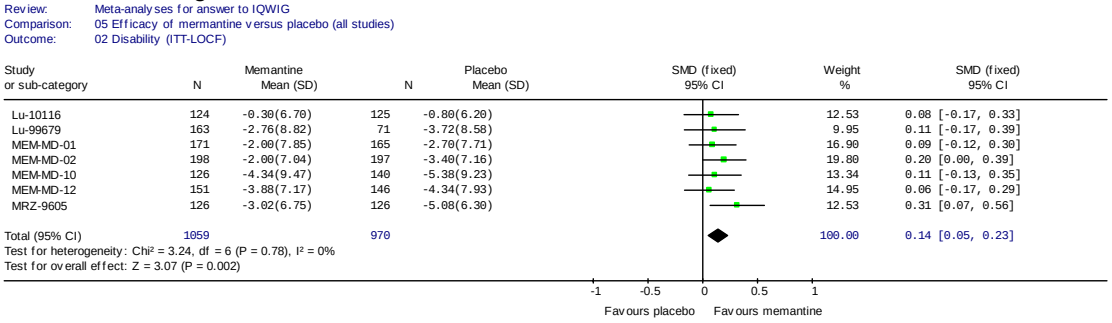


Abb. 15: Meta-Analyse der Studien zur Monotherapie und Add-on-Therapie bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit

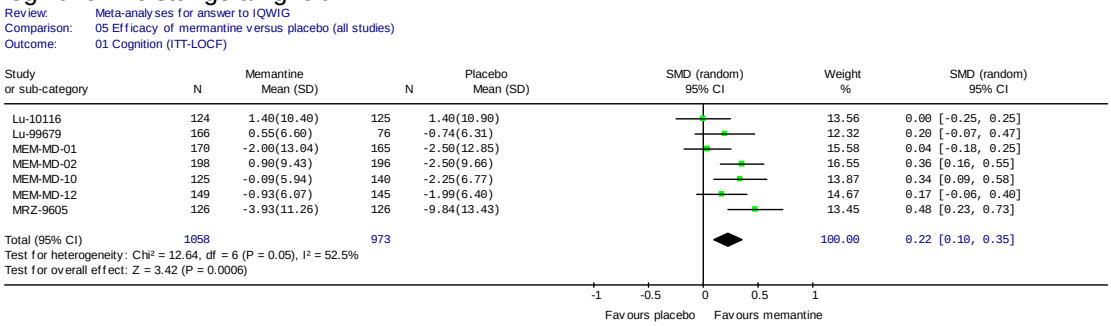



Abb. 16 Meta-Analyse der Studien zur Monotherapie und Add-on-Therapie bezüglich der Verhaltenssymptome

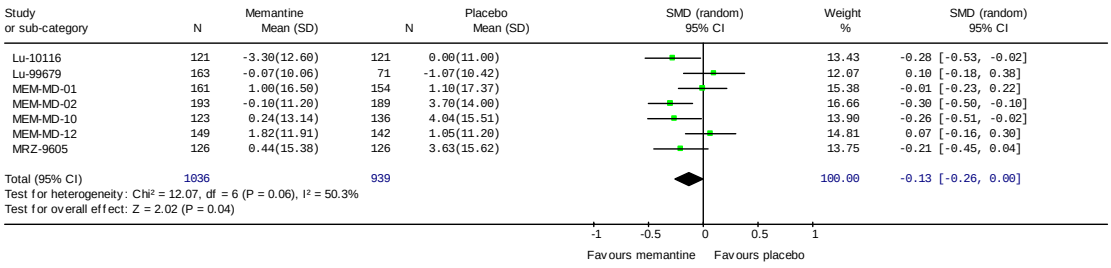



Abb. 17: Meta-Analyse der Studien zur Monotherapie und Add-on-Therapie bezüglich des NPI-Clusters psychotische Symptome

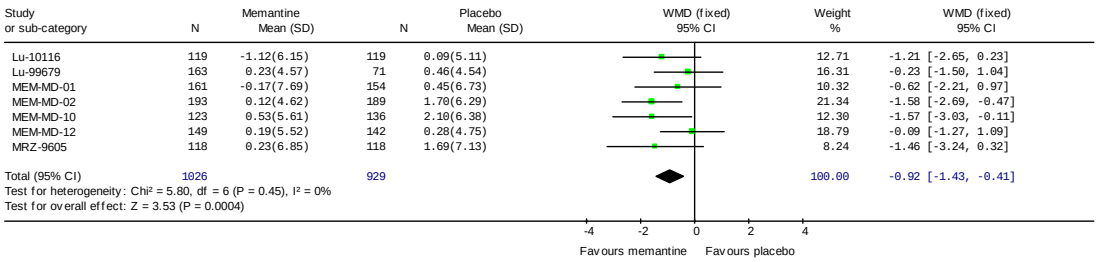
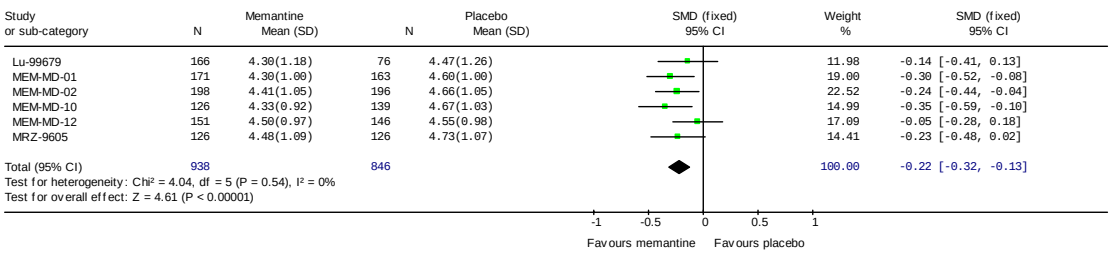



Abb. 18: Meta-Analyse der Studien zur Monotherapie und Add-on-Therapie bezüglich des klinischen Eindrucks



Ein signifikanter Nutzen von Memantin wird in vier Zielgrößen dokumentiert. Dieses Ergebnis stützt die Robustheit der vorherigen Meta-Analysen, die gemäß der IQWiG-Methodik durchgeführt wurden.

### 3.6.2 Meta-Analysen gemäß Cochrane-Collaboration

Die folgenden Meta-Analysen basieren auf der Methodik der Cochrane-Collaboration; Daten aus bis zu 9 Studien wurden berücksichtigt, wenn die entsprechenden Zielgrößen erhoben wurden. Für die Analysen, deren Ergebnisse in den Abbildungen 19 bis 22 dargestellt sind, wurden LOCF-Daten verwendet mit Ausnahme der Studie IE-2101, für die lediglich OC-Daten verfügbar waren.

Abb. 19: Meta-Analyse von acht Studien zur Monotherapie und Add-on-Therapie bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens

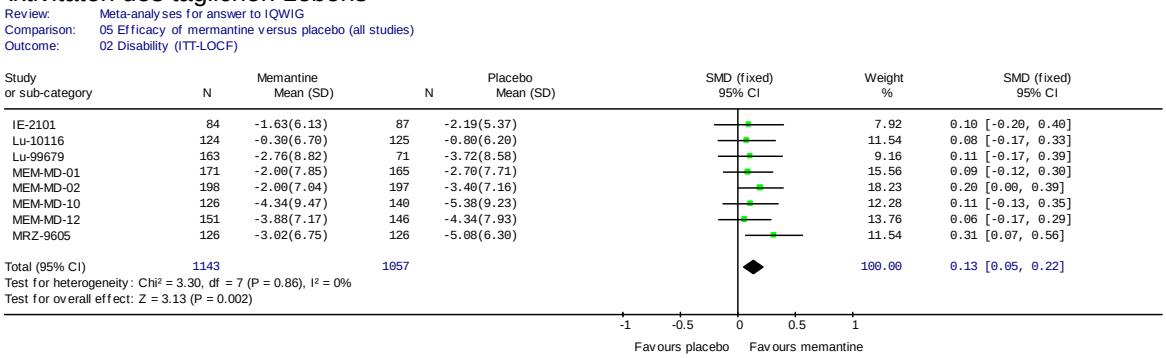



Abb. 20: Meta-Analyse von acht Studien zur Monotherapie und Add-on-Therapie bezüglich kognitiver Leistungsfähigkeit

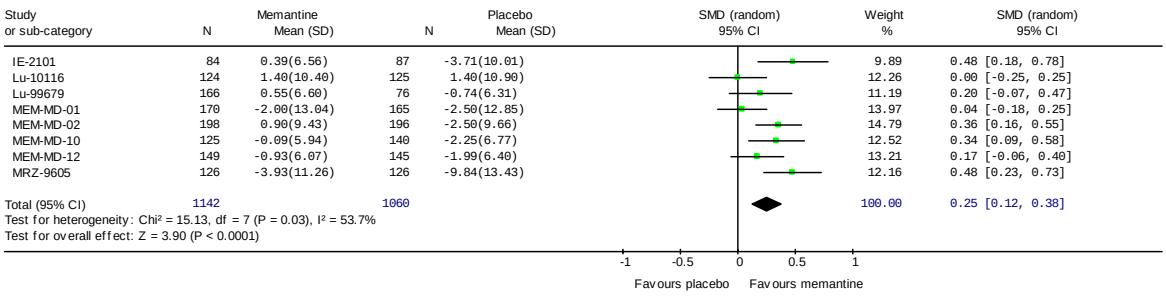


Abb. 21: Meta-Analyse von neun Studien zur Monotherapie und Add-on-Therapie bezüglich Verhaltenssymptomen

Review: Meta-analyses for answer to IQWIG
Comparison: 05 Efficacy of mermantine versus placebo (all studies)
Outcome: 04 Behaviour (ITT-LOCF)

| Study or sub-category | N | Memantine Mean (SD) | N | Placebo Mean (SD) | SMD (random) 95% CI | Weight % | SMD (random) 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IE-2101 | 84 | -2.06(9.39) | 87 | -0.91(9.10) | | 8.53 | -0.12 [-0.42, 0.18] |
| Lu-10116 | 121 | -3.30(12.60) | 121 | 0.00(11.00) | | 10.65 | -0.28 [-0.53, -0.02] |
| Lu-99679 | 163 | -0.07(10.06) | 71 | -1.07(10.42) | | 9.42 | 0.10 [-0.18, 0.38] |
| MEM-MD-01 | 161 | 1.00(16.50) | 154 | 1.10(17.37) | | 12.48 | -0.01 [-0.23, 0.22] |
| MEM-MD-02 | 193 | -0.10(11.20) | 189 | 3.70(14.00) | | 13.73 | -0.30 [-0.50, -0.10] |
| MEM-MD-10 | 123 | 0.24(13.14) | 136 | 4.04(15.51) | | 11.09 | -0.26 [-0.51, -0.02] |
| MEM-MD-12 | 149 | 1.82(11.91) | 142 | 1.05(11.20) | | 11.93 | 0.07 [-0.16, 0.30] |
| MEM-MD-22 | 132 | -2.80(15.51) | 130 | -3.10(14.14) | | 11.24 | 0.02 [-0.22, 0.26] |
| MRZ-9605 | 126 | 0.44(15.38) | 126 | 3.63(15.62) | | 10.94 | -0.21 [-0.45, 0.04] |
| Total (95% CI) | 1252 | | 1156 | | | 100.00 | -0.11 [-0.22, -0.01] |

Test for heterogeneity: Chi² = 13.48, df = 8 (P = 0.10), I² = 40.6%
Test for overall effect: Z = 2.12 (P = 0.03)

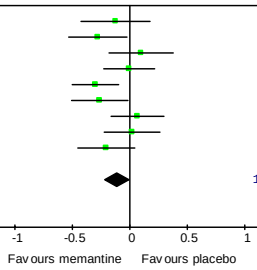
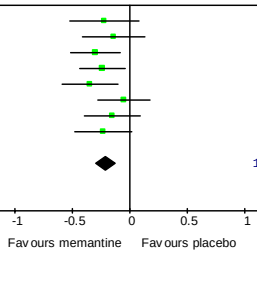



Abb. 22: Meta-Analyse von acht Studien zur Monotherapie und Add-on-Therapie bezüglich klinischer Eindruck

Review: Meta-analyses for answer to IQWIG
Comparison: 05 Efficacy of mermantine versus placebo (all studies)
Outcome: 03 Global (ITT-LOCF)

| Study or sub-category | N | Memantine Mean (SD) | N | Placebo Mean (SD) | SMD (fixed) 95% CI | Weight % | SMD (fixed) 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IE-2101 | 84 | 4.36(1.64) | 87 | 4.69(1.31) | | 7.84 | -0.22 [-0.52, 0.08] |
| Lu-99679 | 166 | 4.30(1.18) | 76 | 4.47(1.26) | | 9.61 | -0.14 [-0.41, 0.13] |
| MEM-MD-01 | 171 | 4.30(1.00) | 163 | 4.60(1.00) | | 15.24 | -0.30 [-0.52, -0.08] |
| MEM-MD-02 | 198 | 4.41(1.05) | 196 | 4.66(1.05) | | 18.06 | -0.24 [-0.44, -0.04] |
| MEM-MD-10 | 126 | 4.33(0.92) | 139 | 4.67(1.03) | | 12.02 | -0.35 [-0.59, -0.10] |
| MEM-MD-12 | 151 | 4.50(0.97) | 146 | 4.55(0.98) | | 13.70 | -0.05 [-0.28, 0.18] |
| MEM-MD-22 | 131 | 3.60(1.37) | 129 | 3.80(1.25) | | 11.97 | -0.15 [-0.40, 0.09] |
| MRZ-9605 | 126 | 4.48(1.09) | 126 | 4.73(1.07) | | 11.56 | -0.23 [-0.48, 0.02] |
| Total (95% CI) | 1153 | | 1062 | | | 100.00 | -0.21 [-0.30, -0.13] |

Test for heterogeneity: Chi² = 4.31, df = 7 (P = 0.74), I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.95 (P < 0.00001)




Der signifikante Nutzen von Memantin wird in vier Zielgrößen belegt. Diese Ergebnisse stützen die Robustheit der vorherigen Analysen, die gemäß der IQWiG-Methodik und des Vorgehens der EMEA durchgeführt wurden.

## 3.7. Nichterwünschte Effekte des Wirkstoffes

Dem IQWiG werden zusätzliche Daten (Arzneimittelsicherheitsdaten zu Patienten mit moderater AD aus Studien bei leichter bis moderater AD) zur Verfügung gestellt. Die Daten führen zu keinen anderen Schlussfolgerungen als jenen, die bereits im IQWiG-Vorbericht ausgeführt wurden. Memantin hat ein gutes Arzneimittelsicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Entsprechende Meta-Analysen werden in Anlage 2 aufgeführt. Lundbeck ist jedoch unverändert der Auffassung, dass aus Sicht der Pharmakovigilanz eine Analyse auf Basis der vollständigen Daten zu präferieren sei.

# 4. Diskussion

## 4.1. Ergebnisse

- Die gemäß der IQWiG Methodik durchgeführten Meta-Analysen zeigen signifikante Nutzen von Memantin sowohl in der Monotherapie als auch in der Add-on-Therapie:
    - Die Meta-Analysen mit 5 Monotherapie-Studien zeigen signifikante Ergebnisse für die Zielgrößen „kognitive Leistungsfähigkeit“, „Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens“ und „klinischen Eindruck“ sowie für die Gruppe der psychopathologischen Symptome
    - Die Meta-Analysen der beiden Add-on-Studien zeigen signifikante Ergebnisse für die Zielgrößen „kognitive Leistungsfähigkeit“ und „klinischer Eindruck“.
- Die Robustheit der Ergebnisse wird durch die Sensitivitätsanalysen gestützt:
    - Der Ausschluss der Monotherapie-Studie 10116 aus den entsprechenden Meta-Analysen zeigt keine Auswirkungen auf die o. g. Ergebnisse
    - Meta-Analysen mit Monotherapie- und Add-on-Therapie-Studien entsprechend der Methodik der EMEA stützen die Ergebnisse
    - Die Berücksichtigung aller verfügbaren Studien (z. B. entsprechend dem Vorgehen Cochrane-Collaboration) stützt zusätzlich den Nutzen von Memantin in Bezug auf die vier Zielgrößen „kognitive Leistungsfähigkeit“, „Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens“, „klinischer Eindruck“ und „Verhaltenssymptome“.
- Die verfügbaren Sicherheitsdaten von Memantin weisen auf kein erhöhtes Risiko im Vergleich mit Plazebo hin.

## 4.2. Klinische Relevanz

Die Ergebnisse der Meta-Analysen zu den verschiedenen Zielgrößen verdeutlichen die Wirksamkeit von Memantin.

Allerdings ist die Interpretation der Effekte im Hinblick auf die Veränderungen des Gesamtscores bei den verschiedenen Zielgrößen und in den unterschiedlichen Skalen anspruchsvoll.

Im Folgenden wird die klinische Relevanz von Memantin anhand von drei Aspekten dargestellt:

- Symptomverlauf unter Therapie für relevante Zielgrößen
- Interpretation der Effektgröße
- Verzögerung der Progression

4.2.1. Memantin hat Nutzen in Bezug auf die wesentlichen Zielgrößen

Memantin zeigt einen nachweisbaren signifikanten Nutzen in den Zielgrößen „klinischer Eindruck“, „kognitive Leistungsfähigkeit“, „Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens“ und der psychopathologischen Symptome. Die gesamten, einheitlichen Evidenzen aller vier Zielgrößen unterstreichen die positiven Wirkungen von Memantin in der Therapie der moderaten bis schweren Alzheimer Demenz.

Nachfolgend wird die klinische Relevanz der Evidenz von Memantin in den oben genannten Zielgrößen dargestellt.

**Kognitive Leistungsfähigkeit**

Unter dem Begriff 'Kognition' wird ein Komplex von Fähigkeiten zusammengefasst, der u. a. die Aneignung, die Speicherung, die Abstraktion und die Anwendung von Wissen beschreibt. Damit stellt Kognition die Grundlage des zielgerichteten Handelns dar und ihre Beeinträchtigung wirkt sich auch auf andere Bereiche der Alzheimer Demenz aus.

Um die Interpretation der signifikanten Unterschiede zu erleichtern, die mit den Skalen SIB bzw. ADAS-cog nachgewiesen wurden, wurden zwei Analysen zu spezifischen Bereichen der Kognition bei moderater bis schwerer bzw. bei leichter bis moderater AD aufgeführt:

- In einer post-hoc Analyse einer Studie, die über 24 Wochen durchgeführt wurde und bei der Patienten mit moderater bis schwerer AD zusätzlich zu Donepezil mit Memantin behandelt wurden (Studie MEM-MD-02), wurde die Wirkung von Memantin auf die verbale und funktionelle Kommunikation überprüft [10]. Dazu wurden ausgewählte Sprach-Items der SIB als Subskalen für Benennung, Lesen/Schreiben und Verstehen/Wiederholung/Rede verwendet. Des Weiteren wurde aus verschiedenen Items der ADCS-ADL19 und BGP ein Punktwert für die funktionelle Kommunikation errechnet.
  Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die Memantin (20 mg/Tag) erhielten, in der 24.Woche signifikant bessere Werte sowohl auf der Subskala für Benennung (OC: P=0.009; LOCF: P=0.03; MMRM: P=0.02), als auch beim Punktwert der funktionellen Kommunikation (OC: P=0.004; LOCF: P=0.02; MMRM: P=0.004) erzielten als Patienten, die Plazebo erhielten. Insgesamt zeigten in der Memantin-Gruppe signifikant weniger Patienten eine Verschlechterung bezüglich der SIB Subskalen für Benennung (P=0.01) und Lesen/Schreiben (P=0.02) sowie im Punktwert der funktionellen Kommunikation (P=0.009) im Vergleich zu den Patienten, die Plazebo erhalten hatten.

- Mit einer weiteren post-hoc-Analyse einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie, die über 24 Wochen durchgeführt wurde und bei der Patienten mit leichter bis moderater AD mit Memantin behandelt wurden (MEM-MD-10) sollte der spezifische kognitive Nutzen von Memantin überprüft werden [11].

Die Auswertung mittels Mixed-Model-Repeated-Measures-Analyse (MMRM) erfolgte mit den Gesamtscores der Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive Subskala (ADAS-cog), einzelner Items dieser Skala und zusammengefasster Subskalen.

Die Auswertung des ADAS-cog Gesamtscores zeigte, dass Patienten der Plazebo-Gruppe bei allen Visiten ab der 8. Woche eine signifikant stärkere Verschlechterung der Kognition gegenüber dem Ausgangszustand aufwiesen als Patienten, die mit Memantin behandelt wurden. Patienten, die mit Plazebo behandelt wurden, zeigten gegenüber der Memantin-Gruppe signifikante Verschlechterungen in 5 von 11 ADAS-cog Items ($p < 0,05$, MMRM): Orientierung, Sprache, Auffassungsgabe, Wortfindung und Abruf von Arbeitsanweisungen. Die Ergebnisse von 2 (Sprache und Gedächtnis) der 3 Cluster (Sprache, Gedächtnis und Praxis), in denen Subskalen der Items zusammengefasst waren, zeigten einen signifikanten Vorteil für Memantin zum Ende der Studie (Sprache: $p = 0,002$, Gedächtnis: $p = 0,018$, MMRM).

Übereinstimmend mit den o.g. Ergebnissen aus Studien bei Patienten mit moderater bis schwerer AD weist auch diese post-hoc-Analyse darauf hin, dass Memantin für Patienten mit leichter bis moderater AD bei wesentlichen Bereichen der Sprache und einigen Bereichen des Gedächtnisses einen Nutzen hat.

Ein klinisch bedeutsamer Nutzen wurde somit in Bezug auf die Zielgröße „kognitive Leistungsfähigkeit" und auch in Clustern wie Sprache, Gedächtnis, Benennung und Lesen/Schreiben beobachtet.

**Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens**

- Neben dem Verlauf des Gesamtscores können Veränderungen einzelner Items, die sich verschiedenen Schweregraden der AD zuordnen lassen, weitere wichtige Informationen liefern [12; 13]. Für Patienten und deren Angehörige ist nicht nur das ‚Gesamtbild' entscheidend, sondern auch einzelne Symptome, die sich besonders belastend auswirken [14].

- Um die Relevanz der Wirkung auf die Alltagskompetenz zu verstehen, werden folgende methodologischen Überlegungen am Bespiel der ADCS-ADL-Skala diskutiert: Während bei Patienten mit leichter bis moderater AD eine Version der Skala mit 23 Items verwendet wird, umfasst die Version für Patienten mit schwerer AD 19 Items. Letztgenannte Version umfasst ein breiteres Spektrum an grundlegenden Alltagskompetenzen wie Körperpflege, Gang zur Toilette und Baden, während die Version mit 23 Items auch einige kognitiv anspruchsvollere instrumentelle Alltagskompetenzen berücksichtigt, wie Lesen, Einkaufen oder das Einhalten von Terminen.

- Für jedes Item gibt es zwei bis fünf definierte Stufen, die die individuelle Leistung des Patienten beschreiben. Im Rahmen eines Interviews mit dem Pflegenden wird zuerst gefragt, ob der Patient eine spezifische Aktivität innerhalb der letzten vier Wochen auszuführen versucht hat. Anschließend wird eine genauere

Beschreibung der Aktivität anhand von vorgegebenen Antworten erfragt. Bei einigen Items wird die Aktivität z. B. über den Grad der notwendigen Hilfestellung beschrieben. So ergibt sich bei einem ausbleibenden Versuch, eine Aktivität durchzuführen, der niedrigste Punktwert, während die selbständige Ausführung der Aktivität den höchsten Punktwert ergibt. Der Übergang von einem Level auf ein anderes führt zu einer Veränderung des Gesamtscores um einen Punkt; dies mag wenig erscheinen, ist aber in praktischer Hinsicht für die Pflegeperson eine relevante Veränderung.

- Bei Patienten, die mit Memantin behandelt wurden, zeigte die Studie MRZ-9403 [15; 16] signifikante Unterschiede u. a. in der Mobilität der Patienten und den Fähigkeiten, für sich selbst zu sorgen, oder die Toilette zu benutzen gegenüber Patienten, die Plazebo erhielten. Damit zeigen sich Verbesserungen gerade in den Bereichen, die von Angehörigen als besondere Belastung empfunden werden [14]. Die positive Wirkung von Memantin auf Alltagsaktivitäten wurde sowohl in der von Reisberg [17] veröffentlichten Studie nachgewiesen, als auch in der weiteren Analyse von Feldman et al. [18], der die Ergebnisse von Tariot et al. [19] zugrunde lagen.

- Ob ein Patient selbständig zur Toilette gehen kann, oder ob er/sie Beaufsichtigung oder sogar körperliche Hilfe benötigt, hat für Pflegende und Familien selbst dann wichtige ersichtliche Folgen, wenn keine weiteren Veränderungen in der Alltagskompetenz zu beobachten sind.

**Verhaltenssymptome**

- Die NPI Skala fasst verschiedene psychopathologische Symptome zusammen. Es besteht daher die Möglichkeit, dass bei Betrachtung des NPI-Gesamtscores klinisch bedeutende Effekte auf Ebene einzelner Items übersehen werden. Die Analyse der Items ergibt deshalb weitere wichtige Informationen zur Bewertung des Nutzens bei der Zielgröße der psychopathologischen Symptome.

- Die Cluster-Analyse psychopathologischer Symptome zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Memantin gegenüber Plazebo. Psychopathologische Symptome beschleunigen den Krankheitsverlauf und führen häufig zur zusätzlichen Verordnung von Antipsychotika. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der Institutionalisierung und Hospitalisierung, nachdem sich zuvor bereits der Pflegebedarf erhöht hat.

- Memantin vermindert effektiv die psychopathologische Symptomatik. Dies kann den Übergang von der häuslichen in die stationäre Pflege verzögern. Darüber hinaus ist das Auftreten psychopathologischer Symptome oftmals ein Indikator für einen beschleunigten Krankheitsverlauf [20; 21]. Die effektive Behandlung der Symptome durch Memantin verlangsamt damit auch den Krankheitsverlauf.

- Der Nutzen von Memantin auf psychopathologische Symptome wurde nicht nur in klinischen Studien, sondern auch im klinischen Alltag nachgewiesen. Unter

Alltagsbedingungen wurde festgestellt, dass unter Behandlung mit Memantin weniger Antipsychotika eingesetzt wurden. Dies wurde übereinstimmend in 3 verschiedenen epidemiologischen Studien bestätigt, darunter eine, die durch französische Behörden in Auftrag gegeben wurde [22, 23, 24].

### 4.2.2. Interpretation der Effektgröße in Meta-Analysen

Die Anwendung der Effektgröße ist notwendig, wenn Ergebnisse zusammengefasst werden sollen, die auf verschiedenen Skalen basieren. Das IQWiG stützt sich auf die von Cohen beschriebene Methode, in der eine Wirkung als klein, mittel oder groß beschrieben wird, die den Werten der standardisierten Effektgröße von 0,2, 0,5 bzw. 0,8 entspricht. Die genannten Werte sollten aber kritisch angewendet werden. Cohen selber schrieb „there is a certain risk in inherent in offering conventional operational definitions for those terms for use in power analysis in a diverse filed of inquiry as behavioral science" [25]. Des Weiteren muss die Anwendung der genannten Werte im Hinblick auf ältere Populationen hinterfragt werden. Rosendahl weist darauf hin, dass Effektgrößen wahrscheinlich die Wirkung von Interventionen bei älteren Menschen unterschätzen [26].

Die standardisierten Effekte von Memantin liegen im Bereich anderer Antidementiva. Effektstärken der Zielgrößen „kognitive Leistungsfähigkeit" und „klinischer Eindruck" liegen oberhalb von 0,25, die der Zielgröße „Beeinträchtigung des täglichen Lebens" bei 0,14.

Das IQWiG vergleicht die Effektgrößen von Memantin mit denjenigen der Cholinesterasehemmer. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die für Cholinesterasehemmer berechneten Effektgrößen im Vergleich zu Memantin auf Studien beruhen, in die leichter erkrankte, jüngere Patienten eingeschlossen wurden.

Wie bereits vom IQWiG bei der Bewertung der Cholinesterasehemmer angemerkt, müssen sowohl die Effekte als auch die Risiken betrachtet werden, um Aussagen über die klinische Relevanz zu treffen. Zwar sind Effektstärken der Cholinesterasehemmer bei der Zielgröße „kognitive Leistungsfähigkeit" größer als bei Memantin, aber gleichzeitig treten signifikant mehr Nebenwirkungen und Therapieabbrüche im Vergleich zu Plazebo auf als bei Memantin (Nebenwirkungen und Abbruchraten auf Plazebo-Niveau). Memantin hat eine positive Nutzen-Risiko Relation bei relevanten Effektstärken und einem Risiko im Bereich von Plazebo.

### 4.2.3 Memantin verzögert die Progression der Erkrankung

Die klinische Relevanz der Ergebnisse aus Studien mit Memantin wird durch Responder-Analysen gestützt.

Alzheimer Demenz ist eine progressive, neurodegenerative Erkrankung. Die Verzögerung der klinischen Verschlechterung und die Reduktion der psychopathologischen Symptome sind sowohl aus klinischer Sicht als auch für Patienten und Pflegende ein relevantes Behandlungsziel. Dies gilt besonders für Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz, bei denen die Progredienz der Erkrankung

besonders stark ausgeprägt ist und für Patienten und deren Familien die größte Belastung darstellt. Memantin ist der einzige Wirkstoff, der in der EU für die Behandlung der moderaten bis schweren Alzheimer Demenz zugelassen ist.

Im Rahmen der europäischen Zulassung wurden Responder-Analysen von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz vorgelegt, die den progressiven, neurodegenerativen Krankheitsverlauf berücksichtigen. In diesen Analysen wird der Grad der klinischen Verschlechterung in einem definierten Zeitraum bewertet. Damit steht ein klinisch relevanteres Maß für die Beurteilung des Behandlungserfolgs zur Verfügung.

Post-hoc Responder-Analysen klinischer Studien zeigten einen wesentlich geringeren Patientenanteil unter Memantin Therapie mit klinischer Verschlechterung als unter Plazebo.

Die Ergebnisse der Responder-Analysen werden durch eine Studie gestützt, die in Italien unter Alltagsbedingungen durchgeführt wurde. Die von der Region Lombardei in Auftrag gegebene Studie hat positive Effekte von Memantin auf die Verzögerung des Krankheitsverlaufs bei einer signifikanten Zahl Patienten gezeigt [27].

## B.
## Weitere relevante Studien

Studien, die das IQWiG im Vorbericht A05-19C nicht benannt hat, stützen ebenfalls die klinische Relevanz des Nutzens von Memantin.

Die positive Wirkung von Memantin auf psychopathologische Symptome wurde in klinischen Studien nachgewiesen. Diese Effekte werden durch epidemiologische Studien bestätigt, die eine abnehmende Verordnung von Antipsychotika unter Memantin Behandlung zeigten.

- Bei einer in Spanien durchgeführten Studie zeigte sich eine Verbesserung der psychotischen Symptome und Verhaltensauffälligkeiten bei Patienten, die mit Memantin behandelt wurden. Parallel dazu nahm die Verordnung von Antipsychotika und die Belastung der Pflegenden ab [22].
- Bei Patienten, die in den USA in Pflegeheimen lebten, führte das Absetzen von Memantin zu einem gesteigerten Gebrauch von Antipsychotika, Antidepressiva und Antikonvulsiva im Vergleich zu Patienten, bei denen die Therapie fortgeführt wurde. Gleichzeitig zeigte sich bei den Patienten, bei denen es zu einem Absetzen der Therapie kam, ein erhöhter Gewichtsverlust [23].
- Eine unabhängige, von der französischen INSERM durchgeführte Studie an 4600 mit Memantin behandelten älteren Patienten weist auf eine zeitliche Beziehung zwischen dem Beginn der Memantin-Behandlung und der Stabilisierung des Einsatzes psychotropischer Medikamente hin [24].

## Schlussfolgerung

- Durch die Einreichung zusätzlicher Daten erfüllen nun 7 klinische Studien die Kriterien des IQWiG. Diese Studien können in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden (MRZ-9605; MEM-MD-01; 10116; MEM-MD-02; 99679; MEM-MD-10; MEM-MD-12). Zwei weitere Studien (MEM-MD-22; IE-2101) können aufgrund veröffentlichter Daten für ergänzende Meta-Analysen berücksichtigt werden.
- Die Bewertung von Memantin unter Einbezug der klinischen Studien zeigt den Nutzen für Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz u.a. in folgenden Zielgrößen:
    - Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
    - Kognitive Leistungsfähigkeit
    - Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome / psychopathologische Symptome (psychotische Symptome, wie Agitiertheit/Aggression, Halluzination, Wahnhaftigkeit und Reizbarkeit)
    - Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck
- Zusätzlich zu diesen nachgewiesenen Wirkungen wird die klinische Relevanz durch weitere Analysen und zusätzliche Studien untermauert:
    - Effektschätzer und positives Risiko-Nutzen-Verhältnis zeigen die klinische Relevanz von Memantin
    - Responderanalysen zeigen, dass bei mit Memantin behandelten Patienten signifikant weniger stark ausgeprägte Verschlechterungen beobachtet werden
    - Epidemiologische Studien aus Frankreich, Spanien und den USA zeigen bei mit Memantin-behandelten Patienten einen geringeren Gebrauch von Antipsychotika.
- Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz wird der klinisch-relevante Nutzen einer Therapie mit Memantin für Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz deutlich.
- Mit dieser Stellungnahme reicht Lundbeck die aus Sicht des IQWiG fehlenden Daten ein. Mit diesen ergänzenden Informationen ist eine umfassendere Bewertung von Memantin durch das IQWiG möglich. Lundbeck empfiehlt, dass die vorläufige Nutzenbewertung überarbeitet, ein Vorbericht 2.0 veröffentlicht und zur Diskussion gestellt wird.

## Literaturliste


1. Hu HT, et al. (2006): Clinical efficacy and safety of akatinol Memantin of mild to moderate Alzheimer disease: a donepezil-controlled, randomized trial. Zhonghua Nei Ke Za Zhi; 45(4):277-80

2. http://www.nrr.nhs.uk/2005annualreports/ViewNRRProjects.asp?Code=RVJ&Title=Older+Adults+Mental+Health. Last access September 2008

3. Starr J.M. & Lonie, J. (2007): Relationship between behavioural and psychological symptoms of dementia and cognition in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 24(5): 343-347. Epub 2007 Sep 20

4. Orgogozo, J.M. et al. (2007): Influence of behavioural symptoms on resource use. Poster 8th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Disease (AD/PD), 14.-18. March 2007, Salzburg

5. Winblad, B. et al. (2001): Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: is there a need to redefine treatment success? Int J Geriatr Psychiatry **16**(7): 653-66

6. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AKDÄ) 2004: Therapieempfehlungen der Deutschen Ärzteschaft: Demenz. Arzneiverordnung in der Praxis. 3. Auflage

7. Wilkinson D. & Andersen H.F. (2007): Analysis of the effect of Memantin in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 24(2): 138-145

8. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2005). European Public Assessment Report (EPAR) for Memantin (EMEA/H/C/463/II/15). London, EMEA

9. Homma A. et al. (2007): Efficacy of Memantin in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease in Japan (dose-finding study). Poster 11th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), 25-28. August 2007, Brüssel

10. Tariot P.N. et al. (2008): Memantin prevents worsening of communication abilities in patients with moderate to severe Alzheimers disease: Mean change- and responder analysis. J Amer Ger Soc 56(Suppl S1): S104 (B119)

11. Pomara, N. et al. (2007): Memantin treatment of cognitive symptoms in mild to moderate Alzheimer disease: Secondary analyses from a placebo-controlled randomized trial. Alzheimer Dis Assoc Disord 21(1): 60-64

12. Calabrese, P. & Lutz, M. (2003): Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Demenzen. S. 52-91 in: Förstl, H.: Antidementia. Urban & Fischer

13. Galasko, D. et al. (1997): An Inventory to Assess Activities of Daily Living for Clinical Trials in Alzheimer's Disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 11: S33-S39

14. Winblad, B. & Poritis, N. (1999): Memantin in Severe Dementia: Results if the M-Best Study (Benefit and Efficacy in Severely Demented Patientes during Treatment with Memantin). Int J Geriatr Psychiatry 14: 135-146

15. Doody, R. et al. (2004): Specific Functional Effects of Memantin in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 18: 227-232

16. Georges, J. et al. (2008):Alzheimer's Disease in Real Life – the Dementia Carer's Survey. Int J Geriatr Psychiaty 23: 546-551

17. Reisberg, B. et al. (2003): Memantin in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. NEJM 348: 1333-1341

18. Feldman, H.H. et al. (2006): Activities of Daily Living in Moderate-to-Severe Alzheimer Disease: An analysis of the Treatment Effects of Memantin in Patients Receiving Stable Donepezil Treatment. Alzheimer Diss Assoc Disord 20: 263-268

19. Tariot, P.N. et al. (2004): Memantin Treatment in Patients with Moderate to Severe Alzheimer Disease already receiving Donepezil. A Randomized Controlled Trial. JAMA 291: 317-324

20. Scarmeas, N. et al. (2005): Delusions and Hallucinations Are Associated With Worse Outcome in Alzheimer Disease. Arch Neurol 62: 1601-1608

21. Scarmeas, N. et al. (2007): Disruptive Behavior as a Predictor in Alzheimer Disease. Arch Neurol 64(12): 1755-1761

22. Martinez, M.M, Menédez, M., Calatayaud, M.T. (2008). Psychiatric symptoms and caregiver distress in patients with moderate to severe Alzheimer's disease treated with Memantin. Poster 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS 23.-26. August 2008, Madrid.

23. Fillit. H, et al. (2008) Memantin discontinuation in nursing home residents with AD is associated with increased psychotrophic drug use and decreased weight. Poster 10th Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy. 28. Februar – 1 März 2008, Hong Kong

24. Vidal, J.S. et al. (im Druck): Evaluation of the impact of Memantin treatment initiation on psychotropic use – A study from the French national health care database INSERM

25. Cohen, J. (1988): Statistical analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ, Erlbaum

26. Rosendahl, E. (2007): Effect size underestimates the effects of interventions among older people with severe physical or cognitive impairments? J Am Geriatr Soc. 55(8):1315-1316

27. Pappagallo, M. (2008): Alzheimer's – It works, but in Italy at a price. The patient association's protest "No payment for memory-saving drugs". Corriere della sera 30 giugno 2008 (http://archiviostorico.corriere.it/2008/giugno/30/Non_paghi_farmaco_salva_memoria_co_9_080630077.shtml Letzter Zugriff September 2008)

## Anlage 1:

## Zusätzliche Daten zu den Studien 99679, MEM-MD-10 und MEM-MD-12. (LOCF-Daten bei Patienten mit einem MMSE < 20)

## LOCF-Daten

### 1. Study MEM-MD-10

### Study MEM-MD-10 / ADAS-cog

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantin | 125 | 31.53 ± 10.77 | - | 31.24 ± 1.06 | - |
| | Placebo | 140 | 30.65 ± 9.30 | - | 30.00 ± 0.99 | - |
| | Difference | - | - | 0.6964 | 1.24 ± 1.26 | 0.3260 |
| Change (OC) | Memantin | 101 | 0.84 ± 5.85 | - | 0.45 ± 0.79 | - |
| | Placebo | 114 | 2.24 ± 6.98 | - | 1.96 ± 0.72 | - |
| | Difference | - | - | 0.1402 | -1.50 ± 0.93 | 0.1080 |
| Endpoint (LOCF) | Memantin | 125 | 0.09 ± 5.94 | - | -0.53 ± 0.67 | - |
| | Placebo | 140 | 2.25 ± 6.77 | - | 1.89 ± 0.63 | - |
| | Difference | - | - | 0.0079 | -2.42 ± 0.80 | 0.0026 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study MEM-MD-10 / ADCS-ADL

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantin | 126 | 52.64 ± 14.73 | - | 52.58 ± 1.44 | - |
| | Placebo | 140 | 53.99 ± 13.01 | - | 54.18 ± 1.35 | - |
| | Difference | - | - | 0.6032 | -1.59 ± 1.71 | 0.3532 |
| Endpoint (OC) | Memantin | 107 | -3.97 ± 8.80 | - | -3.10 ± 1.07 | - |
| | Placebo | 118 | -5.30 ± 9.30 | - | -4.58 ± 0.98 | - |
| | Difference | - | - | 0.1805 | 1.48 ± 1.25 | 0.2375 |
| Endpoint (LOCF) | Memantin | 126 | -4.34 ± 9.47 | - | -4.12 ± 0.96 | - |
| | Placebo | 140 | -5.38 ± 9.23 | - | -5.26 ± 0.90 | - |
| | Difference | - | - | 0.1839 | 1.14 ± 1.14 | 0.3208 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study MEM-MD-10 / NPI

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantin | 126 | 12.81 ± 14.07 | - | 14.31 ± 1.38 | - |
| | Placebo | 140 | 13.56 ± 13.72 | - | 13.95 ± 1.30 | - |
| | Difference | - | - | 0.3827 | 0.36 ± 1.64 | 0.8277 |
| Endpoint (OC) | Memantin | 107 | 0.77 ± 12.06 | - | -0.31 ± 1.52 | - |
| | Placebo | 118 | 2.83 ± 15.70 | - | 0.88 ± 1.40 | - |
| | Difference | - | - | 0.1396 | -1.18 ± 1.78 | 0.5082 |
| Endpoint (LOCF) | Memantin | 123 | 0.24 ± 13.14 | - | -0.83 ± 1.45 | - |
| | Placebo | 136 | 4.04 ± 15.51 | - | 2.33 ± 1.36 | - |
| | Difference | - | - | 0.0145 | -3.16 ± 1.72 | 0.0682 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

### Study MEM-MD-10 / CIBIC-plus

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Endpoint (OC) | Memantin | 106 | 4.36 ± 0.97 | - | 4.29 ± 0.12 | - |
| | Placebo | 116 | 4.67 ± 1.05 | - | 4.55 ± 0.11 | - |
| | Difference | - | - | 0.0166 | -0.26 ± 0.14 | 0.0724 |
| Endpoint (LOCF) | Memantin | 126 | 4.33 ± 0.92 | - | 4.28 ± 0.10 | - |
| | Placebo | 139 | 4.67 ± 1.03 | - | 4.58 ± 0.10 | - |
| | Difference | - | - | 0.0034 | -0.30 ± 0.12 | 0.0136 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on center
3: p-value from ANCOVA

## 2. Study Lu-99679

### Study Lu-99679 / ADAS-cog

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantin | 166 | 31.34 ± 9.89 | - | 30.80 ± 0.84 | - |
| | Placebo | 76 | 30.01 ± 9.98 | - | 29.67 ± 1.16 | - |
| | Difference | - | - | 0.2525 | 1.13 ± 1.33 | 0.3955 |
| Endpoint (OC) | Memantin | 146 | -0.90 ± 6.36 | - | -1.34 ± 0.66 | - |
| | Placebo | 65 | 0.68 ± 6.41 | - | -0.02 ± 0.90 | - |
| | Difference | - | - | 0.0622 | -1.32 ± 1.06 | 0.2115 |
| Endpoint (LOCF) | Memantin | 166 | -0.55 ± 6.60 | - | -0.89 ± 0.61 | - |
| | Placebo | 76 | 0.74 ± 6.31 | - | 0.22 ± 0.84 | - |
| | Difference | - | - | 0.0979 | -1.11 ± 0.97 | 0.2514 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study Lu-99679 / ADCS-ADL

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantin | 166 | 50.11 ± 14.30 | - | 50.52 ± 1.15 | - |
| | Placebo | 76 | 52.38 ± 12.36 | - | 52.95 ± 1.59 | - |
| | Difference | - | - | 0.3763 | -2.43 ± 1.83 | 0.1855 |
| Endpoint (OC) | Memantin | 146 | -2.58 ± 8.15 | - | -2.81 ± 0.80 | - |
| | Placebo | 64 | -2.80 ± 7.40 | - | -3.95 ± 1.10 | - |
| | Difference | - | - | 0.9390 | 1.15 ± 1.29 | 0.3736 |
| Endpoint (LOCF) | Memantin | 163 | -2.78 ± 8.80 | - | -2.76 ± 0.81 | - |
| | Placebo | 71 | -3.68 ± 8.60 | - | -4.45 ± 1.15 | - |
| | Difference | - | - | 0.7152 | 1.68 ± 1.33 | 0.2058 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study Lu-99679 / NPI

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantin | 166 | 13.95 ± 10.88 | - | 13.12 ± 1.00 | - |
| | Placebo | 76 | 14.09 ± 12.69 | - | 12.50 ± 1.38 | - |
| | Difference | - | - | 0.8399 | 0.62 ± 1.59 | 0.6977 |
| Endpoint (OC) | Memantin | 146 | -0.36 ± 10.40 | - | -0.51 ± 0.91 | - |
| | Placebo | 64 | -2.23 ± 9.55 | - | -2.68 ± 1.24 | - |
| | Difference | - | - | 0.1610 | 2.17 ± 1.47 | 0.1409 |
| Endpoint (LOCF) | Memantin | 163 | -0.07 ± 10.06 | - | 0.24 ± 0.90 | - |
| | Placebo | 71 | -1.07 ± 10.42 | - | -1.16 ± 1.27 | - |
| | Difference | - | - | 0.3220 | 1.40 ± 1.47 | 0.3421 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study Lu-99679 / CIBIC-plus

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Endpoint (OC) | Memantin | 145 | 4.19 ± 1.09 | - | 4.18 ± 0.11 | - |
| | Placebo | 65 | 4.35 ± 1.23 | - | 4.50 ± 0.15 | - |
| | Difference | - | - | 0.2870 | -0.32 ± 0.18 | 0.0709 |
| Endpoint (LOCF) | Memantin | 166 | 4.30 ± 1.18 | - | 4.28 ± 0.11 | - |
| | Placebo | 76 | 4.47 ± 1.26 | - | 4.54 ± 0.15 | - |
| | Difference | - | - | 0.2605 | -0.25 ± 0.17 | 0.1312 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on center
3: p-value from ANCOVA

# 3. Study MEM-MD-12

## Study MEM-MD-12 / ADAS-cog

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantin | 149 | 31.85 ± 10.15 | - | 32.14 ± 0.92 | - |
| | Placebo | 145 | 29.90 ± 9.85 | - | 30.00 ± 0.95 | - |
| | Difference | - | - | 0.1108 | 2.14 ± 1.15 | 0.0649 |
| Endpoint (OC) | Memantin | 133 | 0.85 ± 5.95 | - | 0.84 ± 0.59 | - |
| | Placebo | 123 | 1.99 ± 5.77 | - | 1.90 ± 0.61 | - |
| | Difference | - | - | 0.2206 | -1.06 ± 0.75 | 0.1593 |
| Endpoint (LOCF) | Memantin | 149 | 0.93 ± 6.07 | - | 0.65 ± 0.59 | - |
| | Placebo | 145 | 1.99 ± 6.40 | - | 1.71 ± 0.61 | - |
| | Difference | - | - | 0.2138 | -1.05 ± 0.74 | 0.1568 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study MEM-MD-12 / ADCS-ADL

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantin | 151 | 51.80 ± 15.10 | - | 51.93 ± 1.30 | - |
| | Placebo | 146 | 52.11 ± 13.46 | - | 52.59 ± 1.34 | - |
| | Difference | - | - | 0.8669 | -0.66 ± 1.63 | 0.6870 |
| Endpoint (OC) | Memantin | 136 | -3.63 ± 7.01 | - | -3.26 ± 0.76 | - |
| | Placebo | 125 | -3.86 ± 7.99 | - | -3.63 ± 0.79 | - |
| | Difference | - | - | 0.7505 | 0.37 ± 0.96 | 0.7045 |
| Endpoint (LOCF) | Memantin | 151 | -3.88 ± 7.17 | - | -4.15 ± 0.73 | - |
| | Placebo | 146 | -4.34 ± 7.93 | - | -4.51 ± 0.76 | - |
| | Difference | - | - | 0.8934 | 0.36 ± 0.92 | 0.7000 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study MEM-MD-12 / NPI

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantin | 151 | 13.45 ± 14.30 | - | 12.94 ± 1.34 | - |
| | Placebo | 146 | 12.96 ± 14.05 | - | 12.76 ± 1.38 | - |
| | Difference | - | - | 0.8186 | 0.18 ± 1.69 | 0.9147 |
| Endpoint (OC) | Memantin | 136 | 0.97 ± 11.26 | - | 0.82 ± 1.07 | - |
| | Placebo | 125 | 0.86 ± 11.08 | - | 0.73 ± 1.12 | - |
| | Difference | - | - | 0.6762 | 0.09 ± 1.36 | 0.9458 |
| Endpoint (LOCF) | Memantin | 149 | 1.82 ± 11.91 | - | 1.69 ± 1.09 | - |
| | Placebo | 142 | 1.05 ± 11.20 | - | 1.32 ± 1.13 | - |
| | Difference | - | - | 0.4961 | 0.37 ± 1.38 | 0.7877 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study MEM-MD-12 / CIBIC-plus

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Endpoint (OC) | Memantin | 135 | 4.47 ± 0.98 | - | 4.42 ± 0.10 | - |
| | Placebo | 125 | 4.51 ± 0.98 | - | 4.49 ± 0.10 | - |
| | Difference | - | - | 0.3926 | -0.07 ± 0.12 | 0.5894 |
| Endpoint (LOCF) | Memantin | 151 | 4.50 ± 0.97 | - | 4.49 ± 0.09 | - |
| | Placebo | 146 | 4.55 ± 0.98 | - | 4.55 ± 0.10 | - |
| | Difference | - | - | 0.3852 | -0.06 ± 0.12 | 0.5850 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on center
3: p-value from ANCOVA

## Anlage 1:

## Zusätzliche Daten zu den Studien 99679, MEM-MD-10 und MEM-MD-12.
## (Sicherheitsdaten bei Patienten mit einem MMSE < 20)

| **Sicherheitsdaten** |
|---|

| ***Sicherheitsdaten bei Patienten mit einem MMSE < 20*** | |
|---|---|
| Studie 99679 | • Table 7.1<br>• Table 7.2<br>• Table 7.3<br>• Table 7.4<br>• Table 7.5<br>• Table 7.6<br>• Table 7.7 |
| Studie MEM-MD-10 | • Table 8.1<br>• Table 8.2<br>• Table 8.3<br>• Table 8.4<br>• Table 8.5<br>• Table 8.6<br>• Table 8.7<br>• Table 8.8 |
| Studie MEM-MD-12 | • Table 8.1<br>• Table 8.2<br>• Table 8.3<br>• Table 8.4<br>• Table 8.5<br>• Table 8.6<br>• Table 8.7<br>• Table 8.8 |

| Sicherheitsdaten bei Patienten mit einem MMSE < 20 | |
|---|---|
| Studie 99679 | • Table 7.1<br>• Table 7.2<br>• Table 7.3<br>• Table 7.4<br>• Table 7.5<br>• Table 7.6<br>• Table 7.7 |

Table 7.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77) n | (%) | MEM (N = 169) n | (%) | Total (N = 246) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with TESAEs | 6 | ( 7.8) | 13 | ( 7.7) | 19 | ( 7.7) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.8) | 3 | ( 1.2) |
| ACCIDENTAL INJURY | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| SYNCOPE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.2) |
| DEPRESSION | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| CONFUSION | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.8) | 3 | ( 1.2) |
| CEREBRAL HAEMORRHAGE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| THROMBOPHLEBITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| DEMENTIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| NEURITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.8) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.8) |
| NEOPLASM | 2 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.8) |
| COLON CARCINOMA | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| PULMONARY CARCINOMA | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.8) |
| ASTHMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| PNEUMONIA | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77)<br>n (%) | MEM (N = 169)<br>n (%) | Total (N = 246)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| CARDIAC FAILURE | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| ARTHRITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| EMBOLISM PULMONARY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| ANAEMIA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| URINARY RETENTION | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treat-ment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | SPV No. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Dura tion | Action taken | Rela tion | Inten sity |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AT001 | PBO | 1139/F/78/C/54 | 167 | 1006200 | DELIVIOUS STATE (CONFUSION DUE TO LOW TEMPERATURE OUTSIDE HER HOME) | CONFUSION | 12Dec2002 | 141 | 4h | 1 | NR | SEV |
| AT004 | MEM | 1016/F/77/C/56 | 165 | 1005711 | DEPRESSIVE SYMPTOM WITH SOMATIC COMPLAINTS | DEPRESSION | 24Oct2002 | 20 | 17d | 1 | NR | SEV |
| | | | 165 | 1007205 | SYNCOPE | SYNCOPE | 28Mar2003 | 175 | 2m | 1 | NR | MOD |
| AT006 | MEM | 1369/F/79/C/41 | 129 | 1007318 | HOSPITALIZATION 01/03/2003 (DEPRESSION) | DEPRESSION | 01Mar2003 | 130 | 20d | 3 | NR | SEV |
| BE001 | MEM | 1201/F/82/C/49 | 162 | 1006516 | PROGRESSION OF LOSS OF AUTONOMY SITUATION AT HOME BECOMES DIFFICULT | DEMENTIA | 24Jan2003 | 158 | N/A | 0 | NR | SEV |
| DK002 | PBO | 1337/M/83/C/73 | 125 | 1008073 | CANCER OF DESCENDING COLON | COLON CARCINOMA | 11Jun2003 | 110 | N/A | 3 | NR | SEV |
| ES001 | MEM | 1431/M/81/C/67 | 58 | 1006714 | GUILLAIN BARRE SYNDROME | NEURITIS | 31Jan2003 | 32 | 18d | 1,3 | NR | MOD |
| ES002 | MEM | 1498/F/78/C/55 | 101 | 1007877 | PULMONARY EMBOLISM | EMBOLISM PULMONARY | 01Jun2003 | 101 | 12h | 3 | NR | SEV |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.2.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 3

Table 7.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treat-ment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | SPV No. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Dura tion | Action taken | Rela tion | Inten sity |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ES009 | MEM | 1442/M/71/C/62 | 173 | 1006365 | LEG VENOUS THROMBOSIS (ILLAC VEIN) | THROMBOPHLEBITIS | 06Jan2003 | 75 | 12d | 1 | NR | MOD |
| ES010 | MEM | 1311/F/77/C/66 | 168 | 1007956 | TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 12Jun2003 | 142 | 30m | 0 | NR | MOD |
| FR009 | MEM | 1544/M/75/C/84 | 168 | 1007643 | BACK TRAUMATISM (FALL) | ACCIDENTAL INJURY | 12May2003 | 122 | 47d | 1 | NR | SEV |
| FR020 | MEM | 1594/F/77/C/54 | 167 | 1008025 | POLYARTHRITIS | ARTHRITIS | 15Mar2003 | 93 | N/A | 1 | NR | MOD |
| GB001 | MEM | 1382/F/76/C/73 | 175 | 1007995 | TRIMALLEOLAR FRACTURE RIGHT ANKLE (FALL) | ACCIDENTAL INJURY | 14Jun2003 | 130 | N/A | 1 | NR | SEV |
| GB002 | PBO | 1064/M/85/C/94 | 111 | 1005610 | BRONCHOPNEUMONIA | PNEUMONIA | 2002 | 1 | 162d | 3 | NR | SEV |
| | | | 111 | 1005610 | ACUTE URINARY RETENTION | URINARY RETENTION | 01Oct2002 | 111 | 52d | 3 | NR | SEV |
| GR003 | PBO | 1694/M/76/C/72 | . | 1005276 | HEART ATTACK | MYOCARDIAL INFARCTION | 02Sep2002 | 81 | 2h | 3 | NR | SEV |
| LT002 | MEM | 1399/F/82/C/52 | 23 | 1006948 | CEREBELLAR HAEMORRAGE | CEREBRAL HAEMORRHAGE | 27Feb2003 | 23 | 8d | 1,3 | NR | SEV |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treat-ment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | SPV No. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Dura tion | Action taken | Rela tion | Inten sity |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PL001 | PBO | 1283/F/75/C/60 | 174 | 1007517 | LUNG CANCER | PULMONARY CARCINOMA | . | . | N/A | 0 | NR | SEV |
| PL003 | MEM | 1556/F/78/C/38 | 86 | 1006529 | HOSPITALISATION - ASTHMA BRONCHIALE | ASTHMA | 15Jan2003 | 77 | 31d | 3 | NR | MOD |
| PL005 | MEM | 1571/M/56/C/89 | 174 | 1007232 | MYOCARDIAL INFARCTION | MYOCARDIAL INFARCTION | 02Apr2003 | 118 | 6d | 1 | NR | MOD |
| SE001 | PBO | 1740/M/82/C/78 | 169 | 1006680 | PRONOUNCED ANEMIA | ANAEMIA | 06Feb2003 | 127 | 4d | 1 | NR | SEV |
| | | | 169 | 1006680 | CARDIAC INCOMPENSATION | CARDIAC FAILURE | 20Feb2003 | 141 | 6d | 1 | NR | MILD |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.3
Adverse Events for Patients who Died
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treatment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | Date of Last Dose | Date of Death | SPV No. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Days from last dose at Onset | Action taken | Relation | Intensity |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ES002 | MEM | 1498/F/78/C/55 | 101 | 01JUN2003 | 01JUN2003 | | AGITATION AT NIGHT | AGITATION | Mar2003 | 9 | 1 | 1 | NR | MOD |
| | | | 101 | 01JUN2003 | 01JUN2003 | | PARKINSONISM | EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 25Mar2003 | 33 | 1 | 1 | NR | MOD |
| | | | 101 | 01JUN2003 | 01JUN2003 | 1007877 | PULMONARY EMBOLISM | EMBOLISM PULMONARY | 01Jun2003 | 101 | 1 | 3 | NR | SEV |
| GB002 | PBO | 1064/M/85/C/94 | 111 | 01OCT2002 | 21NOV2002 | 1005610 | BRONCHOPNEUMONIA | PNEUMONIA | 2002 | 1 | 1 | 3 | NR | SEV |
| | | | 111 | 01OCT2002 | 21NOV2002 | 1005610 | ACUTE URINARY RETENTION | URINARY RETENTION | 01Oct2002 | 111 | 1 | 3 | NR | SEV |
| GR003 | PBO | 1694/M/76/C/72 | . | . | 02SEP2002 | | SHORTNESS OF BREATH | DYSPNOEA | 02Sep2002 | 81 | 1 | 3 | NR | SEV |
| | | | . | . | 02SEP2002 | 1005276 | HEART ATTACK | MYOCARDIAL INFARCTION | 02Sep2002 | 81 | 1 | 3 | NR | SEV |
| PL003 | MEM | 1556/F/78/C/38 | 86 | 24JAN2003 | 14FEB2003 | 1006529 | HOSPITALISATION - ASTHMA BRONCHIALE | ASTHMA | 15Jan2003 | 77 | 1 | 3 | NR | MOD |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.3.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 1

Table 7.4
Incidence of Adverse Events Associated with Discontinuation by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77) n | (%) | MEM (N = 169) n | (%) | Total (N = 246) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients who withdrew due to AEs | 4 | ( 5.2) | 13 | ( 7.7) | 17 | ( 6.9) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 4.7) | 8 | ( 3.3) |
| DIZZINESS | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.4) | 4 | ( 1.6) |
| HEADACHE | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| GAIT ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| HYPOTONIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| NEURITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| TREMOR | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| VERTIGO | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 1 | ( 1.3) | 3 | ( 1.8) | 4 | ( 1.6) |
| AGGRESSIVE REACTION | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| ANXIETY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| CONFUSION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| DELUSION | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| DEPRESSION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| DEPRESSION AGGRAVATED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| EMOTIONAL LABILITY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| HALLUCINATION | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 3 | ( 3.9) | 1 | ( 0.6) | 4 | ( 1.6) |
| ASTHMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| BRONCHITIS | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| DYSPNOEA | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| PNEUMONIA | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| NAUSEA | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| DIARRHOEA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.4.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 2

Table 7.4
Incidence of Adverse Events Associated with Discontinuation by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77)<br>n (%) | MEM (N = 169)<br>n (%) | Total (N = 246)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| TENDON DISORDER | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| NEOPLASM | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| COLON CARCINOMA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| EMBOLISM PULMONARY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| SECONDARY TERMS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| FALL | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| URINARY RETENTION | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| CEREBRAL HAEMORRHAGE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| VISION DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| DIPLOPIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.4.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.5
All Adverse Events Leading to Withdrawal
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treat-ment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Dura tion | Action taken | Rela tion | Inten sity | SAE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AT006 | MEM | 1369/F/79/C/41 | 129 | DEPRESSION WORSENING | DEPRESSION AGGRAVATED | 20Feb2003 | 121 | 29d | 3 | NR | SEV | NO |
| | | | 129 | REDUCED APPEARANCE (DEPRESSION) | DEPRESSION | 28Feb2003 | 129 | 29d | 3 | NR | MOD | NO |
| | | | 129 | REDUCED MUSCLE TONE | HYPOTONIA | 28Feb2003 | 129 | N/A | 3 | NR | MOD | NO |
| | | | 129 | UNSECURE GAIT | GAIT ABNORMAL | 28Feb2003 | 129 | N/A | 3 | NR | MILD | NO |
| | | | 129 | HOSPITALIZATION 01/03/2003 (DEPRESSION) | DEPRESSION | 01Mar2003 | 130 | 20d | 3 | NR | SEV | YES |
| DK001 | MEM | 1325/F/85/C/70 | 78 | DIZZINESS | DIZZINESS | 05Sep2002 | 1 | 105d | 3 | POS | MILD | NO |
| DK002 | PBO | 1337/M/83/C/73 | 125 | CANCER OF DESCENDING COLON | COLON CARCINOMA | 11Jun2003 | 110 | N/A | 3 | NR | SEV | YES |
| ES001 | MEM | 1431/M/81/C/67 | 58 | GUILLAIN BARRE SYNDROME | NEURITIS | 31Jan2003 | 32 | 18d | 1,3 | NR | MOD | YES |
| ES002 | MEM | 1498/F/78/C/55 | 101 | PULMONARY EMBOLISM | EMBOLISM PULMONARY | 01Jun2003 | 101 | 12h | 3 | NR | SEV | YES |
| ES005 | MEM | 1352/F/86/C/60 | 28 | HEADACHE | HEADACHE | 23Oct2002 | 15 | 49d | 1,3 | POS | MOD | NO |
| | | | 28 | DIZZINESS | DIZZINESS | 23Oct2002 | 15 | 21d | 3 | POS | MOD | NO |
| ES006 | MEM | 1256/F/88/C/57 | 2 | INESTABILITY (SENSATION OF INESTABILITY, DIZZYNESS | DIZZINESS | 11Feb2003 | 2 | 15d | 3 | PRO | MILD | NO |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.5
All Adverse Events Leading to Withdrawal
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treat-ment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Dura tion | Action taken | Rela tion | Inten sity | SAE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FR002 | MEM | 1094/F/82/C/61 | . | AGRESSIVITY | AGGRESSIVE REACTION | Sep2002 | 1 | N/A | 3 | POS | MOD | NO |
| FR005 | PBO | 1420/F/71/C/56 | 28 | DELUSION | DELUSION | 24Jan2003 | 11 | 43d | 3 | PRO | MOD | NO |
| | | | 28 | VISUAL HALLUCINATIONS | HALLUCINATION | 24Jan2003 | 11 | 43d | 3 | PRO | SEV | NO |
| | | | 28 | BRONCHITIS | BRONCHITIS | 28Jan2003 | 15 | 15d | 1,3 | NR | MOD | NO |
| FR009 | MEM | 1545/F/85/C/63 | 163 | CEPHALALGIA | HEADACHE | 01Jun2003 | 132 | N/A | 1,2,3 | POS | MOD | NO |
| FR016 | MEM | 1241/F/66/C/57 | 112 | VERTIGO | VERTIGO | 18Apr2003 | 77 | 74d | 1,3 | PRO | MILD | NO |
| | | | 112 | DIARRHEA | DIARRHOEA | 22May2003 | 111 | 50d | 3 | POS | MILD | NO |
| | | | 112 | NAUSEA | NAUSEA | 23May2003 | 112 | 49d | 1,3 | POS | MILD | NO |
| GB002 | PBO | 1064/M/85/C/94 | 111 | BRONCHOPNEUMONIA | PNEUMONIA | 2002 | 1 | 162d | 3 | NR | SEV | YES |
| | | | 111 | ACUTE URINARY RETENTION | URINARY RETENTION | 01Oct2002 | 111 | 52d | 3 | NR | SEV | YES |
| GB003 | MEM | 1081/F/83/C/47 | 9 | DIZZINESS | DIZZINESS | 28Nov2002 | 4 | 8d | 3 | PRO | SEV | NO |
| | | | 9 | INCREASING CONFUSION | CONFUSION | 29Nov2002 | 5 | 7d | 3 | PRO | SEV | NO |
| | | | 9 | DOUBLE VISION | DIPLOPIA | 30Nov2002 | 6 | 6d | 3 | PRO | MOD | NO |
| | | | 9 | NAUSEA | NAUSEA | 02Dec2002 | 8 | 4d | 3 | PRO | MOD | NO |
| | | | 9 | SHAKING | TREMOR | 03Dec2002 | 9 | 3d | 3 | PRO | MOD | NO |
| | | | 9 | DISTRESSED | ANXIETY | 03Dec2002 | 9 | 3d | 3 | PRO | SEV | NO |
| | | | 9 | TEARFUL | EMOTIONAL LABILITY | 03Dec2002 | 9 | 3d | 3 | PRO | MOD | NO |
| | | | 9 | VERBALLY AGGRESSIVE | AGGRESSIVE REACTION | 03Dec2002 | 9 | 3d | 3 | PRO | MOD | NO |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.5
All Adverse Events Leading to Withdrawal
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treat-ment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Dura tion | Action taken | Rela tion | Inten sity | SAE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GB003 | MEM | 1081/F/83/C/47 | 9 | BRISK TENDON REFLEXES | TENDON DISORDER | 11Dec2002 | 17 | N/A | 3 | POS | MILD | NO |
| GB004 | MEM | 1084/F/75/C/57 | 70 | FALL | FALL | 25Sep2002 | 71 | 1m | 3 | POS | MILD | NO |
| GR003 | PBO | 1694/M/76/C/72 | . | SHORTNESS OF BREATH | DYSPNOEA | 02Sep2002 | 81 | 1d | 3 | NR | SEV | NO |
| | | | . | HEART ATTACK | MYOCARDIAL INFARCTION | 02Sep2002 | 81 | 2h | 3 | NR | SEV | YES |
| LT002 | MEM | 1399/F/82/C/52 | 23 | CEREBELLAR HAEMORRAGE | CEREBRAL HAEMORRHAGE | 27Feb2003 | 23 | 8d | 1,3 | NR | SEV | YES |
| PL003 | MEM | 1556/F/78/C/38 | 86 | HOSPITALISATION - ASTHMA BRONCHIALE | ASTHMA | 15Jan2003 | 77 | 31d | 3 | NR | MOD | YES |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77) n | (%) | MEM (N = 169) n | (%) | Total (N = 246) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one TEAE | 37 | ( 48.1) | 92 | ( 54.4) | 129 | ( 52.4) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 10 | ( 13.0) | 26 | ( 15.4) | 36 | ( 14.6) |
| ACCIDENTAL INJURY | 6 | ( 7.8) | 7 | ( 4.1) | 13 | ( 5.3) |
| BACK PAIN | 2 | ( 2.6) | 4 | ( 2.4) | 6 | ( 2.4) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 2 | ( 2.6) | 4 | ( 2.4) | 6 | ( 2.4) |
| FATIGUE | 2 | ( 2.6) | 3 | ( 1.8) | 5 | ( 2.0) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 2 | ( 2.6) | 3 | ( 1.8) | 5 | ( 2.0) |
| PAIN | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| ASTHENIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| CHEST PAIN | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| MALAISE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| SYNCOPE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77)<br>n (%) | MEM (N = 169)<br>n (%) | Total (N = 246)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 7 ( 9.1) | 27 ( 16.0) | 34 ( 13.8) |
| DIZZINESS | 4 ( 5.2) | 12 ( 7.1) | 16 ( 6.5) |
| HEADACHE | 1 ( 1.3) | 9 ( 5.3) | 10 ( 4.1) |
| GAIT ABNORMAL | 0 ( 0.0) | 5 ( 3.0) | 5 ( 2.0) |
| VERTIGO | 1 ( 1.3) | 3 ( 1.8) | 4 ( 1.6) |
| SENSORY DISTURBANCE | 1 ( 1.3) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.8) |
| COORDINATION ABNORMAL | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| DEMENTIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| DYSKINESIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| HYPERREFLEXIA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| HYPERTONIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| HYPOAESTHESIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| HYPOTONIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| NEURITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| PARAESTHESIA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| TREMOR | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 12 ( 15.6) | 14 ( 8.3) | 26 ( 10.6) |
| RHINITIS | 3 ( 3.9) | 5 ( 3.0) | 8 ( 3.3) |
| BRONCHITIS | 2 ( 2.6) | 4 ( 2.4) | 6 ( 2.4) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 4 ( 5.2) | 1 ( 0.6) | 5 ( 2.0) |
| DYSPNOEA | 1 ( 1.3) | 2 ( 1.2) | 3 ( 1.2) |
| ASTHMA | 1 ( 1.3) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.8) |
| COUGHING | 1 ( 1.3) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.8) |
| PNEUMONIA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| TRACHEITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77)<br>n (%) | MEM (N = 169)<br>n (%) | Total (N = 246)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 8 ( 10.4) | 15 ( 8.9) | 23 ( 9.3) |
| AGITATION | 2 ( 2.6) | 2 ( 1.2) | 4 ( 1.6) |
| ANXIETY | 1 ( 1.3) | 3 ( 1.8) | 4 ( 1.6) |
| CONFUSION | 2 ( 2.6) | 2 ( 1.2) | 4 ( 1.6) |
| DEPRESSION | 1 ( 1.3) | 3 ( 1.8) | 4 ( 1.6) |
| AGGRESSIVE REACTION | 1 ( 1.3) | 2 ( 1.2) | 3 ( 1.2) |
| ANOREXIA | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.8) | 3 ( 1.2) |
| INSOMNIA | 1 ( 1.3) | 2 ( 1.2) | 3 ( 1.2) |
| DELUSION | 1 ( 1.3) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.8) |
| HALLUCINATION | 2 ( 2.6) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.8) |
| APPETITE INCREASED | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| DEPRESSION AGGRAVATED | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| EMOTIONAL LABILITY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 6 ( 7.8) | 15 ( 8.9) | 21 ( 8.5) |
| DIARRHOEA | 2 ( 2.6) | 5 ( 3.0) | 7 ( 2.8) |
| ABDOMINAL PAIN | 1 ( 1.3) | 2 ( 1.2) | 3 ( 1.2) |
| NAUSEA | 1 ( 1.3) | 2 ( 1.2) | 3 ( 1.2) |
| CONSTIPATION | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 2 ( 0.8) |
| DYSPEPSIA | 1 ( 1.3) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.8) |
| TOOTH DISORDER | 2 ( 2.6) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.8) |
| VOMITING | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 2 ( 0.8) |
| ERUCTATION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| FLATULENCE | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| GASTROENTERITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| MOUTH DRY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| PERIODONTAL DESTRUCTION | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| SALIVARY GLAND ENLARGEMENT | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77) n | (%) | MEM (N = 169) n | (%) | Total (N = 246) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 2 | ( 2.6) | 13 | ( 7.7) | 15 | ( 6.1) |
| WEIGHT INCREASE | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.4) | 4 | ( 1.6) |
| HYPERGLYCAEMIA | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.8) | 3 | ( 1.2) |
| WEIGHT DECREASE | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.2) |
| FOLATE SERUM TEST ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| HYPERCALCAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| HYPOKALAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| NPN INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| PHOSPHATASE ALKALINE INCREASED | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| VITAMIN B12 DEFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 3 | ( 3.9) | 11 | ( 6.5) | 14 | ( 5.7) |
| ARTHRALGIA | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.0) | 5 | ( 2.0) |
| ARTHROSIS | 2 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.2) |
| ISCHIAL NEURALGIA | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| SKELETAL PAIN | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.8) |
| ARTHRITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| BURSITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| TENDON DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 3 | ( 3.9) | 6 | ( 3.6) | 9 | ( 3.7) |
| HYPERTENSION | 2 | ( 2.6) | 3 | ( 1.8) | 5 | ( 2.0) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.2) |
| ECG ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| OEDEMA DEPENDENT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008
Page 4 of 7

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77) n | (%) | MEM (N = 169) n | (%) | Total (N = 246) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 2 | ( 2.6) | 7 | ( 4.1) | 9 | ( 3.7) |
| URINARY INCONTINENCE | 1 | ( 1.3) | 3 | ( 1.8) | 4 | ( 1.6) |
| URINARY TRACT INFECTION | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.8) | 3 | ( 1.2) |
| FACE OEDEMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| URINARY RETENTION | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 1 | ( 1.3) | 7 | ( 4.1) | 8 | ( 3.3) |
| VEIN VARICOSE | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| ARTERITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| CEREBRAL HAEMORRHAGE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| THROMBOPHLEBITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| VEIN DISORDER | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| SECONDARY TERMS | 3 | ( 3.9) | 4 | ( 2.4) | 7 | ( 2.8) |
| FALL | 3 | ( 3.9) | 3 | ( 1.8) | 6 | ( 2.4) |
| JOINT DISLOCATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 2 | ( 2.6) | 5 | ( 3.0) | 7 | ( 2.8) |
| ECZEMA | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.2) |
| PRURITUS | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| RASH | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| SKIN EXFOLIATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| SKIN ULCERATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77)<br>n (%) | MEM (N = 169)<br>n (%) | Total (N = 246)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| VISION DISORDERS | 1 ( 1.3) | 6 ( 3.6) | 7 ( 2.8) |
| CATARACT | 1 ( 1.3) | 3 ( 1.8) | 4 ( 1.6) |
| CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| DIPLOPIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| EYE INFECTION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| LACRIMAL DUCT OBSTRUCTION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| THROMBOSIS RETINAL VEIN | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| RESISTANCE MECHANISM DISORDERS | 4 ( 5.2) | 1 ( 0.6) | 5 ( 2.0) |
| INFECTION VIRAL | 1 ( 1.3) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.8) |
| ABSCESS | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| HERPES SIMPLEX | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| OTITIS MEDIA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 1 ( 1.3) | 3 ( 1.8) | 4 ( 1.6) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 ( 1.3) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.8) |
| ANGINA PECTORIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| CORONARY ARTERY DISORDER | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| NEOPLASM | 3 ( 3.9) | 1 ( 0.6) | 4 ( 1.6) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| COLON CARCINOMA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| PULMONARY CARCINOMA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 1 ( 1.3) | 2 ( 1.2) | 3 ( 1.2) |
| EAR DISORDER NOS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| HEARING DECREASED | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| TINNITUS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77)<br>n (%) | MEM (N = 169)<br>n (%) | Total (N = 246)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 1 ( 1.3) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.8) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| PALPITATION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 2 ( 0.8) |
| EMBOLISM PULMONARY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| EPISTAXIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 1 ( 1.3) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.8) |
| ANAEMIA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| ERYTHROCYTES ABNORMAL | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| APPLICATION SITE DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| OTITIS EXTERNA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| ENDOCRINE DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| TSH INCREASED | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| WBC ABNORMAL NOS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Memantine (N = 169) | Mild | | | | Moderate | | | | Severe | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System<br>Preferred Term | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects with at least one TEAE | 29 | (17.2) | 13 | ( 7.7) | 27 | (16.0) | 15 | ( 8.9) | 7 | ( 4.1) | 1 | ( 0.6) | 63 | (37.3) | 29 | (17.2) | 92 | (54.4) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 7 | ( 4.1) | 9 | ( 5.3) | 5 | ( 3.0) | 3 | ( 1.8) | 2 | ( 1.2) | 1 | ( 0.6) | 14 | ( 8.3) | 13 | ( 7.7) | 27 | (16.0) |
| DIZZINESS | 3 | ( 1.8) | 6 | ( 3.6) | | | 2 | ( 1.2) | | | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.8) | 9 | ( 5.3) | 12 | ( 7.1) |
| HEADACHE | 3 | ( 1.8) | 2 | ( 1.2) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.2) | 1 | ( 0.6) | | | 5 | ( 3.0) | 4 | ( 2.4) | 9 | ( 5.3) |
| GAIT ABNORMAL | 4 | ( 2.4) | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | 4 | ( 2.4) | 1 | ( 0.6) | 5 | ( 3.0) |
| VERTIGO | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | | | | | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.8) |
| COORDINATION ABNORMAL | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| DEMENTIA | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| DYSKINESIA | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| HYPERTONIA | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| HYPOAESTHESIA | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| HYPOTONIA | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| NEURITIS | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| SENSORY DISTURBANCE | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| TREMOR | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 8 | ( 4.7) | 2 | ( 1.2) | 9 | ( 5.3) | 5 | ( 3.0) | 2 | ( 1.2) | | | 19 | (11.2) | 7 | ( 4.1) | 26 | (15.4) |
| ACCIDENTAL INJURY | 2 | ( 1.2) | | | 2 | ( 1.2) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.2) | | | 6 | ( 3.6) | 1 | ( 0.6) | 7 | ( 4.1) |
| BACK PAIN | 1 | ( 0.6) | | | 3 | ( 1.8) | | | | | | | 4 | ( 2.4) | | | 4 | ( 2.4) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 2 | ( 1.2) | | | 2 | ( 1.2) | | | | | | | 4 | ( 2.4) | | | 4 | ( 2.4) |
| FATIGUE | | | 1 | ( 0.6) | | | 2 | ( 1.2) | | | | | | | 3 | ( 1.8) | 3 | ( 1.8) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 3 | ( 1.8) | | | | | | | | | | | 3 | ( 1.8) | | | 3 | ( 1.8) |
| PAIN | 1 | ( 0.6) | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.2) |
| ASTHENIA | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| CHEST PAIN | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| MALAISE | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| SYNCOPE | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008
Page 1 of 10

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Memantine (N = 169) | Mild | | | | Moderate | | | | Severe | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System / Preferred Term | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 3 | ( 1.8) | 6 | ( 3.6) | 3 | ( 1.8) | 3 | ( 1.8) | | | | | 6 | ( 3.6) | 9 | ( 5.3) | 15 | ( 8.9) |
| DIARRHOEA | 2 | ( 1.2) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | | | | | 3 | ( 1.8) | 2 | ( 1.2) | 5 | ( 3.0) |
| ABDOMINAL PAIN | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.2) |
| CONSTIPATION | | | 2 | ( 1.2) | | | | | | | | | | | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 1.2) |
| NAUSEA | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 1.2) |
| VOMITING | 2 | ( 1.2) | | | | | | | | | | | 2 | ( 1.2) | | | 2 | ( 1.2) |
| DYSPEPSIA | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| ERUCTATION | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| GASTROENTERITIS | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| MOUTH DRY | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 6 | ( 3.6) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.8) | 2 | ( 1.2) | 1 | ( 0.6) | 10 | ( 5.9) | 5 | ( 3.0) | 15 | ( 8.9) |
| ANOREXIA | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) | | | | | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.8) |
| ANXIETY | 2 | ( 1.2) | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.2) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.8) |
| DEPRESSION | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 2 | ( 1.2) | | | 3 | ( 1.8) | | | 3 | ( 1.8) |
| AGGRESSIVE REACTION | | | | | | | 2 | ( 1.2) | | | | | | | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 1.2) |
| AGITATION | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 2 | ( 1.2) | | | 2 | ( 1.2) |
| CONFUSION | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.2) |
| INSOMNIA | 2 | ( 1.2) | | | | | | | | | | | 2 | ( 1.2) | | | 2 | ( 1.2) |
| APPETITE INCREASED | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| DELUSION | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| DEPRESSION AGGRAVATED | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| EMOTIONAL LABILITY | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Memantine (N = 169) | Mild | | | | Moderate | | | | Severe | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System / Preferred Term | Not rel. n | (%) | Related n | (%) | Not rel. n | (%) | Related n | (%) | Not rel. n | (%) | Related n | (%) | Not rel. n | (%) | Related n | (%) | Total n | (%) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 10 | ( 5.9) | | | 3 | ( 1.8) | 1 | ( 0.6) | | | | | 13 | ( 7.7) | 1 | ( 0.6) | 14 | ( 8.3) |
| RHINITIS | 5 | ( 3.0) | | | | | | | | | | | 5 | ( 3.0) | | | 5 | ( 3.0) |
| BRONCHITIS | 2 | ( 1.2) | | | 2 | ( 1.2) | | | | | | | 4 | ( 2.4) | | | 4 | ( 2.4) |
| DYSPNOEA | 1 | ( 0.6) | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.2) |
| ASTHMA | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| COUGHING | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| TRACHEITIS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 6 | ( 3.6) | 4 | ( 2.4) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.2) | | | | | 7 | ( 4.1) | 6 | ( 3.6) | 13 | ( 7.7) |
| WEIGHT INCREASE | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.2) | | | 1 | ( 0.6) | | | | | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.8) | 4 | ( 2.4) |
| HYPERGLYCAEMIA | 2 | ( 1.2) | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | 2 | ( 1.2) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.8) |
| WEIGHT DECREASE | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.2) |
| FOLATE SERUM TEST ABNORMAL | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| HYPERCALCAEMIA | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| HYPOKALAEMIA | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| NPN INCREASED | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| VITAMIN B12 DEFICIENCY | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 6 | ( 3.6) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.8) | | | | | | | 9 | ( 5.3) | 2 | ( 1.2) | 11 | ( 6.5) |
| ARTHRALGIA | 4 | ( 2.4) | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | 4 | ( 2.4) | 1 | ( 0.6) | 5 | ( 3.0) |
| ISCHIAL NEURALGIA | | | | | 2 | ( 1.2) | | | | | | | 2 | ( 1.2) | | | 2 | ( 1.2) |
| ARTHRITIS | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| ARTHROSIS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| BURSITIS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| SKELETAL PAIN | | | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| TENDON DISORDER | | | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | | | | |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008
Page 3 of 10

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Memantine (N = 169) | Mild | | Moderate | | Severe | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System / Preferred Term | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Total n (%) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 4 ( 2.4) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | | | | 6 ( 3.6) | 1 ( 0.6) | 7 ( 4.1) |
| URINARY INCONTINENCE | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | | | | | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.8) |
| URINARY TRACT INFECTION | 1 ( 0.6) | | 2 ( 1.2) | | | | 3 ( 1.8) | | 3 ( 1.8) |
| FACE OEDEMA | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 2 ( 1.2) | | 4 ( 2.4) | | 1 ( 0.6) | | 7 ( 4.1) | | 7 ( 4.1) |
| VEIN VARICOSE | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | | | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) |
| ARTERIOSCLEROSIS | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| ARTERITIS | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| CEREBRAL HAEMORRHAGE | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| THROMBOPHLEBITIS | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | | | 3 ( 1.8) | 3 ( 1.8) | 6 ( 3.6) |
| HYPERTENSION | | | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | | | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | 3 ( 1.8) |
| CARDIAC FAILURE | 2 ( 1.2) | | | | | | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) |
| ECG ABNORMAL | | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| OEDEMA DEPENDENT | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| VISION DISORDERS | 4 ( 2.4) | | | 2 ( 1.2) | | | 4 ( 2.4) | 2 ( 1.2) | 6 ( 3.6) |
| CATARACT | 2 ( 1.2) | | | 1 ( 0.6) | | | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.8) |
| CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| DIPLOPIA | | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| EYE INFECTION | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| LACRIMAL DUCT OBSTRUCTION | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| THROMBOSIS RETINAL VEIN | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Memantine (N = 169) | Mild | | Moderate | | Severe | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System / Preferred Term | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Total n (%) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 3 ( 1.8) | 2 ( 1.2) | | | | | 3 ( 1.8) | 2 ( 1.2) | 5 ( 3.0) |
| ECZEMA | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| RASH | | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| SKIN EXFOLIATION | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| SKIN ULCERATION | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| SECONDARY TERMS | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | | | | 3 ( 1.8) | 1 ( 0.6) | 4 ( 2.4) |
| FALL | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | | | | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.8) |
| JOINT DISLOCATION | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | | | 3 ( 1.8) | | | | 3 ( 1.8) | | 3 ( 1.8) |
| ANGINA PECTORIS | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| CORONARY ARTERY DISORDER | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | | | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) |
| EAR DISORDER NOS | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| TINNITUS | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) |
| EMBOLISM PULMONARY | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| EPISTAXIS | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| APPLICATION SITE DISORDERS | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| OTITIS EXTERNA | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| ENDOCRINE DISORDERS | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| TSH INCREASED | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Memantine (N = 169) | Mild | | | | Moderate | | | | Severe | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System<br>Preferred Term | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| PALPITATION | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| NEOPLASM | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| ERYTHROCYTES ABNORMAL | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| RESISTANCE MECHANISM DISORDERS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| INFECTION VIRAL | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |
| WBC ABNORMAL NOS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 | ( 0.6) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008
Page 6 of 10

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Placebo (N = 77) | Mild | | Moderate | | Severe | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System<br>Preferred Term | Not rel. | Related | Not rel. | Related | Not rel. | Related | Not rel. | Related | Total |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Subjects with at least one TEAE | 14 (18.2) | 6 ( 7.8) | 10 (13.0) | | 6 ( 7.8) | 1 ( 1.3) | 30 (39.0) | 7 ( 9.1) | 37 (48.1) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 8 (10.4) | | 2 ( 2.6) | | 2 ( 2.6) | | 12 (15.6) | | 12 (15.6) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 4 ( 5.2) | | | | | | 4 ( 5.2) | | 4 ( 5.2) |
| RHINITIS | 3 ( 3.9) | | | | | | 3 ( 3.9) | | 3 ( 3.9) |
| BRONCHITIS | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) | | | | 2 ( 2.6) | | 2 ( 2.6) |
| ASTHMA | | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| COUGHING | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| DYSPNOEA | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| PNEUMONIA | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 7 ( 9.1) | | 3 ( 3.9) | | | | 10 (13.0) | | 10 (13.0) |
| ACCIDENTAL INJURY | 4 ( 5.2) | | 2 ( 2.6) | | | | 6 ( 7.8) | | 6 ( 7.8) |
| BACK PAIN | 2 ( 2.6) | | | | | | 2 ( 2.6) | | 2 ( 2.6) |
| FATIGUE | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) | 2 ( 2.6) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) | | | | 2 ( 2.6) | | 2 ( 2.6) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 2 ( 2.6) | | | | | | 2 ( 2.6) | | 2 ( 2.6) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 1 ( 1.3) | 4 ( 5.2) | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) | 3 ( 3.9) | 5 ( 6.5) | 8 (10.4) |
| AGITATION | | 2 ( 2.6) | | | | | | 2 ( 2.6) | 2 ( 2.6) |
| CONFUSION | | 1 ( 1.3) | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) | 2 ( 2.6) |
| HALLUCINATION | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 2 ( 2.6) | 2 ( 2.6) |
| AGGRESSIVE REACTION | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |
| ANXIETY | | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| DELUSION | | | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |
| DEPRESSION | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| INSOMNIA | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Placebo (N = 77) | Mild | | | | Moderate | | | | Severe | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System / Preferred Term | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 4 | ( 5.2) | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 2.6) | | | | | | | 6 | ( 7.8) | 1 | ( 1.3) | 7 | ( 9.1) |
| DIZZINESS | 2 | ( 2.6) | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 1.3) | | | | | | | 3 | ( 3.9) | 1 | ( 1.3) | 4 | ( 5.2) |
| HEADACHE | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| HYPERREFLEXIA | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| PARAESTHESIA | | | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| SENSORY DISTURBANCE | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| VERTIGO | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 2 | ( 2.6) | 1 | ( 1.3) | 3 | ( 3.9) | | | | | | | 5 | ( 6.5) | 1 | ( 1.3) | 6 | ( 7.8) |
| DIARRHOEA | | | | | 2 | ( 2.6) | | | | | | | 2 | ( 2.6) | | | 2 | ( 2.6) |
| TOOTH DISORDER | 2 | ( 2.6) | | | | | | | | | | | 2 | ( 2.6) | | | 2 | ( 2.6) |
| ABDOMINAL PAIN | | | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| DYSPEPSIA | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 1.3) |
| FLATULENCE | | | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| NAUSEA | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 1.3) |
| PERIODONTAL DESTRUCTION | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| SALIVARY GLAND ENLARGEMENT | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| RESISTANCE MECHANISM DISORDERS | 3 | ( 3.9) | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | 4 | ( 5.2) | | | 4 | ( 5.2) |
| ABSCESS | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| HERPES SIMPLEX | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| INFECTION VIRAL | | | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| OTITIS MEDIA | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 3 | ( 3.9) | | | | | | | | | | | 3 | ( 3.9) | | | 3 | ( 3.9) |
| HYPERTENSION | 2 | ( 2.6) | | | | | | | | | | | 2 | ( 2.6) | | | 2 | ( 2.6) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Placebo (N = 77) | Mild | | Moderate | | Severe | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System<br>Preferred Term | Not rel.<br>n (%) | Related<br>n (%) | Not rel.<br>n (%) | Related<br>n (%) | Not rel.<br>n (%) | Related<br>n (%) | Not rel.<br>n (%) | Related<br>n (%) | Total<br>n (%) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 2 ( 2.6) | | 1 ( 1.3) | | | | 3 ( 3.9) | | 3 ( 3.9) |
| ARTHROSIS | 2 ( 2.6) | | | | | | 2 ( 2.6) | | 2 ( 2.6) |
| SKELETAL PAIN | | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| NEOPLASM | 1 ( 1.3) | | | | 2 ( 2.6) | | 3 ( 3.9) | | 3 ( 3.9) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| COLON CARCINOMA | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| PULMONARY CARCINOMA | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| SECONDARY TERMS | 2 ( 2.6) | | 1 ( 1.3) | | | | 3 ( 3.9) | | 3 ( 3.9) |
| FALL | 2 ( 2.6) | | 1 ( 1.3) | | | | 3 ( 3.9) | | 3 ( 3.9) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) | 2 ( 2.6) |
| PHOSPHATASE ALKALINE INCREASED | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |
| WEIGHT DECREASE | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | | 2 ( 2.6) | | | | | | 2 ( 2.6) | 2 ( 2.6) |
| ECZEMA | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |
| PRURITUS | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 2 ( 2.6) | | 2 ( 2.6) |
| URINARY INCONTINENCE | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| URINARY RETENTION | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| HEARING DECREASED | | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |
| FIBRILLATION ATRIAL | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Placebo (N = 77) | Mild | | | | Moderate | | | | Severe | | | | Total | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System<br>Preferred Term | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Not rel. | | Related | | Total | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| ANAEMIA | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| VEIN DISORDER | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| VISION DISORDERS | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| CATARACT | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

| **Sicherheitsdaten bei Patienten mit einem MMSE < 20** | |
|---|---|
| Studie MEM-MD-10 | • Table 8.1<br>• Table 8.2<br>• Table 8.3<br>• Table 8.4<br>• Table 8.5<br>• Table 8.6<br>• Table 8.7<br>• Table 8.8 |

Table 8.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one SAE | 14 | ( 9.8) | 14 | ( 10.8) | 28 | ( 10.3) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 3 | ( 2.1) | 5 | ( 3.8) | 8 | ( 2.9) |
| SYNCOPE | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.5) | 4 | ( 1.5) |
| FALL | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| CHEST PAIN | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| INFECTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HEADACHE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| NEOPLASM | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| LYMPHOMA MALIGNANT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| UTERINE CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.5) | 4 | ( 1.5) |
| AGITATION | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| DEMENTIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| PSYCHOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| URINARY TRACT INFECTION | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| HAEMATURIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| RENAL CALCULUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143)<br>n (%) | MEM (N = 130)<br>n (%) | Total (N = 273)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 1 ( 0.7) | 2 ( 1.5) | 3 ( 1.1) |
| CARDIAC FAILURE | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.8) | 2 ( 0.7) |
| HYPOTENSION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 2 ( 1.4) | 1 ( 0.8) | 3 ( 1.1) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.8) | 2 ( 0.7) |
| THROMBOSIS CORONARY | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.5) | 2 ( 0.7) |
| DIARRHOEA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| DIVERTICULITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| ILEUS PARALYTIC | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.8) | 2 ( 0.7) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| SICK SINUS SYNDROME | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.8) | 2 ( 0.7) |
| ARTHROSIS | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.8) | 2 ( 0.7) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| PNEUMONIA | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| HYPOXIA | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| THROMBOPHLEBITIS DEEP | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| THROMBOSIS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| DEHYDRATION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HAEMORRHAGE NOS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| UTEROVAGINAL PROLAPSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 008/9007 | 0310 | 72/M/White | * CEREBROVASCULAR DISORDER | 09/28/2002<br>09/28/2003 | 07/17/2002<br>08/13/2002 | 74 | Mild/ Possibly related |
| | 009/9004 | 0164 | 78/M/White | MYOCARDIAL INFARCTION | 04/06/2002<br>04/06/2002 | 04/04/2002<br>09/18/2002 | 3 | Severe/ Not related |
| | | | | SYNCOPE | 08/06/2002<br>08/06/2002 | 04/04/2002<br>09/18/2002 | 125 | Severe/ Not related |
| | 009/9005 | 0277 | 78/F/White | THROMBOPHLEBITIS DEEP | 04/27/2002<br>Ongoing | 05/03/2002<br>10/16/2002 | -5 | Severe/ Not related |
| | 011/9009 | 0159 | 79/M/Asian | * CARCINOMA | 06/07/2002<br>Ongoing | 05/09/2002<br>06/08/2002 | 30 | Severe/ Not related |
| | 016/9014 | 0546 | 77/M/White | * AGITATION | 05/18/2003<br>05/22/2003 | 12/18/2002<br>05/18/2003 | 152 | Severe/ Not related |
| | | | | AGITATION | 05/29/2003<br>06/03/2003 | 12/18/2002<br>05/18/2003 | 163 | Severe/ Not related |
| | 021/9001 | 0121 | 79/M/White | RENAL CALCULUS | 04/06/2002<br>04/06/2002 | 01/03/2002<br>06/19/2002 | 94 | Severe/ Possibly related |
| | | | | | 04/06/2002<br>04/09/2002 | 01/03/2002<br>06/19/2002 | 94 | Severe/ Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_ ?\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 028/9010 | 0081 | 83/M/White | * LYMPHOMA MALIGNANT | 01/10/2002<br>Ongoing | 12/14/2001<br>02/03/2002 | 28 | Moderate/ Not related |
| | 028/9018 | 0212 | 83/F/Black | DIVERTICULITIS | 05/04/2002<br>05/08/2002 | 03/23/2002<br>08/21/2002 | 43 | Severe/ Not related |
| | | | | URINARY TRACT INFECTION | 05/04/2002<br>05/uu/2002 | 03/23/2002<br>08/21/2002 | 43 | Moderate/ Not related |
| | 028/9031 | 0463 | 78/M/White | HAEMORRHAGE NOS | 11/17/2002<br>11/20/2002 | 09/17/2002<br>03/07/2003 | 62 | Moderate/ Possibly related |
| | 028/9034 | 0509 | 86/F/White | * FALL | 11/13/2002<br>11/18/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 1 | Severe/ Not related |
| | | | | DEHYDRATION | 12/04/2002<br>12/12/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 22 | Moderate/ Not related |
| | | | | DIARRHOEA | 12/04/2002<br>12/12/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 22 | Moderate/ Not related |
| | | | | ENCEPHALOPATHY | 12/04/2002<br>12/12/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 22 | Severe/ Not related |
| | | | | ILEUS PARALYTIC | 12/04/2002<br>12/12/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 22 | Severe/ Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 028/9034 | 0509 | 86/F/White | TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 12/04/2002<br>12/12/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 22 | Severe/<br>Not related |
| | 029/9001 | 0325 | 77/M/White | * EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 07/12/2002<br>07/23/2002 | 06/05/2002<br>07/16/2002 | 38 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | * FALL | 07/23/2002<br>07/23/2002 | 06/05/2002<br>07/16/2002 | 49 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | AGITATION | 07/29/2002<br>08/05/2002 | 06/05/2002<br>07/16/2002 | 55 | Moderate/<br>Not related |
| | 031/9007 | 0076 | 84/F/White | HYPOTENSION | 08/08/2002<br>08/08/2002 | 07/10/2002<br>12/23/2002 | 30 | Severe/<br>Not related |
| | | | | SYNCOPE | 08/08/2002<br>08/08/2002 | 07/10/2002<br>12/23/2002 | 30 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | URINARY TRACT INFECTION | 08/08/2002<br>08/16/2002 | 07/10/2002<br>12/23/2002 | 30 | Severe/<br>Not related |
| | 031/9012 | 0404 | 73/F/White | UTERINE CARCINOMA | 01/09/2003<br>Ongoing | 12/20/2002<br>06/04/2003 | 21 | Moderate/<br>Not related |
| | 033/9004 | 0107 | 84/F/White | CHEST PAIN | 04/01/2002<br>04/03/2002 | 02/21/2002<br>08/06/2002 | 40 | Moderate/<br>Not related |
| | 038/9011 | 0114 | 81/M/White | ARTHROSIS | 06/03/2002<br>07/25/2002 | 01/29/2002<br>06/22/2002 | 126 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 038/9019 | 0266 | 78/F/White | HEART BLOCK | 04/25/2002<br>04/25/2002 | 05/08/2002<br>10/23/2002 | -12 | Severe/ Not related |
| | 046/9008 | 0478 | 81/F/Asian | CARDIAC FAILURE | 12/31/2002<br>Ongoing | 10/17/2002<br>04/01/2003 | 76 | Severe/ Possibly related |
| | | | | CEREBROVASCULAR DISORDER | 12/30/2002<br>Ongoing | 10/17/2002<br>04/01/2003 | 75 | Severe/ Possibly related |
| | | | | FIBRILLATION ATRIAL | 12/31/2002<br>Ongoing | 10/17/2002<br>04/01/2003 | 76 | Severe/ Possibly related |
| Placebo | 009/9002 | 0162 | 77/F/White | THROMBOPHLEBITIS DEEP | 07/19/2002<br>Ongoing | 03/19/2002<br>07/31/2002 | 123 | Severe/ Possibly related |
| | 011/9005 | 0157 | 76/M/White | SICK SINUS SYNDROME | 05/12/2002<br>05/14/2002 | 03/12/2002<br>08/26/2002 | 62 | Severe/ Not related |
| | 012/9008 | 0167 | 72/M/Hispanic | * CARDIAC FAILURE | 09/08/2002<br>09/11/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 171 | Severe/ Not related |
| | | | | ARTERIOSCLEROSIS | 03/15/2002<br>03/15/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | -6 | Severe/ Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 012/9008 | 0167 | 72/M/Hispanic | HAEMATURIA | 08/30/2002<br>08/31/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 162 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | HYPOXIA | 09/07/2002<br>09/07/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 170 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | | 09/08/2002<br>09/08/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 171 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | PNEUMONIA | 09/06/2002<br>09/11/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 169 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | THROMBOSIS | 08/30/2002<br>08/30/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 162 | Moderate/<br>Not related |
| | 018/9002 | 0022 | 83/M/White | THROMBOSIS CORONARY | 03/21/2002<br>03/27/2002 | 10/30/2001<br>04/16/2002 | 143 | Moderate/<br>Not related |
| | 018/9023 | 0201 | 78/M/White | * DEMENTIA | 11/04/2002<br>Ongoing | 06/12/2002<br>11/19/2002 | 146 | Moderate/<br>Not related |
| | 019/9003 | 0099 | 72/M/White | INFECTION | 05/29/2002<br>06/13/2002 | 04/02/2002<br>09/15/2002 | 58 | Mild/<br>Not related |
| | 025/9007 | 0225 | 69/F/White | UTEROVAGINAL PROLAPSE | 06/10/2002<br>06/10/2002 | 04/10/2002<br>09/19/2002 | 62 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 027/9009 | 0282 | 82/M/White | MYOCARDIAL INFARCTION | 10/08/2002<br>10/10/2002 | 07/03/2002<br>12/17/2002 | 98 | Moderate/ Possibly related |
| | 028/9005 | 0032 | 74/F/White | PNEUMONIA | 04/08/2002<br>04/10/2002 | 11/07/2001<br>04/18/2002 | 153 | Moderate/ Possibly related |
| | 029/9002 | 0326 | 80/F/White | * HEADACHE | 10/31/2002<br>10/31/2002 | 09/04/2002<br>10/29/2002 | 58 | Moderate/ Possibly related |
| | | | | SYNCOPE | 09/26/2002<br>Ongoing | 09/04/2002<br>10/29/2002 | 23 | Moderate/ Possibly related |
| | 030/9004 | 0068 | 64/M/White | * PSYCHOSIS | 08/28/2002<br>10/22/2002 | 04/22/2002<br>08/09/2002 | 129 | Moderate/ Possibly related |
| | 032/9004 | 0276 | 85/M/White | CARCINOMA SQUAMOUS | 05/21/2002<br>06/12/2002 | 05/24/2002<br>11/04/2002 | -2 | Severe/ Not related |
| | 038/9010 | 0113 | 74/M/White | ARTHROSIS | 06/03/2002<br>06/26/2002 | 01/23/2002<br>07/09/2002 | 132 | Severe/ Not related |
| | 040/9004 | 0261 | 73/M/White | SYNCOPE | 11/20/2002<br>11/22/2002 | 06/12/2002<br>11/25/2002 | 162 | Moderate/ Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 044/9005 | 0458 | 79/M/White | BASAL CELL CARCINOMA | 12/18/2002<br>02/24/2003 | 10/04/2002<br>03/18/2003 | 76 | Mild/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.3
Listing of Patients Who Died
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | DB Medication Start/Stop Date | Principal Cause of Death | Date of Death | Day of Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 012/9008 | 0167 | 72/M/Hispanic | 03/22/2002<br>08/30/2002 | CONGESTIVE HEART FAILURE | 09/11/2002 | 174 |

Note: Day of Death = Date of Death - Start Date of Double-Blind medication + 1.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.3.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 1

Table 8.4
Incidence of Adverse Events Associated with Discontinuation by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one AE | 8 | ( 5.6) | 12 | ( 9.2) | 20 | ( 7.3) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 4 | ( 2.8) | 4 | ( 3.1) | 8 | ( 2.9) |
| AGITATION | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 1.1) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| SOMNOLENCE | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| ANOREXIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| ANXIETY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CONFUSION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| DEMENTIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| INSOMNIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| PSYCHOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.5) | 4 | ( 1.5) |
| FALL | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 1.1) |
| FATIGUE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HEADACHE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| NEOPLASM | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| LYMPHOMA MALIGNANT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| URINARY INCONTINENCE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients who discontinued due to an adverse event

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.4.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.4
Incidence of Adverse Events Associated with Discontinuation by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143)<br>n (%) | MEM (N = 130)<br>n (%) | Total (N = 273)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| CARDIAC FAILURE | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| BACK PAIN | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| ANGINA PECTORIS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients who discontinued due to an adverse event

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.4.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 002/9004 | 0054 | 78/M/White | FIBRILLATION ATRIAL | 01/16/2002<br>Ongoing | 12/19/2001<br>01/16/2002 | 29 | Moderate/ Not related |
| | 005/9012 | 0383 | 66/M/White | AGITATION | 01/13/2003<br>01/16/2003 | 10/04/2002<br>01/13/2003 | 102 | Moderate/ Possibly related |
| | | | | CONFUSION | 01/13/2003<br>01/16/2003 | 10/04/2002<br>01/13/2003 | 102 | Moderate/ Possibly related |
| | | | | PERSONALITY DISORDER | 01/13/2003<br>01/16/2003 | 10/04/2002<br>01/13/2003 | 102 | Moderate/ Possibly related |
| | 008/9007 | 0310 | 72/M/White | * CEREBROVASCULAR DISORDER | 09/28/2002<br>09/28/2003 | 07/17/2002<br>08/13/2002 | 74 | Mild/ Possibly related |
| | 011/9009 | 0159 | 79/M/Asian | * CARCINOMA | 06/07/2002<br>Ongoing | 05/09/2002<br>06/08/2002 | 30 | Severe/ Not related |
| | 016/9014 | 0546 | 77/M/White | * AGITATION | 05/18/2003<br>05/22/2003 | 12/18/2002<br>05/18/2003 | 152 | Severe/ Not related |
| | 021/9002 | 0122 | 76/M/White | ANOREXIA | 03/07/2002<br>04/19/2002 | 02/22/2002<br>04/18/2002 | 14 | Moderate/ Probably related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 '\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 4

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 021/9002 | 0122 | 76/M/White | PERSONALITY DISORDER | 04/13/2002<br>Ongoing | 02/22/2002<br>04/18/2002 | 51 | Severe/ Possibly related |
| | | | | SOMNOLENCE | 04/13/2002<br>04/19/2002 | 02/22/2002<br>04/18/2002 | 51 | Moderate/ Probably related |
| | 022/9014 | 0271 | 85/M/White | EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 10/25/2002<br>Ongoing | 06/06/2002<br>10/22/2002 | 142 | Moderate/ Not related |
| | 028/9010 | 0081 | 83/M/White | * LYMPHOMA MALIGNANT | 01/10/2002<br>Ongoing | 12/14/2001<br>02/03/2002 | 28 | Moderate/ Not related |
| | 028/9033 | 0464 | 84/F/White | SOMNOLENCE | 11/09/2002<br>Ongoing | 10/30/2002<br>11/09/2002 | 11 | Mild/ Possibly related |
| | 028/9034 | 0509 | 86/F/White | * FALL | 11/13/2002<br>11/18/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 1 | Severe/ Not related |
| | 029/9001 | 0325 | 77/M/White | * EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 07/12/2002<br>07/23/2002 | 06/05/2002<br>07/16/2002 | 38 | Moderate/ Not related |
| | | | | * FALL | 07/23/2002<br>07/23/2002 | 06/05/2002<br>07/16/2002 | 49 | Moderate/ Not related |
| | 040/9006 | 0262 | 85/M/White | BACK PAIN | 10/21/2002<br>12/10/2002 | 06/15/2002<br>10/23/2002 | 129 | Moderate/ Not related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10[illegible]\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 005/9004 | 0044 | 78/F/Black | FALL | 03/uu/2002<br>03/uu/2002 | 12/21/2001<br>01/23/2002 | . | Moderate/ Not related |
| | | | | | 04/uu/2002<br>04/uu/2002 | 12/21/2001<br>01/23/2002 | . | Moderate/ Not related |
| | 005/9011 | 0382 | 85/F/White | AGITATION | 02/01/2003<br>Ongoing | 08/29/2002<br>02/10/2003 | 157 | Mild/ Possibly related |
| | | | | INSOMNIA | 02/01/2003<br>Ongoing | 08/29/2002<br>02/10/2003 | 157 | Mild/ Possibly related |
| | | | | URINARY INCONTINENCE | 02/01/2003<br>Ongoing | 08/29/2002<br>02/10/2003 | 157 | Mild/ Possibly related |
| | 009/9003 | 0163 | 79/F/White | ANXIETY | 05/17/2002<br>Ongoing | 03/23/2002<br>07/15/2002 | 56 | Severe/ Not related |
| | 012/9008 | 0167 | 72/M/Hispanic | * CARDIAC FAILURE | 09/08/2002<br>09/11/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 171 | Severe/ Not related |
| | | | | ANGINA PECTORIS | 09/04/2002<br>09/11/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 167 | Moderate/ Not related |
| | | | | RENAL FUNCTION ABNORMAL | 09/10/2002<br>09/11/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 173 | Severe/ Not related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 018/9023 | 0201 | 78/M/White | * DEMENTIA | 11/04/2002<br>Ongoing | 06/12/2002<br>11/19/2002 | 146 | Moderate/ Not related |
| | 027/9004 | 0301 | 80/F/White | FATIGUE | 03/06/2002<br>03/08/2002 | 03/06/2002<br>03/18/2002 | 1 | Moderate/ Possibly related |
| | 029/9002 | 0326 | 80/F/White | * HEADACHE | 10/31/2002<br>10/31/2002 | 09/04/2002<br>10/29/2002 | 58 | Moderate/ Possibly related |
| | 030/9004 | 0068 | 64/M/White | * PSYCHOSIS | 08/28/2002<br>10/22/2002 | 04/22/2002<br>08/09/2002 | 129 | Moderate/ Possibly related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008
Page 4 of 4

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one TEAE | 104 | ( 72.7) | 88 | ( 67.7) | 192 | ( 70.3) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 45 | ( 31.5) | 38 | ( 29.2) | 83 | ( 30.4) |
| FALL | 11 | ( 7.7) | 12 | ( 9.2) | 23 | ( 8.4) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 7 | ( 4.9) | 7 | ( 5.4) | 14 | ( 5.1) |
| INFLICTED INJURY | 7 | ( 4.9) | 6 | ( 4.6) | 13 | ( 4.8) |
| ASTHENIA | 5 | ( 3.5) | 5 | ( 3.8) | 10 | ( 3.7) |
| SYNCOPE | 6 | ( 4.2) | 4 | ( 3.1) | 10 | ( 3.7) |
| FATIGUE | 6 | ( 4.2) | 2 | ( 1.5) | 8 | ( 2.9) |
| CHEST PAIN | 3 | ( 2.1) | 3 | ( 2.3) | 6 | ( 2.2) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 4 | ( 2.8) | 2 | ( 1.5) | 6 | ( 2.2) |
| PAIN | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.5) | 5 | ( 1.8) |
| ALLERGY | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| INFECTION | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| FEVER | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| MEDICATION ERROR | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| ABRASION NOS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| CONDITION AGGRAVATED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| FLUSHING | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HERNIA NOS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| MALAISE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| MONILIASIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| TEMPERATURE CHANGED SENSATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 . \final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 32 | ( 22.4) | 38 | ( 29.2) | 70 | ( 25.6) |
| AGITATION | 10 | ( 7.0) | 12 | ( 9.2) | 22 | ( 8.1) |
| SOMNOLENCE | 2 | ( 1.4) | 10 | ( 7.7) | 12 | ( 4.4) |
| CONFUSION | 5 | ( 3.5) | 6 | ( 4.6) | 11 | ( 4.0) |
| INSOMNIA | 7 | ( 4.9) | 4 | ( 3.1) | 11 | ( 4.0) |
| ANXIETY | 7 | ( 4.9) | 2 | ( 1.5) | 9 | ( 3.3) |
| DEPRESSION | 5 | ( 3.5) | 3 | ( 2.3) | 8 | ( 2.9) |
| HALLUCINATION | 5 | ( 3.5) | 1 | ( 0.8) | 6 | ( 2.2) |
| DELUSION | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.5) | 5 | ( 1.8) |
| AGGRESSIVE REACTION | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| ANOREXIA | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| PARANOID REACTION | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.1) |
| APATHY | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| EMOTIONAL LABILITY | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| LIBIDO INCREASED | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| NERVOUSNESS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| PSYCHOSIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| DEMENTIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| DEPERSONALIZATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| LIBIDO DECREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| NEUROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 [illegible]\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143)<br>n (%) | MEM (N = 130)<br>n (%) | Total (N = 273)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 27 ( 18.9) | 24 ( 18.5) | 51 ( 18.7) |
| HEADACHE | 7 ( 4.9) | 7 ( 5.4) | 14 ( 5.1) |
| DIZZINESS | 3 ( 2.1) | 6 ( 4.6) | 9 ( 3.3) |
| GAIT ABNORMAL | 4 ( 2.8) | 3 ( 2.3) | 7 ( 2.6) |
| MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY | 5 ( 3.5) | 1 ( 0.8) | 6 ( 2.2) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 1 ( 0.7) | 2 ( 1.5) | 3 ( 1.1) |
| HYPERKINESIA | 2 ( 1.4) | 1 ( 0.8) | 3 ( 1.1) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.8) | 2 ( 0.7) |
| CONVULSIONS | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| HYPOREFLEXIA | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.8) | 2 ( 0.7) |
| SPEECH DISORDER | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| STUPOR | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.5) | 2 ( 0.7) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.8) | 2 ( 0.7) |
| TREMOR | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| ATAXIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| COMA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| DYSKINESIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| HYPOAESTHESIA | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| NEURALGIA | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| NEUROPATHY PERIPHERAL | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| PTOSIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| VERTIGO | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 [illegible]\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 25 | ( 17.5) | 22 | ( 16.9) | 47 | ( 17.2) |
| ABDOMINAL PAIN | 5 | ( 3.5) | 2 | ( 1.5) | 7 | ( 2.6) |
| CONSTIPATION | 2 | ( 1.4) | 5 | ( 3.8) | 7 | ( 2.6) |
| DIARRHOEA | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.5) | 5 | ( 1.8) |
| NAUSEA | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.5) | 5 | ( 1.8) |
| VOMITING | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.3) | 5 | ( 1.8) |
| DYSPHAGIA | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| DYSPEPSIA | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 1.1) |
| FAECAL INCONTINENCE | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| OESOPHAGITIS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| HAEMORRHOIDS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| TOOTH DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| CHANGE IN BOWEL HABITS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| COLITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| DIVERTICULITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| DUODENITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| FLATULENCE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| GASTRITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| GASTROESOPHAGEAL REFLUX | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HAEMATEMESIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| HAEMORRHAGE RECTUM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| ILEUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| ILEUS PARALYTIC | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| INTESTINAL OBSTRUCTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| MELAENA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| OESOPHAGEAL STRICTURE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| RECTAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| STOMATITIS ULCERATIVE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 16 | ( 11.2) | 16 | ( 12.3) | 32 | ( 11.7) |
| URINARY TRACT INFECTION | 5 | ( 3.5) | 8 | ( 6.2) | 13 | ( 4.8) |
| URINARY INCONTINENCE | 5 | ( 3.5) | 5 | ( 3.8) | 10 | ( 3.7) |
| HAEMATURIA | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.3) | 5 | ( 1.8) |
| CYSTITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| MICTURITION FREQUENCY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| BLADDER PROLAPSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| DYSURIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HYDRONEPHROSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| POLYURIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| RENAL CALCULUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 18 | ( 12.6) | 13 | ( 10.0) | 31 | ( 11.4) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 8 | ( 5.6) | 3 | ( 2.3) | 11 | ( 4.0) |
| COUGHING | 2 | ( 1.4) | 4 | ( 3.1) | 6 | ( 2.2) |
| DYSPNOEA | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| PNEUMONIA | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.5) | 4 | ( 1.5) |
| BRONCHOSPASM | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| SINUSITIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| ATELECTASIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| BRONCHITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| HYPOXIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| RHINITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 13 | ( 9.1) | 15 | ( 11.5) | 28 | ( 10.3) |
| HYPERTENSION | 7 | ( 4.9) | 8 | ( 6.2) | 15 | ( 5.5) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| ECG ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| CARDIOMEGALY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| HEART MURMUR | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| HYPOTENSION | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| ECG ABNORMAL SPECIFIC | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HYPOTENSION POSTURAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 14 | ( 9.8) | 10 | ( 7.7) | 24 | ( 8.8) |
| BACK PAIN | 4 | ( 2.8) | 5 | ( 3.8) | 9 | ( 3.3) |
| ARTHRALGIA | 5 | ( 3.5) | 1 | ( 0.8) | 6 | ( 2.2) |
| ARTHROSIS | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| ARTHRITIS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| MYALGIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| MUSCLE WEAKNESS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| BURSITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| FIBROMYALGIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| OSTEOARTHRITIS SPINAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| OSTEOMYELITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 10 | ( 7.0) | 12 | ( 9.2) | 22 | ( 8.1) |
| WEIGHT DECREASE | 5 | ( 3.5) | 4 | ( 3.1) | 9 | ( 3.3) |
| DEHYDRATION | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 3 | ( 1.1) |
| BUN INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CALCINOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| DIABETES MELLITUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HYPERCALCAEMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| HYPERLIPAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HYPOKALAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| NPN INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| PHOSPHATASE ALKALINE INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| THIRST | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| WEIGHT INCREASE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 5 | ( 3.5) | 9 | ( 6.9) | 14 | ( 5.1) |
| BRADYCARDIA | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.5) | 4 | ( 1.5) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 3 | ( 1.1) |
| ARRHYTHMIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| TACHYCARDIA | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| BUNDLE BRANCH BLOCK | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| EXTRASYSTOLES | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| QT PROLONGED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| SICK SINUS SYNDROME | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 4 | ( 2.8) | 8 | ( 6.2) | 12 | ( 4.4) |
| RASH | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| SKIN ULCERATION | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| DERMATITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| HERPES ZOSTER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| LIPODYSTROPHY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| MELANOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| NAIL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| PRURITUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| RASH ERYTHEMATOUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| SKIN DRY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| NEOPLASM | 1 | ( 0.7) | 7 | ( 5.4) | 8 | ( 2.9) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| LYMPHOMA MALIGNANT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| UTERINE CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 3 | ( 2.1) | 4 | ( 3.1) | 7 | ( 2.6) |
| HAEMORRHAGE NOS | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 1.1) |
| PURPURA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| BLEEDING TIME INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HAEMATOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143)<br>n (%) | MEM (N = 130)<br>n (%) | Total (N = 273)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 5 ( 3.5) | 2 ( 1.5) | 7 ( 2.6) |
| MONILIASIS | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.8) | 2 ( 0.7) |
| BREAST NEOPLASM BENIGN FEMALE | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| LEUKORRHOEA | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| UTEROVAGINAL PROLAPSE | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| VAGINAL DISCOMFORT | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| VAGINAL HAEMORRHAGE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| VISION DISORDERS | 4 ( 2.8) | 3 ( 2.3) | 7 ( 2.6) |
| CONJUNCTIVITIS | 1 ( 0.7) | 2 ( 1.5) | 3 ( 1.1) |
| CATARACT | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| GLAUCOMA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| VISION ABNORMAL | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 1 ( 0.7) | 3 ( 2.3) | 4 ( 1.5) |
| ANAEMIA | 1 ( 0.7) | 3 ( 2.3) | 4 ( 1.5) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 2 ( 1.4) | 2 ( 1.5) | 4 ( 1.5) |
| PROSTATIC DISORDER | 2 ( 1.4) | 1 ( 0.8) | 3 ( 1.1) |
| IMPOTENCE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 4 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.5) |
| ANEURYSM | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| THROMBOPHLEBITIS DEEP | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| THROMBOSIS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 [illegible]\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143)<br>n (%) | MEM (N = 130)<br>n (%) | Total (N = 273)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 2 ( 1.4) | 1 ( 0.8) | 3 ( 1.1) |
| HEARING DECREASED | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| EAR DISORDER NOS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| OTITIS EXTERNA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 2 ( 1.4) | 1 ( 0.8) | 3 ( 1.1) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.8) | 2 ( 0.7) |
| THROMBOSIS CORONARY | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.8) | 2 ( 0.7) |
| HEPATIC FUNCTION ABNORMAL | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.8) | 2 ( 0.7) |
| AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| MOUTH DRY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| ENDOCRINE DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| HYPOTHYROIDISM | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.8) | 1 ( 0.4) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| LEUKOCYTOSIS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_ `\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Patients with at least one TEAE | 43 | ( 30.1) | 47 | ( 32.9) | 14 | ( 9.8) | 38 | ( 29.2) | 34 | ( 26.2) | 16 | ( 12.3) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 23 | ( 16.1) | 18 | ( 12.6) | 4 | ( 2.8) | 17 | ( 13.1) | 17 | ( 13.1) | 4 | ( 3.1) |
| FALL | 6 | ( 4.2) | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 6 | ( 4.6) | 3 | ( 2.3) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 5 | ( 3.5) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) |
| INFLICTED INJURY | 3 | ( 2.1) | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) |
| ASTHENIA | 4 | ( 2.8) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| SYNCOPE | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.8) | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| FATIGUE | 4 | ( 2.8) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CHEST PAIN | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PAIN | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ALLERGY | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| FEVER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MEDICATION ERROR | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ABRASION NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CONDITION AGGRAVATED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FLUSHING | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HERNIA NOS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MALAISE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MONILIASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TEMPERATURE CHANGED SENSATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 10

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 11 | ( 7.7) | 19 | ( 13.3) | 2 | ( 1.4) | 20 | ( 15.4) | 16 | ( 12.3) | 2 | ( 1.5) |
| AGITATION | 4 | ( 2.8) | 6 | ( 4.2) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 8 | ( 6.2) | 1 | ( 0.8) |
| SOMNOLENCE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 5.4) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| CONFUSION | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| INSOMNIA | 3 | ( 2.1) | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ANXIETY | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| DEPRESSION | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| HALLUCINATION | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DELUSION | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| AGGRESSIVE REACTION | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ANOREXIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PARANOID REACTION | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| APATHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| EMOTIONAL LABILITY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LIBIDO INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| NERVOUSNESS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| PSYCHOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DEMENTIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DEPERSONALIZATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LIBIDO DECREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| NEUROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008
Page 2 of 10

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 13 | ( 9.1) | 12 | ( 8.4) | 2 | ( 1.4) | 11 | ( 8.5) | 10 | ( 7.7) | 3 | ( 2.3) |
| HEADACHE | 3 | ( 2.1) | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 5 | ( 3.8) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| DIZZINESS | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| GAIT ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY | 4 | ( 2.8) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERKINESIA | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| CONVULSIONS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOREFLEXIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| SPEECH DISORDER | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STUPOR | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| TREMOR | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ATAXIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DYSKINESIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| HYPOAESTHESIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEURALGIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEUROPATHY PERIPHERAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PTOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| VERTIGO | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 . \final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008
Page 3 of 10

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 15 | ( 10.5) | 7 | ( 4.9) | 3 | ( 2.1) | 10 | ( 7.7) | 8 | ( 6.2) | 4 | ( 3.1) |
| ABDOMINAL PAIN | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CONSTIPATION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| DIARRHOEA | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| NAUSEA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| VOMITING | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| DYSPHAGIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPEPSIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| FAECAL INCONTINENCE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OESOPHAGITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHOIDS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| CHANGE IN BOWEL HABITS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| COLITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DIVERTICULITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| DUODENITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FLATULENCE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| GASTRITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTROESOPHAGEAL REFLUX | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATEMESIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHAGE RECTUM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ILEUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ILEUS PARALYTIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| INTESTINAL OBSTRUCTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MELAENA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OESOPHAGEAL STRICTURE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RECTAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STOMATITIS ULCERATIVE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 [illegible]\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 10 | ( 7.0) | 4 | ( 2.8) | 2 | ( 1.4) | 10 | ( 7.7) | 3 | ( 2.3) | 3 | ( 2.3) |
| URINARY TRACT INFECTION | 1 | ( 0.7) | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 3 | ( 2.3) | 2 | ( 1.5) |
| URINARY INCONTINENCE | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 4 | ( 3.1) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATURIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CYSTITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MICTURITION FREQUENCY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BLADDER PROLAPSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSURIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HYDRONEPHROSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| POLYURIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL CALCULUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 9 | ( 6.3) | 9 | ( 6.3) | 0 | ( 0.0) | 9 | ( 6.9) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 6 | ( 4.2) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| COUGHING | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPNOEA | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PNEUMONIA | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHOSPASM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| SINUSITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ATELECTASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOXIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RHINITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 ??\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 6 | ( 4.2) | 6 | ( 4.2) | 1 | ( 0.7) | 10 | ( 7.7) | 3 | ( 2.3) | 2 | ( 1.5) |
| HYPERTENSION | 2 | ( 1.4) | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 4.6) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIAC FAILURE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| ECG ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIOMEGALY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART MURMUR | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTENSION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| ECG ABNORMAL SPECIFIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTENSION POSTURAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 5 | ( 3.5) | 7 | ( 4.9) | 2 | ( 1.4) | 5 | ( 3.8) | 4 | ( 3.1) | 1 | ( 0.8) |
| BACK PAIN | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRALGIA | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHROSIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| ARTHRITIS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYALGIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE WEAKNESS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BURSITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FIBROMYALGIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OSTEOARTHRITIS SPINAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OSTEOMYELITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 6 | ( 4.2) | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 8 | ( 6.2) | 3 | ( 2.3) | 1 | ( 0.8) |
| WEIGHT DECREASE | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| DEHYDRATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BUN INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CALCINOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DIABETES MELLITUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERCALCAEMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERLIPAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOKALAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| NPN INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PHOSPHATASE ALKALINE INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THIRST | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| WEIGHT INCREASE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 4 | ( 3.1) | 4 | ( 3.1) | 1 | ( 0.8) |
| BRADYCARDIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| ARRHYTHMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TACHYCARDIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| BUNDLE BRANCH BLOCK | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EXTRASYSTOLES | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| QT PROLONGED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| SICK SINUS SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 ~\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008
Page 7 of 10

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 3 | ( 2.3) | 1 | ( 0.8) |
| RASH | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN ULCERATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| DERMATITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HERPES ZOSTER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| LIPODYSTROPHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| MELANOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NAIL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PRURITUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RASH ERYTHEMATOUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DRY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEOPLASM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 5 | ( 3.8) | 1 | ( 0.8) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| LYMPHOMA MALIGNANT | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| UTERINE CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHAGE NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PURPURA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| BLEEDING TIME INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 ?\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| MONILIASIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| BREAST NEOPLASM BENIGN FEMALE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKORRHOEA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| UTEROVAGINAL PROLAPSE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VAGINAL DISCOMFORT | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VAGINAL HAEMORRHAGE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| VISION DISORDERS | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CONJUNCTIVITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CATARACT | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GLAUCOMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| VISION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| ANAEMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PROSTATIC DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| IMPOTENCE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANEURYSM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOPHLEBITIS DEEP | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 :\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008
Page 9 of 10

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEARING DECREASED | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EAR DISORDER NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OTITIS EXTERNA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| THROMBOSIS CORONARY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HEPATIC FUNCTION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MOUTH DRY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ENDOCRINE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTHYROIDISM | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKOCYTOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 :\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008
Page 10 of 10

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Patients with at least one TEAE | 65 | ( 45.5) | 39 | ( 27.3) | 0 | ( 0.0) | 42 | ( 32.3) | 43 | ( 33.1) | 3 | ( 2.3) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 35 | ( 24.5) | 10 | ( 7.0) | 0 | ( 0.0) | 25 | ( 19.2) | 12 | ( 9.2) | 1 | ( 0.8) |
| FALL | 11 | ( 7.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 5.4) | 5 | ( 3.8) | 0 | ( 0.0) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 6 | ( 4.2) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 5.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFLICTED INJURY | 7 | ( 4.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 4.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ASTHENIA | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| SYNCOPE | 4 | ( 2.8) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FATIGUE | 2 | ( 1.4) | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| CHEST PAIN | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PAIN | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ALLERGY | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FEVER | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| MEDICATION ERROR | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| ABRASION NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CONDITION AGGRAVATED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FLUSHING | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HERNIA NOS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MALAISE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MONILIASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TEMPERATURE CHANGED SENSATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 20 | ( 14.0) | 12 | ( 8.4) | 0 | ( 0.0) | 15 | ( 11.5) | 20 | ( 15.4) | 3 | ( 2.3) |
| AGITATION | 7 | ( 4.9) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 6.2) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) |
| SOMNOLENCE | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 5 | ( 3.8) | 2 | ( 1.5) |
| CONFUSION | 4 | ( 2.8) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 5 | ( 3.8) | 0 | ( 0.0) |
| INSOMNIA | 3 | ( 2.1) | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| ANXIETY | 5 | ( 3.5) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| DEPRESSION | 4 | ( 2.8) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HALLUCINATION | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DELUSION | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| AGGRESSIVE REACTION | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANOREXIA | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| PARANOID REACTION | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| APATHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| EMOTIONAL LABILITY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| LIBIDO INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| NERVOUSNESS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| PSYCHOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DEMENTIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DEPERSONALIZATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| LIBIDO DECREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| NEUROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 16 | ( 11.2) | 11 | ( 7.7) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 6.2) | 15 | ( 11.5) | 1 | ( 0.8) |
| HEADACHE | 3 | ( 2.1) | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 5 | ( 3.8) | 0 | ( 0.0) |
| DIZZINESS | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 5 | ( 3.8) | 0 | ( 0.0) |
| GAIT ABNORMAL | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY | 1 | ( 0.7) | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERKINESIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CONVULSIONS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOREFLEXIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SPEECH DISORDER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STUPOR | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TREMOR | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ATAXIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| DYSKINESIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOAESTHESIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEURALGIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEUROPATHY PERIPHERAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PTOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VERTIGO | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 [illegible]\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 16 | ( 11.2) | 9 | ( 6.3) | 0 | ( 0.0) | 12 | ( 9.2) | 10 | ( 7.7) | 0 | ( 0.0) |
| ABDOMINAL PAIN | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| CONSTIPATION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DIARRHOEA | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| NAUSEA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| VOMITING | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPHAGIA | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPEPSIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FAECAL INCONTINENCE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OESOPHAGITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHOIDS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CHANGE IN BOWEL HABITS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COLITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DIVERTICULITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DUODENITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FLATULENCE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTRITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTROESOPHAGEAL REFLUX | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATEMESIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHAGE RECTUM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ILEUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ILEUS PARALYTIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INTESTINAL OBSTRUCTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MELAENA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OESOPHAGEAL STRICTURE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RECTAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STOMATITIS ULCERATIVE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008
Page 4 of 10

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 13 | ( 9.1) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 12 | ( 9.2) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) |
| URINARY TRACT INFECTION | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 6.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| URINARY INCONTINENCE | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATURIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CYSTITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MICTURITION FREQUENCY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BLADDER PROLAPSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSURIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYDRONEPHROSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| POLYURIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL CALCULUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 16 | ( 11.2) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 12 | ( 9.2) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 8 | ( 5.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COUGHING | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPNOEA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PNEUMONIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHOSPASM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SINUSITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ATELECTASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOXIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RHINITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_[illegible]\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 10 | ( 7.0) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 9 | ( 6.9) | 6 | ( 4.6) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERTENSION | 4 | ( 2.8) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ECG ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIOMEGALY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART MURMUR | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTENSION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ECG ABNORMAL SPECIFIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTENSION POSTURAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 14 | ( 9.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 6.2) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| BACK PAIN | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRALGIA | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHROSIS | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYALGIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE WEAKNESS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BURSITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FIBROMYALGIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OSTEOARTHRITIS SPINAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OSTEOMYELITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 ?\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 4 | ( 2.8) | 6 | ( 4.2) | 0 | ( 0.0) | 10 | ( 7.7) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| WEIGHT DECREASE | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DEHYDRATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| BUN INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CALCINOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DIABETES MELLITUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERCALCAEMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERLIPAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOKALAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NPN INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PHOSPHATASE ALKALINE INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THIRST | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| WEIGHT INCREASE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 4 | ( 2.8) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 4.6) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| BRADYCARDIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ARRHYTHMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| TACHYCARDIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| BUNDLE BRANCH BLOCK | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EXTRASYSTOLES | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| QT PROLONGED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SICK SINUS SYNDROME | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 ..\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 6.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RASH | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN ULCERATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DERMATITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HERPES ZOSTER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LIPODYSTROPHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MELANOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NAIL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PRURITUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RASH ERYTHEMATOUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DRY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEOPLASM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 5.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LYMPHOMA MALIGNANT | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| UTERINE CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHAGE NOS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| PURPURA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BLEEDING TIME INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 ...?\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008
Page 8 of 10

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MONILIASIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BREAST NEOPLASM BENIGN FEMALE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKORRHOEA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| UTEROVAGINAL PROLAPSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VAGINAL DISCOMFORT | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VAGINAL HAEMORRHAGE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VISION DISORDERS | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CONJUNCTIVITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CATARACT | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GLAUCOMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VISION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PROSTATIC DISORDER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| IMPOTENCE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANEURYSM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOPHLEBITIS DEEP | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_17\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEARING DECREASED | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EAR DISORDER NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OTITIS EXTERNA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOSIS CORONARY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEPATIC FUNCTION ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MOUTH DRY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ENDOCRINE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTHYROIDISM | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKOCYTOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10 \final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008
Page 10 of 10

| **Sicherheitsdaten bei Patienten mit einem MMSE < 20** | |
|---|---|
| Studie MEM-MD-12 | • Table 8.1<br>• Table 8.2<br>• Table 8.3<br>• Table 8.4<br>• Table 8.5<br>• Table 8.6<br>• Table 8.7<br>• Table 8.8 |

Table 8.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one SAE | 20 | ( 13.5) | 24 | ( 15.6) | 44 | ( 14.6) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 7 | ( 4.7) | 9 | ( 5.8) | 16 | ( 5.3) |
| INFLICTED INJURY | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 1.9) | 5 | ( 1.7) |
| SEPSIS | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 3 | ( 1.0) |
| SYNCOPE | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| CHEST PAIN | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| FALL | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| LEG PAIN | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PAIN | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 6 | ( 4.1) | 4 | ( 2.6) | 10 | ( 3.3) |
| AGITATION | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 1.9) | 5 | ( 1.7) |
| ALZHEIMER'S DISEASE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| DEPRESSION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| DEPRESSION PSYCHOTIC | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| HALLUCINATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PSYCHOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 3 | ( 2.0) | 5 | ( 3.2) | 8 | ( 2.6) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 2 | ( 1.4) | 4 | ( 2.6) | 6 | ( 2.0) |
| CORONARY ARTERY DISORDER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| MITRAL INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 4 | ( 2.7) | 3 | ( 1.9) | 7 | ( 2.3) |
| STUPOR | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.0) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| GAIT ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD_ _12\final\Table 8.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n (%) | MEM (N = 154)<br>n (%) | Total (N = 302)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 3 ( 2.0) | 1 ( 0.6) | 4 ( 1.3) |
| GASTROENTERITIS | 2 ( 1.4) | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.0) |
| DIARRHOEA | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 1 ( 0.7) | 3 ( 1.9) | 4 ( 1.3) |
| PNEUMONIA | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| ASTHMA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| RESPIRATORY INSUFFICIENCY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 2 ( 1.4) | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.0) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| BRADYCARDIA | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 1 ( 0.7) | 2 ( 1.3) | 3 ( 1.0) |
| ARTHRITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| ARTHROPATHY | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| MUSCLE WEAKNESS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| CARDIAC FAILURE | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| DEHYDRATION | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| DIABETES MELLITUS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| NEOPLASM | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n (%) | MEM (N = 154)<br>n (%) | Total (N = 302)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| PROSTATIC DISORDER | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| URINARY TRACT INFECTION | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| PYELONEPHRITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| CHOLELITHIASIS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| CELLULITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| PERIPHERAL GANGRENE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| PERIPHERAL ISCHAEMIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD_ 12\final\Table 8.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 054/9306 | 3079 | 72/M/White | INFLICTED INJURY | 10/25/2002<br>11/02/2002 | 06/27/2002<br>12/09/2002 | 121 | Moderate/<br>Not related |
| | 054/9307 | 3080 | 77/F/White | * LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 10/07/2002<br>Ongoing | 06/28/2002<br>10/11/2002 | 102 | Severe/<br>Not related |
| | 057/9306 | 3330 | 79/M/White | PROSTATIC DISORDER | 12/15/2002<br>Ongoing | 08/21/2002<br>02/02/2003 | 117 | Severe/<br>Not related |
| | 057/9309 | 3487 | 85/F/White | SYNCOPE | 01/08/2003<br>01/08/2003 | 08/30/2002<br>02/10/2003 | 132 | Moderate/<br>Not related |
| | 059/9306 | 3501 | 86/M/White | PERIPHERAL GANGRENE | 01/05/2003<br>01/07/2003 | 08/30/2002<br>02/20/2003 | 129 | Severe/<br>Not related |
| | | | | PERIPHERAL ISCHAEMIA | 01/05/2003<br>01/07/2003 | 08/30/2002<br>02/20/2003 | 129 | Severe/<br>Not related |
| | 059/9307 | 3497 | 81/M/White | CELLULITIS | 12/11/2002<br>02/12/2003 | 08/29/2002<br>02/11/2003 | 105 | Severe/<br>Not related |
| | | | | FIBRILLATION ATRIAL | 02/12/2003<br>Ongoing | 08/29/2002<br>02/11/2003 | 168 | Moderate/<br>Possibly related |
| | | | | MUSCLE WEAKNESS | 11/25/2002<br>11/27/2002 | 08/29/2002<br>02/11/2003 | 89 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD 12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 059/9307 | 3497 | 81/M/White | MYOCARDIAL INFARCTION | 02/12/2003<br>02/12/2003 | 08/29/2002<br>02/11/2003 | 168 | Mild/ Possibly related |
| | 063/9306 | 3366 | 86/M/White | CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 09/23/2002<br>09/25/2002 | 07/25/2002<br>01/06/2003 | 61 | Moderate/ Not related |
| | 063/9307 | 3541 | 63/M/White | * ALZHEIMER'S DISEASE | 12/19/2002<br>01/09/2003 | 08/28/2002<br>12/18/2002 | 114 | Severe/ Not related |
| | 064/9311 | 3203 | 73/M/White | AGITATION | 09/22/2002<br>Ongoing | 08/19/2002<br>09/22/2002 | 35 | Severe/ Possibly related |
| | 064/9313 | 3207 | 72/M/Hispanic | MYOCARDIAL INFARCTION | 01/19/2003<br>01/19/2003 | 09/05/2002<br>02/19/2003 | 137 | Severe/ Not related |
| | 066/9315 | 3587 | 79/F/White | * CARDIAC FAILURE | 09/01/2002<br>09/13/2002 | 08/27/2002<br>09/08/2002 | 6 | Severe/ Not related |
| | | | | * MITRAL INSUFFICIENCY | 09/01/2002<br>09/13/2002 | 08/27/2002<br>09/08/2002 | 6 | Severe/ Not related |
| | 067/9304 | 3052 | 75/F/White | * PAIN | 10/27/2002<br>Ongoing | 06/24/2002<br>10/29/2002 | 126 | Moderate/ Not related |
| | | | | DIABETES MELLITUS | 09/18/2002<br>09/25/2002 | 06/24/2002<br>10/29/2002 | 87 | Severe/ Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 067/9304 | 3052 | 75/F/White | DIABETES MELLITUS | 10/15/2002<br>10/18/2002 | 06/24/2002<br>10/29/2002 | 114 | Severe/<br>Not related |
| | | | | | 10/31/2002<br>Ongoing | 06/24/2002<br>10/29/2002 | 130 | Severe/<br>Not related |
| | 067/9323 | 3459 | 74/M/White | * INFLICTED INJURY | 12/13/2002<br>12/19/2002 | 08/29/2002<br>12/10/2002 | 107 | Severe/<br>Not related |
| | | | | SEPSIS | 12/14/2002<br>01/03/2003 | 08/29/2002<br>12/10/2002 | 108 | Severe/<br>Not related |
| | 070/9303 | 3012 | 74/M/White | * INFLICTED INJURY | 07/14/2002<br>07/18/2002 | 06/17/2002<br>07/13/2002 | 28 | Severe/<br>Not related |
| | | | | PNEUMONIA | 07/14/2002<br>07/22/2002 | 06/17/2002<br>07/13/2002 | 28 | Moderate/<br>Not related |
| | 070/9311 | 3062 | 81/F/White | GAIT ABNORMAL | 11/04/2002<br>11/07/2002 | 07/05/2002<br>12/19/2002 | 123 | Severe/<br>Not related |
| | 070/9317 | 3308 | 75/M/White | CEREBROVASCULAR DISORDER | 11/18/2002<br>11/20/2002 | 07/19/2002<br>01/01/2003 | 123 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | SEPSIS | 10/14/2002<br>10/24/2002 | 07/19/2002<br>01/01/2003 | 88 | Severe/<br>Not related |
| | 070/9320 | 3312 | 81/F/White | LEG PAIN | 09/18/2002<br>09/28/2002 | 07/29/2002<br>01/15/2003 | 52 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 074/9328 | 3371 | 67/M/White | * CEREBROVASCULAR DISORDER | 09/05/2002<br>09/05/2002 | 08/01/2002<br>09/04/2002 | 36 | Moderate/<br>Not related |
| | 075/9309 | 3138 | 71/F/White | CHEST PAIN | 01/17/2003<br>01/18/2003 | 07/31/2002<br>01/12/2003 | 171 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | GASTROENTERITIS | 01/12/2003<br>01/16/2003 | 07/31/2002<br>01/12/2003 | 166 | Moderate/<br>Not related |
| | 077/9320 | 3176 | 83/F/White | MYOCARDIAL INFARCTION | 08/19/2002<br>09/06/2002 | 08/13/2002<br>08/21/2002 | 7 | Mild/<br>Not related |
| | 082/9303 | 3210 | 76/F/White | PYELONEPHRITIS | 08/25/2002<br>08/31/2002 | 07/23/2002<br>01/07/2003 | 34 | Severe/<br>Not related |
| | | | | RENAL FUNCTION ABNORMAL | 08/26/2002<br>08/31/2002 | 07/23/2002<br>01/07/2003 | 35 | Severe/<br>Not related |
| | | | | SEPSIS | 08/25/2002<br>09/05/2002 | 07/23/2002<br>01/07/2003 | 34 | Severe/<br>Not related |
| | | | | URINARY TRACT INFECTION | 08/26/2002<br>12/19/2002 | 07/23/2002<br>01/07/2003 | 35 | Severe/<br>Not related |
| | 083/9309 | 3298 | 57/M/White | AGITATION | 09/11/2002<br>09/11/2002 | 07/26/2002<br>01/08/2003 | 48 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | DEPRESSION | 09/11/2002<br>09/12/2002 | 07/26/2002<br>01/08/2003 | 48 | Mild/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MDD 12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 086/9303 | 3158 | 81/M/White | ARTHRITIS | 09/30/2002<br>Ongoing | 06/28/2002<br>12/10/2002 | 95 | Severe/<br>Not related |
| | 090/9316 | 3193 | 74/F/White | AGITATION | 08/14/2002<br>08/16/2002 | 07/19/2002<br>12/30/2002 | 27 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | ASTHMA | 08/11/2002<br>08/13/2002 | 07/19/2002<br>12/30/2002 | 24 | Mild/<br>Not related |
| | | | | MYOCARDIAL INFARCTION | 08/13/2002<br>08/16/2002 | 07/19/2002<br>12/30/2002 | 26 | Severe/<br>Not related |
| | | | | RESPIRATORY INSUFFICIENCY | 08/11/2002<br>08/13/2002 | 07/19/2002<br>12/30/2002 | 24 | Mild/<br>Not related |
| Placebo | 051/9316 | 3545 | 75/M/White | * MYOCARDIAL INFARCTION | 01/22/2003<br>01/25/2003 | 08/30/2002<br>01/21/2003 | 146 | Severe/<br>Not related |
| | | | | SYNCOPE | 01/22/2003<br>01/25/2003 | 08/30/2002<br>01/21/2003 | 146 | Severe/<br>Not related |
| | 054/9301 | 3077 | 75/F/White | CEREBROVASCULAR DISORDER | 01/17/2003<br>01/17/2003 | 06/18/2002<br>12/03/2002 | 214 | Moderate/<br>Not related |
| | 054/9315 | 3482 | 64/M/White | BRADYCARDIA | 09/24/2002<br>09/27/2002 | 09/04/2002<br>02/19/2003 | 21 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | SYNCOPE | 09/24/2002<br>09/24/2002 | 09/04/2002<br>02/19/2003 | 21 | Moderate/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD1_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 058/9310 | 3395 | 74/F/White | ARTHROPATHY | 02/04/2003<br>Ongoing | 08/16/2002<br>02/03/2003 | 173 | Mild/<br>Not related |
| | 062/9305 | 3295 | 86/F/White | FALL | 12/30/2002<br>02/03/2003 | 09/06/2002<br>02/23/2003 | 116 | Moderate/<br>Possibly related |
| | | | | GASTROENTERITIS | 10/08/2002<br>10/09/2002 | 09/06/2002<br>02/23/2003 | 33 | Mild/<br>Not related |
| | | | | PNEUMONIA | 01/22/2003<br>02/03/2003 | 09/06/2002<br>02/23/2003 | 139 | Mild/<br>Not related |
| | 063/9302 | 3185 | 67/M/White | HALLUCINATION | 12/26/2002<br>12/30/2002 | 07/02/2002<br>12/17/2002 | 178 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | PROSTATIC DISORDER | 12/26/2002<br>12/30/2002 | 07/02/2002<br>12/17/2002 | 178 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | STUPOR | 12/26/2002<br>12/30/2002 | 07/02/2002<br>12/17/2002 | 178 | Moderate/<br>Not related |
| | 064/9308 | 3202 | 72/F/White | ALZHEIMER'S DISEASE | 02/02/2003<br>02/06/2003 | 08/08/2002<br>01/22/2003 | 179 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | CARDIAC FAILURE | 02/02/2003<br>Ongoing | 08/08/2002<br>01/22/2003 | 179 | Moderate/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD. 12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008
Page 6 of 9

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 064/9308 | 3202 | 72/F/White | FIBRILLATION ATRIAL | 02/02/2003<br>Ongoing | 08/08/2002<br>01/22/2003 | 179 | Moderate/ Not related |
| | | | | URINARY TRACT INFECTION | 02/02/2003<br>02/09/2003 | 08/08/2002<br>01/22/2003 | 179 | Severe/ Not related |
| | 065/9324 | 3280 | 71/M/White | AGITATION | 11/17/2002<br>Ongoing | 07/22/2002<br>11/26/2002 | 119 | Severe/ Possibly related |
| | | | | GAIT ABNORMAL | 11/17/2002<br>Ongoing | 07/22/2002<br>11/26/2002 | 119 | Severe/ Possibly related |
| | 067/9306 | 3241 | 73/M/White | CHOLELITHIASIS | 08/26/2002<br>08/30/2002 | 07/08/2002<br>12/19/2002 | 50 | Severe/ Not related |
| | 067/9317 | 3455 | 59/F/Black | * PSYCHOSIS | 08/27/2002<br>09/10/2002 | 08/13/2002<br>09/03/2002 | 15 | Moderate/ Possibly related |
| | | | | CORONARY ARTERY DISORDER | 09/18/2002<br>09/23/2002 | 08/13/2002<br>09/03/2002 | 37 | Severe/ Not related |
| | | | | MYOCARDIAL INFARCTION | 09/05/2002<br>09/10/2002 | 08/13/2002<br>09/03/2002 | 24 | Severe/ Possibly related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD. 12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 070/9319 | 3310 | 81/F/White | STUPOR | 12/31/2002<br>01/06/2003 | 07/24/2002<br>01/07/2003 | 161 | Moderate/<br>Not related |
| | 070/9322 | 3465 | 79/M/White | * STUPOR | 01/18/2003<br>Ongoing | 08/06/2002<br>01/21/2003 | 166 | Severe/<br>Not related |
| | 074/9302 | 3098 | 87/F/White | * INFLICTED INJURY | 11/19/2002<br>11/23/2002 | 06/20/2002<br>12/07/2002 | 153 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | NEOPLASM NOS | 01/13/2003<br>01/17/2003 | 06/20/2002<br>12/07/2002 | 208 | Moderate/<br>Not related |
| | 074/9306 | 3130 | 83/F/White | * INFLICTED INJURY | 12/16/2002<br>02/06/2003 | 07/02/2002<br>12/15/2002 | 168 | Moderate/<br>Not related |
| | 074/9313 | 3268 | 58/F/White | DEPRESSION PSYCHOTIC | 11/14/2002<br>12/03/2002 | 07/23/2002<br>11/10/2002 | 115 | Severe/<br>Possibly related |
| | 083/9311 | 3449 | 72/M/White | DEHYDRATION | 09/13/2002<br>09/19/2002 | 08/02/2002<br>01/15/2003 | 43 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | DIARRHOEA | 09/13/2002<br>09/19/2002 | 08/02/2002<br>01/15/2003 | 43 | Severe/<br>Not related |
| | 085/9307 | 3006 | 70/M/White | FALL | 08/28/2002<br>08/28/2002 | 06/21/2002<br>12/02/2002 | 69 | Moderate/<br>Possibly related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 085/9321 | 3259 | 61/M/White | * AGITATION | 11/15/2002<br>12/26/2002 | 07/31/2002<br>11/15/2002 | 108 | Severe/<br>Not related |
| | 086/9317 | 3342 | 79/F/White | GASTROENTERITIS | 10/02/2002<br>10/03/2002 | 07/24/2002<br>01/07/2003 | 71 | Severe/<br>Not related |
| | 087/9311 | 3179 | 74/F/White | * BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 08/04/2002<br>Ongoing | 07/30/2002<br>08/03/2002 | 6 | Severe/<br>Not related |
| | 090/9319 | 3196 | 66/M/White | CHEST PAIN | 08/07/2002<br>08/07/2002 | 07/30/2002<br>01/12/2003 | 9 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | CORONARY ARTERY DISORDER | 08/08/2002<br>Ongoing | 07/30/2002<br>01/12/2003 | 10 | Mild/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD _12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.3
Listing of Patients Who Died
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | DB Medication Start/Stop Date | Principal Cause of Death | Date of Death | Day of Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 063/9307 | 3541 | 63/M/White | 08/28/2002<br>12/18/2002 | COMPLICATIONS OF ALZHEIMER'S DISEASE | 01/09/2003 | 135 |
| | 066/9315 | 3587 | 79/F/White | 08/27/2002<br>09/08/2002 | CONGESTIVE HEART FAILURE COMPLICATIONS | 09/13/2002 | 18 |
| | 077/9320 | 3176 | 83/F/White | 08/13/2002<br>08/21/2002 | MYOCARDIAL INFARCTION | 09/06/2002 | 25 |
| Placebo | 051/9316 | 3545 | 75/M/White | 08/30/2002<br>01/21/2003 | ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION | 01/25/2003 | 149 |
| | 085/9321 | 3259 | 61/M/White | 07/31/2002<br>11/15/2002 | ALZHEIMER'S DISEASE | 12/26/2002 | 149 |

Note: Day of Death = Date of Death - Start Date of Double-Blind medication + 1.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MDD 12\final\Table 8.3.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 1

Table 8.4
Incidence of Adverse Events Associated with Discontinuation by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n (%) | MEM (N = 154)<br>n (%) | Total (N = 302)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Patients with at least one AE | 15 ( 10.1) | 11 ( 7.1) | 26 ( 8.6) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 4 ( 2.7) | 4 ( 2.6) | 8 ( 2.6) |
| INFLICTED INJURY | 3 ( 2.0) | 2 ( 1.3) | 5 ( 1.7) |
| FALL | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| FATIGUE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| PAIN | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 4 ( 2.7) | 4 ( 2.6) | 8 ( 2.6) |
| DIZZINESS | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| TREMOR | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| GAIT ABNORMAL | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| NEURALGIA | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| STUPOR | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 5 ( 3.4) | 2 ( 1.3) | 7 ( 2.3) |
| AGITATION | 4 ( 2.7) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.3) |
| ALZHEIMER'S DISEASE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| ANOREXIA | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| ANXIETY | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| DELUSION | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| HALLUCINATION | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| INSOMNIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| PSYCHOSIS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| MITRAL INSUFFICIENCY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients who discontinued due to an adverse event

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD_ _12\final\Table 8.4.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.4
Incidence of Adverse Events Associated with Discontinuation by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NEOPLASM | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| CARDIAC FAILURE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| URINARY INCONTINENCE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients who discontinued due to an adverse event

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.4.sas
Created: 03SEP2008
Page 2 of 2

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 054/9307 | 3080 | 77/F/White | * LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 10/07/2002<br>Ongoing | 06/28/2002<br>10/11/2002 | 102 | Severe/<br>Not related |
| | 063/9307 | 3541 | 63/M/White | * ALZHEIMER'S DISEASE | 12/19/2002<br>01/09/2003 | 08/28/2002<br>12/18/2002 | 114 | Severe/<br>Not related |
| | 066/9315 | 3587 | 79/F/White | * CARDIAC FAILURE | 09/01/2002<br>09/13/2002 | 08/27/2002<br>09/08/2002 | 6 | Severe/<br>Not related |
| | | | | * MITRAL INSUFFICIENCY | 09/01/2002<br>09/13/2002 | 08/27/2002<br>09/08/2002 | 6 | Severe/<br>Not related |
| | 067/9304 | 3052 | 75/F/White | * PAIN | 10/27/2002<br>Ongoing | 06/24/2002<br>10/29/2002 | 126 | Moderate/<br>Not related |
| | 067/9323 | 3459 | 74/M/White | * INFLICTED INJURY | 12/13/2002<br>12/19/2002 | 08/29/2002<br>12/10/2002 | 107 | Severe/<br>Not related |
| | 070/9303 | 3012 | 74/M/White | * INFLICTED INJURY | 07/14/2002<br>07/18/2002 | 06/17/2002<br>07/13/2002 | 28 | Severe/<br>Not related |
| | 074/9305 | 3129 | 76/M/White | INSOMNIA | 06/14/2002<br>07/20/2002 | 06/27/2002<br>07/27/2002 | -12 | Moderate/<br>Not related |
| | 074/9328 | 3371 | 67/M/White | * CEREBROVASCULAR DISORDER | 09/05/2002<br>09/05/2002 | 08/01/2002<br>09/04/2002 | 36 | Moderate/<br>Not related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD  12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 077/9320 | 3176 | 83/F/White | ENCEPHALOPATHY | 08/14/2002<br>09/06/2002 | 08/13/2002<br>08/21/2002 | 2 | Moderate/ Probably related |
| | 085/9318 | 3255 | 77/F/White | TREMOR | 08/24/2002<br>08/24/2002 | 07/11/2002<br>08/23/2002 | 45 | Moderate/ Possibly related |
| | 087/9312 | 3180 | 80/F/White | FATIGUE | 09/14/2002<br>09/27/2002 | 08/14/2002<br>09/16/2002 | 32 | Severe/ Possibly related |
| | | | | | | 08/14/2002<br>09/16/2002 | 32 | Severe/ Possibly related |
| | | | | GAIT ABNORMAL | 08/15/2002<br>09/27/2002 | 08/14/2002<br>09/16/2002 | 2 | Moderate/ Possibly related |
| | | | | TREMOR | 09/13/2002<br>09/27/2002 | 08/14/2002<br>09/16/2002 | 31 | Severe/ Possibly related |
| Placebo | 051/9316 | 3545 | 75/M/White | * MYOCARDIAL INFARCTION | 01/22/2003<br>01/25/2003 | 08/30/2002<br>01/21/2003 | 146 | Severe/ Not related |
| | 058/9308 | 3393 | 72/F/White | DIZZINESS | 01/08/2003<br>Ongoing | 08/14/2002<br>12/14/2002 | 148 | Mild/ Not related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD_ _12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 059/9303 | 3427 | 69/F/White | ANXIETY | 11/12/2002<br>Ongoing | 08/28/2002<br>11/12/2002 | 77 | Moderate/<br>Not related |
| | 060/9304 | 3115 | 84/M/White | INFLICTED INJURY | 09/11/2002<br>Ongoing | 07/02/2002<br>09/10/2002 | 72 | Moderate/<br>Not related |
| | 063/9311 | 3543 | 74/F/White | AGITATION | 10/10/2002<br>02/10/2003 | 09/03/2002<br>10/20/2002 | 38 | Moderate/<br>Not related |
| | 065/9307 | 3028 | 77/F/White | URINARY INCONTINENCE | 07/uu/2002<br>08/uu/2002 | 06/19/2002<br>07/30/2002 | . | Moderate/<br>Possibly related |
| | 067/9317 | 3455 | 59/F/Black | * PSYCHOSIS | 08/27/2002<br>09/10/2002 | 08/13/2002<br>09/03/2002 | 15 | Moderate/<br>Possibly related |
| | | | | AGITATION | 08/29/2002<br>09/10/2002 | 08/13/2002<br>09/03/2002 | 17 | Moderate/<br>Possibly related |
| | | | | DELUSION | 08/29/2002<br>09/10/2002 | 08/13/2002<br>09/03/2002 | 17 | Moderate/<br>Possibly related |
| | 070/9322 | 3465 | 79/M/White | * STUPOR | 01/18/2003<br>Ongoing | 08/06/2002<br>01/21/2003 | 166 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 074/9302 | 3098 | 87/F/White | * INFLICTED INJURY | 11/19/2002<br>11/23/2002 | 06/20/2002<br>12/07/2002 | 153 | Moderate/ Not related |
| | 074/9306 | 3130 | 83/F/White | * INFLICTED INJURY | 12/16/2002<br>02/06/2003 | 07/02/2002<br>12/15/2002 | 168 | Moderate/ Not related |
| | 074/9313 | 3268 | 58/F/White | AGITATION | 10/30/2002<br>12/30/2002 | 07/23/2002<br>11/10/2002 | 100 | Severe/ Possibly related |
| | | | | ANOREXIA | 10/30/2002<br>11/13/2002 | 07/23/2002<br>11/10/2002 | 100 | Severe/ Possibly related |
| | | | | HALLUCINATION | 11/01/2002<br>12/03/2002 | 07/23/2002<br>11/10/2002 | 102 | Severe/ Possibly related |
| | 078/9304 | 3102 | 81/M/White | NEURALGIA | 08/19/2002<br>Ongoing | 07/03/2002<br>08/27/2002 | 48 | Severe/ Not related |
| | 085/9321 | 3259 | 61/M/White | * AGITATION | 11/15/2002<br>12/26/2002 | 07/31/2002<br>11/15/2002 | 108 | Severe/ Not related |
| | 086/9307 | 3157 | 76/M/White | DIZZINESS | 08/01/2002<br>Ongoing | 06/28/2002<br>08/24/2002 | 35 | Moderate/ Possibly related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 086/9307 | 3157 | 76/M/White | FALL | 08/19/2002<br>08/19/2002 | 06/28/2002<br>08/24/2002 | 53 | Mild/ Possibly related |
| | | | | | 08/25/2002<br>08/25/2002 | 06/28/2002<br>08/24/2002 | 59 | Mild/ Possibly related |
| | 087/9311 | 3179 | 74/F/White | * BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 08/04/2002<br>Ongoing | 07/30/2002<br>08/03/2002 | 6 | Severe/ Not related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD. 12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one TEAE | 118 | ( 79.7) | 126 | ( 81.8) | 244 | ( 80.8) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 45 | ( 30.4) | 52 | ( 33.8) | 97 | ( 32.1) |
| FALL | 13 | ( 8.8) | 18 | ( 11.7) | 31 | ( 10.3) |
| INFLICTED INJURY | 12 | ( 8.1) | 15 | ( 9.7) | 27 | ( 8.9) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 7 | ( 4.7) | 11 | ( 7.1) | 18 | ( 6.0) |
| PAIN | 5 | ( 3.4) | 6 | ( 3.9) | 11 | ( 3.6) |
| FATIGUE | 2 | ( 1.4) | 5 | ( 3.2) | 7 | ( 2.3) |
| CHEST PAIN | 4 | ( 2.7) | 2 | ( 1.3) | 6 | ( 2.0) |
| ASTHENIA | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 1.9) | 5 | ( 1.7) |
| FEVER | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 1.9) | 5 | ( 1.7) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 3 | ( 2.0) | 2 | ( 1.3) | 5 | ( 1.7) |
| SYNCOPE | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.3) | 4 | ( 1.3) |
| SEPSIS | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 3 | ( 1.0) |
| ALLERGIC REACTION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| HERNIA NOS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| OEDEMA | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| ALLERGY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| CYST NOS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| INFECTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| INFECTION FUNGAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| INFECTION VIRAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| LEG PAIN | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| OEDEMA DEPENDENT | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| RIGORS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| SCAR | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD: 12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 48 | ( 32.4) | 40 | ( 26.0) | 88 | ( 29.1) |
| AGITATION | 15 | ( 10.1) | 14 | ( 9.1) | 29 | ( 9.6) |
| DEPRESSION | 10 | ( 6.8) | 9 | ( 5.8) | 19 | ( 6.3) |
| CONFUSION | 8 | ( 5.4) | 7 | ( 4.5) | 15 | ( 5.0) |
| INSOMNIA | 9 | ( 6.1) | 6 | ( 3.9) | 15 | ( 5.0) |
| SOMNOLENCE | 6 | ( 4.1) | 5 | ( 3.2) | 11 | ( 3.6) |
| HALLUCINATION | 5 | ( 3.4) | 4 | ( 2.6) | 9 | ( 3.0) |
| ANXIETY | 5 | ( 3.4) | 3 | ( 1.9) | 8 | ( 2.6) |
| ANOREXIA | 4 | ( 2.7) | 2 | ( 1.3) | 6 | ( 2.0) |
| DELUSION | 3 | ( 2.0) | 2 | ( 1.3) | 5 | ( 1.7) |
| ALZHEIMER'S DISEASE | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.0) |
| APATHY | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.0) |
| EMOTIONAL LABILITY | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| AGGRESSIVE REACTION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| DELIRIUM | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| MANIC REACTION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| NERVOUSNESS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| SLEEP DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| APPETITE INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| COGNITIVE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| DEPRESSION PSYCHOTIC | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PARANOID REACTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PARONIRIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PSYCHOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| SNORING | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n (%) | MEM (N = 154)<br>n (%) | Total (N = 302)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 40 ( 27.0) | 36 ( 23.4) | 76 ( 25.2) |
| DIARRHOEA | 14 ( 9.5) | 10 ( 6.5) | 24 ( 7.9) |
| NAUSEA | 6 ( 4.1) | 7 ( 4.5) | 13 ( 4.3) |
| VOMITING | 5 ( 3.4) | 7 ( 4.5) | 12 ( 4.0) |
| CONSTIPATION | 2 ( 1.4) | 7 ( 4.5) | 9 ( 3.0) |
| DYSPEPSIA | 3 ( 2.0) | 4 ( 2.6) | 7 ( 2.3) |
| TOOTH DISORDER | 3 ( 2.0) | 4 ( 2.6) | 7 ( 2.3) |
| ABDOMINAL PAIN | 3 ( 2.0) | 3 ( 1.9) | 6 ( 2.0) |
| FAECAL INCONTINENCE | 1 ( 0.7) | 4 ( 2.6) | 5 ( 1.7) |
| GASTROENTERITIS | 3 ( 2.0) | 2 ( 1.3) | 5 ( 1.7) |
| FLATULENCE | 2 ( 1.4) | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.0) |
| GASTRITIS | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| TOOTH CARIES | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| ACHALASIA CARDIAE | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| DIVERTICULOSIS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| DYSPHAGIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| ERUCTATION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| GASTROESOPHAGEAL REFLUX | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| GI NEOPLASM BENIGN | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| GINGIVITIS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| HAEMORRHAGE RECTUM | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| HAEMORRHOIDS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| OESOPHAGITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| PEPTIC ULCER | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| STOMATITIS ULCERATIVE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| TOOTH ACHE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD. 12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 32 | ( 21.6) | 41 | ( 26.6) | 73 | ( 24.2) |
| DIZZINESS | 13 | ( 8.8) | 13 | ( 8.4) | 26 | ( 8.6) |
| GAIT ABNORMAL | 5 | ( 3.4) | 11 | ( 7.1) | 16 | ( 5.3) |
| HEADACHE | 7 | ( 4.7) | 4 | ( 2.6) | 11 | ( 3.6) |
| TREMOR | 2 | ( 1.4) | 6 | ( 3.9) | 8 | ( 2.6) |
| ATAXIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.0) |
| NEURALGIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| STUPOR | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.0) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| HYPERKINESIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| HYPOREFLEXIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| COMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| DYSAESTHESIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| HYPOAESTHESIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| NEUROPATHY PERIPHERAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| SPEECH DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| VERTIGO | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD _12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n (%) | MEM (N = 154)<br>n (%) | Total (N = 302)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 17 ( 11.5) | 19 ( 12.3) | 36 ( 11.9) |
| BACK PAIN | 7 ( 4.7) | 6 ( 3.9) | 13 ( 4.3) |
| ARTHRALGIA | 3 ( 2.0) | 7 ( 4.5) | 10 ( 3.3) |
| MYALGIA | 1 ( 0.7) | 2 ( 1.3) | 3 ( 1.0) |
| ARTHRITIS | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| ARTHROPATHY | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| ARTHROSIS | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| BONE DISORDER | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| MUSCLE WEAKNESS | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| OSTEOPOROSIS | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| TENDINITIS | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| SYNOVITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD. 12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n (%) | MEM (N = 154)<br>n (%) | Total (N = 302)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 11 ( 7.4) | 25 ( 16.2) | 36 ( 11.9) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 5 ( 3.4) | 8 ( 5.2) | 13 ( 4.3) |
| COUGHING | 3 ( 2.0) | 7 ( 4.5) | 10 ( 3.3) |
| RHINITIS | 3 ( 2.0) | 5 ( 3.2) | 8 ( 2.6) |
| DYSPNOEA | 1 ( 0.7) | 5 ( 3.2) | 6 ( 2.0) |
| PNEUMONIA | 1 ( 0.7) | 3 ( 1.9) | 4 ( 1.3) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 1 ( 0.7) | 2 ( 1.3) | 3 ( 1.0) |
| PHARYNGITIS | 1 ( 0.7) | 2 ( 1.3) | 3 ( 1.0) |
| RESPIRATORY INSUFFICIENCY | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| SINUSITIS | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| AIRWAYS OBSTRUCTION | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| ASTHMA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| BRONCHITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| BRONCHOSPASM | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| HYPERTENSION PULMONARY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| LARYNGITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| PLEURAL EFFUSION | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| PNEUMONITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| PULMONARY INFILTRATION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD_ 12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n (%) | MEM (N = 154)<br>n (%) | Total (N = 302)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 9 ( 6.1) | 26 ( 16.9) | 35 ( 11.6) |
| RASH | 1 ( 0.7) | 6 ( 3.9) | 7 ( 2.3) |
| RASH ERYTHEMATOUS | 0 ( 0.0) | 7 ( 4.5) | 7 ( 2.3) |
| CELLULITIS | 2 ( 1.4) | 2 ( 1.3) | 4 ( 1.3) |
| HYPERKERATOSIS | 1 ( 0.7) | 3 ( 1.9) | 4 ( 1.3) |
| SKIN DRY | 1 ( 0.7) | 2 ( 1.3) | 3 ( 1.0) |
| HERPES ZOSTER | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| NAEVUS | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| PRURITUS | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| PSORIASIS | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| SKIN DISORDER | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| SKIN ULCERATION | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| BULLOUS ERUPTION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| DERMATITIS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| SKIN DISCOLOURATION | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| SKIN EXFOLIATION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| SKIN NODULE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| VERRUCA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 14 ( 9.5) | 16 ( 10.4) | 30 ( 9.9) |
| URINARY TRACT INFECTION | 8 ( 5.4) | 8 ( 5.2) | 16 ( 5.3) |
| URINARY INCONTINENCE | 5 ( 3.4) | 5 ( 3.2) | 10 ( 3.3) |
| CYSTITIS | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| HAEMATURIA | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| RENAL CYST | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| MICTURITION FREQUENCY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| PYELONEPHRITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| RENAL CALCULUS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD: 12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 10 | ( 6.8) | 16 | ( 10.4) | 26 | ( 8.6) |
| WEIGHT DECREASE | 3 | ( 2.0) | 7 | ( 4.5) | 10 | ( 3.3) |
| WEIGHT INCREASE | 1 | ( 0.7) | 4 | ( 2.6) | 5 | ( 1.7) |
| DEHYDRATION | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.0) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| HYPERGLYCAEMIA | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 3 | ( 1.0) |
| DIABETES MELLITUS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| HYPOKALAEMIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| GLUCOSE TOLERANCE ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| GOUT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| LOW DENSITY LIPOPROTEIN INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 6 | ( 4.1) | 17 | ( 11.0) | 23 | ( 7.6) |
| HYPERTENSION | 2 | ( 1.4) | 7 | ( 4.5) | 9 | ( 3.0) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 0.7) | 4 | ( 2.6) | 5 | ( 1.7) |
| CARDIOMEGALY | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| ECG ABNORMAL SPECIFIC | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| HEART MURMUR | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| CARDIAC FAILURE LEFT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| ECG ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| HEART DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| HYPOTENSION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PULSE WEAK | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD 12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n (%) | MEM (N = 154)<br>n (%) | Total (N = 302)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 9 ( 6.1) | 7 ( 4.5) | 16 ( 5.3) |
| BRADYCARDIA | 4 ( 2.7) | 2 ( 1.3) | 6 ( 2.0) |
| TACHYCARDIA | 2 ( 1.4) | 2 ( 1.3) | 4 ( 1.3) |
| ARRHYTHMIA | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| ARRHYTHMIA ATRIAL | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| BUNDLE BRANCH BLOCK | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| PALPITATION | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| QT PROLONGED | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| T WAVE INVERSION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| TACHYCARDIA SUPRAVENTRICULAR | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| VISION DISORDERS | 7 ( 4.7) | 9 ( 5.8) | 16 ( 5.3) |
| CATARACT | 2 ( 1.4) | 4 ( 2.6) | 6 ( 2.0) |
| BLEPHARITIS | 1 ( 0.7) | 2 ( 1.3) | 3 ( 1.0) |
| CONJUNCTIVITIS | 1 ( 0.7) | 2 ( 1.3) | 3 ( 1.0) |
| VISION ABNORMAL | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| EYE PAIN | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| MACULA LUTEA DEGENERATION | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| XEROPHTHALMIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 5 ( 3.4) | 7 ( 4.5) | 12 ( 4.0) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 2 ( 1.4) | 4 ( 2.6) | 6 ( 2.0) |
| MITRAL INSUFFICIENCY | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.9) | 3 ( 1.0) |
| ANGINA PECTORIS | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| CORONARY ARTERY DISORDER | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| AORTIC VALVE INCOMPETENCE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| HEART VALVE DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD 12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n (%) | MEM (N = 154)<br>n (%) | Total (N = 302)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| NEOPLASM | 9 ( 6.1) | 2 ( 1.3) | 11 ( 3.6) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 2 ( 1.4) | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.0) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 3 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 1.0) |
| NEOPLASM NOS | 2 ( 1.4) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.7) |
| BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| LIPOMA | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 5 ( 3.4) | 1 ( 0.6) | 6 ( 2.0) |
| EAR DISORDER NOS | 4 ( 2.7) | 1 ( 0.6) | 5 ( 1.7) |
| TINNITUS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 ( 0.0) | 6 ( 3.9) | 6 ( 2.0) |
| PURPURA | 0 ( 0.0) | 5 ( 3.2) | 5 ( 1.7) |
| THROMBOCYTOPENIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 3 ( 2.0) | 2 ( 1.3) | 5 ( 1.7) |
| ANEURYSM | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| PERIPHERAL GANGRENE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| PERIPHERAL ISCHAEMIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| THROMBOSIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| VEIN VARICOSE | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 3 ( 2.0) | 1 ( 0.6) | 4 ( 1.3) |
| ANAEMIA | 3 ( 2.0) | 1 ( 0.6) | 4 ( 1.3) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 2 ( 1.4) | 2 ( 1.3) | 4 ( 1.3) |
| PROSTATIC DISORDER | 2 ( 1.4) | 2 ( 1.3) | 4 ( 1.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD 12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n (%) | MEM (N = 154)<br>n (%) | Total (N = 302)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 2 ( 1.4) | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.0) |
| CHOLELITHIASIS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| HEPATOMEGALY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| SGPT INCREASED | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| MONILIASIS | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.3) | 2 ( 0.7) |
| AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| SWEATING INCREASED | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| LEUKOCYTOSIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Patients with at least one TEAE | 42 | ( 28.4) | 61 | ( 41.2) | 15 | ( 10.1) | 43 | ( 27.9) | 61 | ( 39.6) | 22 | ( 14.3) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 18 | ( 12.2) | 25 | ( 16.9) | 2 | ( 1.4) | 22 | ( 14.3) | 23 | ( 14.9) | 7 | ( 4.5) |
| FALL | 3 | ( 2.0) | 10 | ( 6.8) | 0 | ( 0.0) | 11 | ( 7.1) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) |
| INFLICTED INJURY | 6 | ( 4.1) | 5 | ( 3.4) | 1 | ( 0.7) | 5 | ( 3.2) | 7 | ( 4.5) | 3 | ( 1.9) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 4 | ( 2.7) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 10 | ( 6.5) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PAIN | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) |
| FATIGUE | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) |
| CHEST PAIN | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ASTHENIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| FEVER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| SYNCOPE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| SEPSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) |
| ALLERGIC REACTION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HERNIA NOS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ALLERGY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CYST NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION FUNGAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION VIRAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEG PAIN | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| OEDEMA DEPENDENT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RIGORS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| SCAR | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD 12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 11

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 18 | ( 12.2) | 27 | ( 18.2) | 3 | ( 2.0) | 18 | ( 11.7) | 18 | ( 11.7) | 4 | ( 2.6) |
| AGITATION | 4 | ( 2.7) | 8 | ( 5.4) | 3 | ( 2.0) | 6 | ( 3.9) | 7 | ( 4.5) | 1 | ( 0.6) |
| DEPRESSION | 6 | ( 4.1) | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 4.5) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| CONFUSION | 5 | ( 3.4) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) |
| INSOMNIA | 5 | ( 3.4) | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| SOMNOLENCE | 4 | ( 2.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| HALLUCINATION | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| ANXIETY | 3 | ( 2.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) |
| ANOREXIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DELUSION | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ALZHEIMER'S DISEASE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| APATHY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| EMOTIONAL LABILITY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| AGGRESSIVE REACTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DELIRIUM | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| MANIC REACTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| NERVOUSNESS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SLEEP DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| APPETITE INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COGNITIVE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DEPRESSION PSYCHOTIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PARANOID REACTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PARONIRIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PSYCHOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SNORING | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD1 12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 24 | ( 16.2) | 13 | ( 8.8) | 3 | ( 2.0) | 19 | ( 12.3) | 16 | ( 10.4) | 1 | ( 0.6) |
| DIARRHOEA | 7 | ( 4.7) | 6 | ( 4.1) | 1 | ( 0.7) | 7 | ( 4.5) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| NAUSEA | 5 | ( 3.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| VOMITTING | 3 | ( 2.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| CONSTIPATION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPEPSIA | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH DISORDER | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| ABDOMINAL PAIN | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| FAECAL INCONTINENCE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| GASTROENTERITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| FLATULENCE | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTRITIS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH CARIES | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ACHALASIA CARDIAE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DIVERTICULOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPHAGIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ERUCTATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTROESOPHAGEAL REFLUX | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GI NEOPLASM BENIGN | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| GINGIVITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHAGE RECTUM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHOIDS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OESOPHAGITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| PEPTIC ULCER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STOMATITIS ULCERATIVE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH ACHE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD 12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 18 | ( 12.2) | 11 | ( 7.4) | 3 | ( 2.0) | 22 | ( 14.3) | 16 | ( 10.4) | 3 | ( 1.9) |
| DIZZINESS | 9 | ( 6.1) | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 12 | ( 7.8) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| GAIT ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 6 | ( 3.9) | 4 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) |
| HEADACHE | 6 | ( 4.1) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) |
| TREMOR | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) |
| ATAXIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| NEURALGIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| STUPOR | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERKINESIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOREFLEXIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| DYSAESTHESIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOAESTHESIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEUROPATHY PERIPHERAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SPEECH DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VERTIGO | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD1 12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 7 | ( 4.7) | 9 | ( 6.1) | 1 | ( 0.7) | 5 | ( 3.2) | 12 | ( 7.8) | 2 | ( 1.3) |
| BACK PAIN | 2 | ( 1.4) | 4 | ( 2.7) | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 1.9) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRALGIA | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| MYALGIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| ARTHROPATHY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHROSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| BONE DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE WEAKNESS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| OSTEOPOROSIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TENDINITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SYNOVITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD. 12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008
Page 5 of 11

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 9 | ( 6.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 16 | ( 10.4) | 8 | ( 5.2) | 1 | ( 0.6) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 4 | ( 2.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| COUGHING | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| RHINITIS | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPNOEA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PNEUMONIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PHARYNGITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RESPIRATORY INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SINUSITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AIRWAYS OBSTRUCTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ASTHMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHOSPASM | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERTENSION PULMONARY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LARYNGITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PLEURAL EFFUSION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PNEUMONITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PULMONARY INFILTRATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD.. 12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 6 | ( 4.1) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 15 | ( 9.7) | 10 | ( 6.5) | 1 | ( 0.6) |
| RASH | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| RASH ERYTHEMATOUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| CELLULITIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| HYPERKERATOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DRY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HERPES ZOSTER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| NAEVUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PRURITUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PSORIASIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN ULCERATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| BULLOUS ERUPTION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DERMATITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DISCOLOURATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN EXFOLIATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN NODULE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VERRUCA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 7 | ( 4.7) | 5 | ( 3.4) | 2 | ( 1.4) | 7 | ( 4.5) | 8 | ( 5.2) | 1 | ( 0.6) |
| URINARY TRACT INFECTION | 4 | ( 2.7) | 3 | ( 2.0) | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 1.9) | 4 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) |
| URINARY INCONTINENCE | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| CYSTITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATURIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL CYST | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| MICTURITION FREQUENCY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PYELONEPHRITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| RENAL CALCULUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 5 ( 3.4) | | 5 ( 3.4) | | 0 ( 0.0) | | 5 ( 3.2) | | 9 ( 5.8) | | 2 ( 1.3) | |
| WEIGHT DECREASE | 1 ( 0.7) | | 2 ( 1.4) | | 0 ( 0.0) | | 3 ( 1.9) | | 4 ( 2.6) | | 0 ( 0.0) | |
| WEIGHT INCREASE | 1 ( 0.7) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | | 3 ( 1.9) | | 0 ( 0.0) | |
| DEHYDRATION | 1 ( 0.7) | | 2 ( 1.4) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 2 ( 1.4) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | | 0 ( 0.0) | |
| HYPERGLYCAEMIA | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 2 ( 1.3) | | 1 ( 0.6) | |
| DIABETES MELLITUS | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | |
| HYPOKALAEMIA | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.7) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | | 0 ( 0.0) | |
| GLUCOSE TOLERANCE ABNORMAL | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | |
| GOUT | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | |
| LOW DENSITY LIPOPROTEIN INCREASED | 1 ( 0.7) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 4 ( 2.7) | | 2 ( 1.4) | | 0 ( 0.0) | | 10 ( 6.5) | | 5 ( 3.2) | | 2 ( 1.3) | |
| HYPERTENSION | 2 ( 1.4) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 3 ( 1.9) | | 4 ( 2.6) | | 0 ( 0.0) | |
| CARDIAC FAILURE | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.7) | | 0 ( 0.0) | | 2 ( 1.3) | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | |
| CARDIOMEGALY | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | |
| ECG ABNORMAL SPECIFIC | 1 ( 0.7) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | |
| HEART MURMUR | 1 ( 0.7) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | |
| CARDIAC FAILURE LEFT | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | |
| ECG ABNORMAL | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | |
| HEART DISORDER | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | |
| HYPOTENSION | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.7) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | |
| PULSE WEAK | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | | 1 ( 0.6) | | 0 ( 0.0) | | 0 ( 0.0) | |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD: 12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008
Page 8 of 11

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 6 | ( 4.1) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| BRADYCARDIA | 3 | ( 2.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TACHYCARDIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ARRHYTHMIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARRHYTHMIA ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BUNDLE BRANCH BLOCK | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PALPITATION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| QT PROLONGED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| T WAVE INVERSION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TACHYCARDIA SUPRAVENTRICULAR | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VISION DISORDERS | 5 | ( 3.4) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 5 | ( 3.2) | 3 | ( 1.9) | 1 | ( 0.6) |
| CATARACT | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| BLEPHARITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| CONJUNCTIVITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| VISION ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EYE PAIN | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MACULA LUTEA DEGENERATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| XEROPHTHALMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) |
| MITRAL INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) |
| ANGINA PECTORIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CORONARY ARTERY DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AORTIC VALVE INCOMPETENCE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART VALVE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MDL 12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| NEOPLASM | 3 | ( 2.0) | 4 | ( 2.7) | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEOPLASM NOS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| LIPOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 5 | ( 3.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| EAR DISORDER NOS | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| TINNITUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PURPURA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOCYTOPENIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| ANEURYSM | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERIPHERAL GANGRENE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| PERIPHERAL ISCHAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| THROMBOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VEIN VARICOSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANAEMIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| PROSTATIC DISORDER | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD1 12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CHOLELITHIASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEPATOMEGALY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SGPT INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| MONILIASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SWEATING INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKOCYTOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD 12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Patients with at least one TEAE | 80 | ( 54.1) | 37 | ( 25.0) | 1 | ( 0.7) | 80 | ( 51.9) | 45 | ( 29.2) | 1 | ( 0.6) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 39 | ( 26.4) | 6 | ( 4.1) | 0 | ( 0.0) | 46 | ( 29.9) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) |
| FALL | 10 | ( 6.8) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 16 | ( 10.4) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| INFLICTED INJURY | 12 | ( 8.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 14 | ( 9.1) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 7 | ( 4.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 11 | ( 7.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PAIN | 5 | ( 3.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FATIGUE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| CHEST PAIN | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ASTHENIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| FEVER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SYNCOPE | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SEPSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ALLERGIC REACTION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HERNIA NOS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ALLERGY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CYST NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION FUNGAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION VIRAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEG PAIN | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA DEPENDENT | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RIGORS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SCAR | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD_ _12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 11

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 22 | ( 14.9) | 25 | ( 16.9) | 1 | ( 0.7) | 23 | ( 14.9) | 17 | ( 11.0) | 0 | ( 0.0) |
| AGITATION | 7 | ( 4.7) | 7 | ( 4.7) | 1 | ( 0.7) | 9 | ( 5.8) | 5 | ( 3.2) | 0 | ( 0.0) |
| DEPRESSION | 8 | ( 5.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 3.9) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| CONFUSION | 1 | ( 0.7) | 7 | ( 4.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| INSOMNIA | 4 | ( 2.7) | 5 | ( 3.4) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| SOMNOLENCE | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 4.1) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| HALLUCINATION | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANXIETY | 3 | ( 2.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANOREXIA | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| DELUSION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| ALZHEIMER'S DISEASE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| APATHY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| EMOTIONAL LABILITY | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AGGRESSIVE REACTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DELIRIUM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MANIC REACTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| NERVOUSNESS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SLEEP DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| APPETITE INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| COGNITIVE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DEPRESSION PSYCHOTIC | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PARANOID REACTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PARONIRIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PSYCHOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SNORING | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD 12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008
Page 2 of 11

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 26 | ( 17.6) | 14 | ( 9.5) | 0 | ( 0.0) | 26 | ( 16.9) | 10 | ( 6.5) | 0 | ( 0.0) |
| DIARRHOEA | 7 | ( 4.7) | 7 | ( 4.7) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 4.5) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| NAUSEA | 4 | ( 2.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| VOMITING | 4 | ( 2.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| CONSTIPATION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPEPSIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH DISORDER | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ABDOMINAL PAIN | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FAECAL INCONTINENCE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| GASTROENTERITIS | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FLATULENCE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTRITIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH CARIES | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ACHALASIA CARDIAE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DIVERTICULOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPHAGIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ERUCTATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTROESOPHAGEAL REFLUX | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GI NEOPLASM BENIGN | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GINGIVITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHAGE RECTUM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHOIDS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OESOPHAGITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PEPTIC ULCER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STOMATITIS ULCERATIVE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH ACHE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD 12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008
Page 3 of 11

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 18 | ( 12.2) | 14 | ( 9.5) | 0 | ( 0.0) | 20 | ( 13.0) | 20 | ( 13.0) | 1 | ( 0.6) |
| DIZZINESS | 4 | ( 2.7) | 9 | ( 6.1) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 8 | ( 5.2) | 0 | ( 0.0) |
| GAIT ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 4.5) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| HEADACHE | 5 | ( 3.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| TREMOR | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| ATAXIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEURALGIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STUPOR | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERKINESIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOREFLEXIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| DYSAESTHESIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| HYPOAESTHESIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEUROPATHY PERIPHERAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SPEECH DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VERTIGO | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 17 | ( 11.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 18 | ( 11.7) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| BACK PAIN | 7 | ( 4.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRALGIA | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 4.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYALGIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHROPATHY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHROSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BONE DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE WEAKNESS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OSTEOPOROSIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TENDINITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SYNOVITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 10 | ( 6.8) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 25 | ( 16.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 5 | ( 3.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 5.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COUGHING | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 4.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RHINITIS | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPNOEA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PNEUMONIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PHARYNGITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RESPIRATORY INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SINUSITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AIRWAYS OBSTRUCTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ASTHMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHOSPASM | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERTENSION PULMONARY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LARYNGITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PLEURAL EFFUSION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PNEUMONITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PULMONARY INFILTRATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 9 | ( 6.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 23 | ( 14.9) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| RASH | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RASH ERYTHEMATOUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| CELLULITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERKERATOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DRY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| HERPES ZOSTER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NAEVUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PRURITUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PSORIASIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN ULCERATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BULLOUS ERUPTION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DERMATITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DISCOLOURATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN EXFOLIATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN NODULE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VERRUCA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 12 | ( 8.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 14 | ( 9.1) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| URINARY TRACT INFECTION | 8 | ( 5.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 5.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| URINARY INCONTINENCE | 3 | ( 2.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| CYSTITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATURIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL CYST | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MICTURITION FREQUENCY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PYELONEPHRITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL CALCULUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD 12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 6 | ( 4.1) | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 10 | ( 6.5) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) |
| WEIGHT DECREASE | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| WEIGHT INCREASE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| DEHYDRATION | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERGLYCAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DIABETES MELLITUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOKALAEMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GLUCOSE TOLERANCE ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GOUT | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| LOW DENSITY LIPOPROTEIN INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 6 | ( 4.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 15 | ( 9.7) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERTENSION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 4.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIOMEGALY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ECG ABNORMAL SPECIFIC | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART MURMUR | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIAC FAILURE LEFT | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ECG ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| HEART DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTENSION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PULSE WEAK | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD` 12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 6 | ( 4.1) | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| BRADYCARDIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TACHYCARDIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARRHYTHMIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARRHYTHMIA ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| BUNDLE BRANCH BLOCK | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PALPITATION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| QT PROLONGED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| T WAVE INVERSION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TACHYCARDIA SUPRAVENTRICULAR | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VISION DISORDERS | 7 | ( 4.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 9 | ( 5.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CATARACT | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BLEPHARITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CONJUNCTIVITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VISION ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EYE PAIN | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MACULA LUTEA DEGENERATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| XEROPHTHALMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 4 | ( 2.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 3.9) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| MITRAL INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANGINA PECTORIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CORONARY ARTERY DISORDER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AORTIC VALVE INCOMPETENCE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART VALVE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD: 12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| NEOPLASM | 9 | ( 6.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEOPLASM NOS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LIPOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 5 | ( 3.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EAR DISORDER NOS | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TINNITUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PURPURA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOCYTOPENIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANEURYSM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERIPHERAL GANGRENE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERIPHERAL ISCHAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VEIN VARICOSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANAEMIA | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PROSTATIC DISORDER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CHOLELITHIASIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEPATOMEGALY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SGPT INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MONILIASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SWEATING INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKOCYTOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD[illegible]12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008
Page 11 of 11

# Anlage 2:
# Meta-Analysen der Verträglichkeits- und Sicherheitsdaten

Meta-Analysen der Sicherheitsdaten moderater AD Patienten aus Monotherapie-Studien, Add-on-Studien und deren Kombination. Dargestellt wird der Anteil von Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Abbildung 1), mindestens einem unerwünschten Ereignis (Abbildung 2) und/oder Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse aus den Studien ausschieden.

Die Meta-Analysen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied im relativen Risiko der Behandlungsgruppen.

Abb. 1: Meta-Analyse – Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

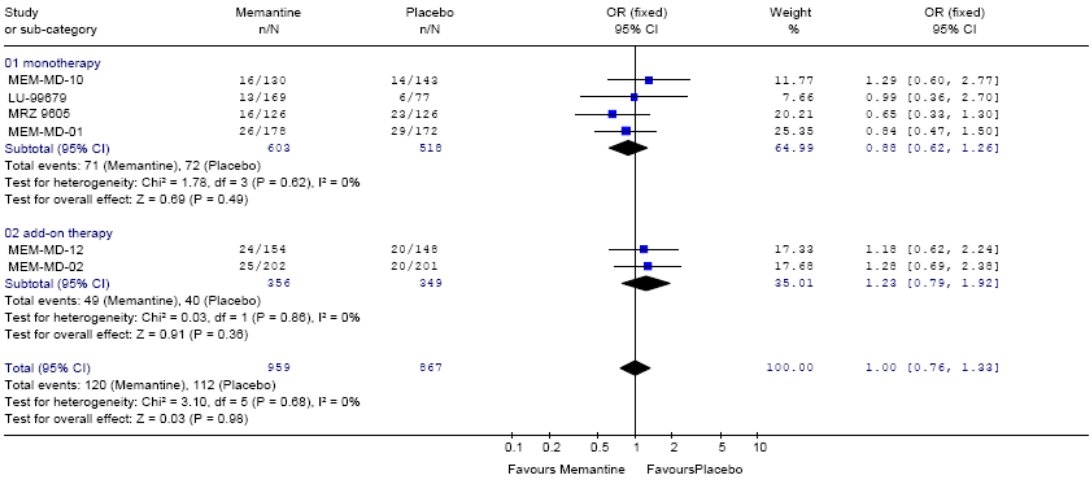



Abb. 2: Meta-Analyse – Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

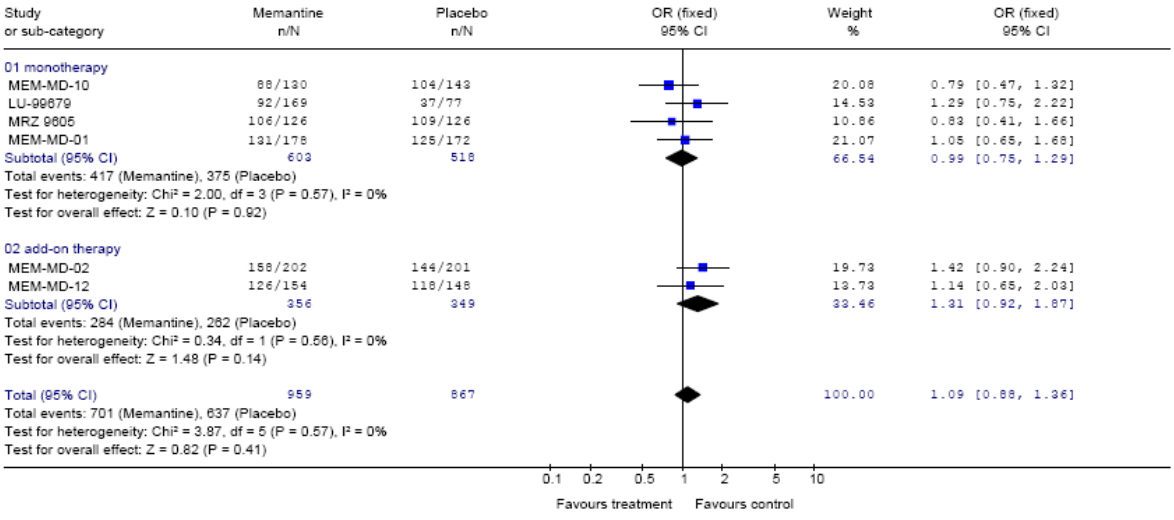
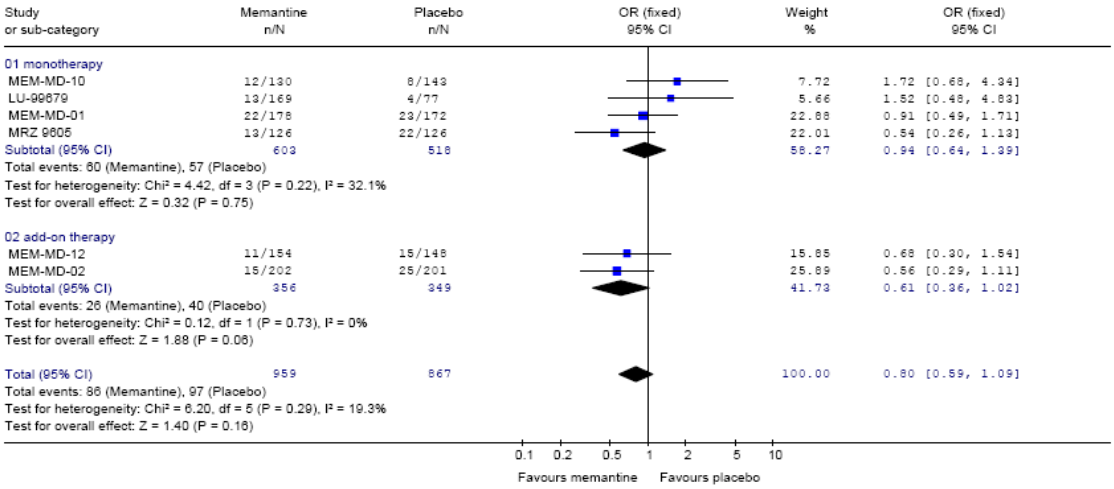


Abb. 3: Meta-Analyse – Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse



Lundbeck GmbH

Karnapp 25
21079 Hamburg

Tel + 49 40/2 36 49-0
Fax + 49 40/2 36 49-255

www.lundbeck.de
e-Mail: info@lundbeck.de

EINGEGANGEN
29. JAN. 2009

An das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Auftragsnummer A05-19C – angefragte Daten
Frau Dr. Yvonne-Beatrice Schüler
Dillenburger Straße 27

51105 Köln

✧ Markus Kessel-Steffen
☎ (040) 23649-130
(040) 23649-255
@ plks@lundbeck.com

28. Januar 2009

**Auftrag A05-19C „Memantin bei Alzheimer Demenz": Anfrage vom 14. Januar 2009**

Sehr geehrte Frau Dr. Schüler,
Sehr geehrte Damen und Herren,

zunächst möchten wir uns ganz herzlich bedanken, dass Sie die Frist zur Einreichung der angefragten Daten bis zum 28. Januar 2009 verlängert haben. Gerne übersenden wir Ihnen anliegend die Subgruppenauswertungen der Studien MRZ-9605, MEM-MD-01 und MEM-MD-02 gemäß der Anfrage vom 14. Januar 2009.

Darüber hinaus möchten wir dem IQWIG auch weitere Meta-Analysen, gemäß den in der o.g. Anfrage definierten Subgruppen, zur Verfügung stellen.

In Ihrer o.g. Anfrage baten Sie auch um Daten der Studie MEM-MD-22. Die Firma Forest hat mitgeteilt, dass der Studienbericht nicht vor dem QII 2009 vorliegen wird. Hierüber wurde das IQWiG schriftlich (Anfang Januar 2009, Firma Merz) sowie im Rahmen der wissenschaftlichen Anhörung (13. Januar 2009) informiert. Wie in der Stellungnahme zum Vorbericht ausgeführt, wird der Endbericht der Studie MEM-MD-22 dem IQWiG zur Verfügung gestellt.

Wir freuen uns, das IQWiG mit der anliegenden Analyse bei seinen Aufgaben zu unterstützen. Sollten sich Fragen ergeben, stehen wir gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen
**Lundbeck GmbH**

| | | |
|---|---|---|
| i.V. | i.V. | i.V. |
| Dr. Michael Friede | Dr. Wolfgang Janetzky | Markus Kessel-Steffen |
| Scientific Unit | Scientific Unit | Health Care Affairs |

Anlagen
- Analyse gemäß der Anfrage vom 14. Januar 2009
- Meta-Analyse zu Subgruppen

## Zusammenfassung

Gemäß der Anfrage des IQWiG zum Auftrag A05-19C (eMail vom 14. Januar 2009) wurden zusätzliche Auswertungen zu Subgruppen (Schweregrad der Demenz: MMSE ≥ 10 bzw. MMSE < 10) durchgeführt.

Entsprechend der Anfrage wurden bei den klinischen Studien MRZ-9605, MEM-MD-01 und MEM-MD-02 Subgruppenanalysen sowie Interaktionstestungen bei folgenden Zielgrößen durchgeführt:

- Kognitive Leistungsfähigkeit
- Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
- Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (Verhaltenssymptome)
- Klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck (klinischer Eindruck)
- Belastung der Angehörigen (NPI Distress Total Score)

Darüber hinaus sind die Sicherheitsdaten für die o.g. Studien – separiert nach der jeweiligen Studie – dargestellt.

Der Vergleich der Subgruppen MMSE ≥ 10 und MMSE < 10 ergibt nach der vom IQWiG definierten Signifikanzschwelle ($p < 0.2$, Vorbericht A05-19C, S. 75) in 12 der 15 Analysen keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen den Subgruppen. Signifikanzschwellen, die nach anderen, anerkannten Konventionen definiert sind, belegen dieses Ergebnis noch deutlicher.

Die Auswertung der Daten zur Sicherheit von Memantin belegt, dass die Subgruppen MMSE ≥ 10 und MMSE < 10 vergleichbar sind.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen belegen damit konsistente Effekte für die zugelassene Indikationsbreite moderate und schwere Alzheimer Demenz.

Zusätzliche Meta-Analysen wurden für die Subgruppen (MMSE 19-10 oder MMSE < 10) sowie das gesamte, zugelassene Indikationsspektrum durchgeführt. In diese Meta-Analysen wurden 6 Studien einbezogen, die vom IQWiG im Vorbericht als relevant identifiziert wurden: MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12, MRZ-9605 und Lu-99679.

In den Zielgrößen kognitive Leistungsfähigkeit, Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens und Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck ist der Nutzen von Memantin jeweils für beide Subgruppen statistisch signifikant belegt. In der Zielgröße „Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (Verhaltenssymptome)“ zeigen die Memantin-behandelten Patienten Vorteile in der Subgruppe MMSE 19-10; in der Subgruppe MMSE < 10 ist der Nutzen statistisch signifikant belegt.

Die Ergebnisse der vom IQWiG angeforderten Analysen sowie die Meta-Analysen der Subgruppen belegen den Nutzen von Memantin bei moderater und schwerer Alzheimer Demenz, unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Darüber hinaus belegen die Meta-Analysen den Nutzen im gesamten, zugelassenen Indikationsspektrum. Damit werden die Aussagen der Stellungnahme der Lundbeck GmbH zum Vorbericht A05-19C und die anlässlich der wissenschaftlichen Anhörung (13. Januar 2009) diskutierte Evidenz bestätigt.

# 1 Methode

## 1.1 Studien und Zielgrößen

Daten folgender klinischer Studien wurden entsprechend der Anfrage des IQWiG in Subgruppenanalysen dargestellt: MRZ-9605, MEM-MD-01 und MEM-MD-02

Subgruppenanalysen wurden für folgende Zielgrößen durchgeführt:

- Kognitive Leistungsfähigkeit: Skala Severe Impairment Battery (SIB)
- Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens: Skala Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory, modifziert für schwerere Stadien der Demenz (ADCS-$ADL_{19}$)
- Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (Verhaltenssymptome): Skala Neuropsychiatric Inventory (NPI)
- Klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck (klinischer Gesamteindruck): Skala Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-plus)
- Belastung des Angehörigen: Skala Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D)
- Sicherheitsdaten: Todesfälle, Patienten mit mindestens einem schwerwiegend unerwünschten Ereignis, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

## 1.2 Auswertungen

Gemäß der Anfrage des IQWiG wurden die gewünschten Studiendaten mit der primär geplanten Auswertetechnik analysiert.

Bei den Studien MEM-MD-01 und MEM-MD-02 wurde gemäß Studienprotokollen die Differenz nach sechs Monaten vs. Baseline mit dem ANCOVA-Modell, adjustiert auf Baseline, ausgewertet. Bei fehlenden Daten wurde die Methode Last Observation Carried Forward (LOCF) angewendet.

Bei der Studie MRZ-9605 sollte die primäre Auswertung gemäß Protokoll als nicht-adjustierter Vergleich der Studienarme mittels LOCF durchgeführt werden. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden die im folgenden aufgeführten Auswertungen zur Studie MRZ-9605 nach der oben beschriebenen Auswertetechnik der Studien MEM-MD-01 und MEM-MD-02 durchgeführt.

Beim klinischen Gesamteindruck (Skala CIBIC-plus) wurden die Endwerte verwendet (keine Differenz vs. Baseline, keine Adjustierung auf Baseline).

Basierend auf den oben aufgeführten Analysen wurde der Interaktionstest zwischen den Behandlungsarmen (Memantin vs. Plazebo) und den Schweregraden (moderate vs. schwere Alzheimer Demenz) unter Verwendung eines ANCOVA Modells durchgeführt:

- Zur Bewertung der adjustierten Differenz vs. Baseline, pro Studie und Skala;
- Zur Bewertung der Differenz Memantin vs. Plazebo in Abhängkeit des initialen Schweregrads, pro Studie und Skala;
- Zur Bewertung der Interaktion (Differenz Memantin vs. Plazebo in Abhängkeit des initialen Schweregrads) und verbundenen Interaktion, p-Wert pro Studie und Skala.

## 1.3 Meta-Analysen

Zusätzliche Meta-Analysen wurden für die Subgruppen (MMSE 19-10 oder MMSE < 10) sowie das gesamte, zugelassene Indikationsspektrum durchgeführt. In diese Meta-Analysen wurden 6 Studien einbezogen, die vom IQWiG bereits als relevant identifiziert wurden: MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12, MRZ-9605 und Lu-99679.

Subgruppenanalysen wurden für folgende Zielgrößen durchgeführt:

- Klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck (klinischer Gesamteindruck)
- Kognitive Leistungsfähigkeit
- Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
- Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (Verhaltenssymptome)

## 2 Ergebnisse zur Beurteilung der Wirksamkeit differenziert nach Schweregrad der Alzheimer Demenz auf der Basis der Einzelstudien

### Studie MRZ-9605

**Tab. 1: Adjustierte Differenz vs. Baseline, getrennt nach Behandlungsarm (Memantin oder Plazebo) und Schweregrad (moderat oder schwer)**

| Skala | Behandlung | Schweregrad | N | Estimate ± SE |
|---|---|---|---|---|
| SIB | Memantin | Moderat | 45 | 1.59 ± 2.26 |
| SIB | Memantin | Schwer | 79 | -5.92 ± 1.70 |
| SIB | Plazebo | Moderat | 50 | -5.75 ± 2.00 |
| SIB | Plazebo | Schwer | 73 | -11.89 ± 1.65 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | Memantin | Moderat | 45 | -0.77 ± 1.06 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | Memantin | Schwer | 79 | -5.36 ± 0.82 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | Plazebo | Moderat | 50 | -4.29 ± 0.95 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | Plazebo | Schwer | 73 | -6.26 ± 0.82 |
| NPI | Memantin | Moderat | 44 | 0.95 ± 2.49 |
| NPI | Memantin | Schwer | 76 | 3.00 ± 1.90 |
| NPI | Plazebo | Moderat | 49 | 3.67 ± 2.23 |
| NPI | Plazebo | Schwer | 70 | 4.41 ± 1.96 |
| CIBIC-plus | Memantin | Moderat | 43 | 4.22 ± 0.18 |
| CIBIC-plus | Memantin | Schwer | 75 | 4.78 ± 0.14 |
| CIBIC-plus | Plazebo | Moderat | 48 | 4.73 ± 0.16 |
| CIBIC-plus | Plazebo | Schwer | 70 | 4.93 ± 0.14 |
| NPI-D | Memantin | Moderat | 45 | 1.78 ± 1.12 |
| NPI-D | Memantin | Schwer | 77 | 0.36 ± 0.88 |
| NPI-D | Plazebo | Moderat | 50 | -0.04 ± 1.02 |
| NPI-D | Plazebo | Schwer | 69 | 0.84 ± 0.89 |

**Tab. 2: Wirksamkeit, getrennt nach Schweregrad (moderat oder schwer) und Test auf Interaktion**

| Skala | Memantinvs. Plazebo in | | Test auf Interaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | moderat (Diff ± SE) | schwer (Diff ± SE) | Estimate ± SE | p-Wert |
| SIB | 7.34 ± 2.63 | 5.97 ± 2.05 | 1.37 ± 3.40 | 0.6881 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | 3.52 ± 1.36 | 0.90 ± 1.06 | 2.62 ± 1.76 | 0.1390 |
| NPI | -2.72 ± 3.25 | -1.41 ± 2.56 | -1.31 ± 4.19 | 0.7548 |
| CIBIC-plus | -0.51 ± 0.24 | -0.16 ± 0.18 | -0.35 ± 0.31 | 0.2531 |
| NPI-D | 1.82 ± 1.47 | -0.48 ± 1.16 | 2.30 ± 1.91 | 0.2289 |

## Studie MEM-MD-01

**Tab. 3: Adjustierte Differenz vs. Baseline, getrennt nach Behandlungsarm (Memantin oder Plazebo) und Schweregrad (moderat oder schwer)**

| Skala | Behandlung | Schweregrad | N | Estimate ± SE |
|---|---|---|---|---|
| SIB | Memantin | Moderat | 96 | 1.19 ± 1.09 |
| SIB | Memantin | Schwer | 75 | -5.23 ± 1.27 |
| SIB | Plazebo | Moderat | 101 | -0.58 ± 1.05 |
| SIB | Plazebo | Schwer | 64 | -5.61 ± 1.45 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | Memantin | Moderat | 96 | -0.61 ± 0.66 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | Memantin | Schwer | 75 | -2.15 ± 0.75 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | Plazebo | Moderat | 101 | -0.82 ± 0.64 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | Plazebo | Schwer | 64 | -3.40 ± 0.81 |
| NPI | Memantin | Moderat | 91 | -3.11 ± 1.55 |
| NPI | Memantin | Schwer | 70 | -0.50 ± 1.73 |
| NPI | Plazebo | Moderat | 95 | -3.23 ± 1.52 |
| NPI | Plazebo | Schwer | 59 | 0.61 ± 1.91 |
| CIBIC-plus | Memantin | Moderat | 96 | 4.11 ± 0.11 |
| CIBIC-plus | Memantin | Schwer | 75 | 4.43 ± 0.12 |
| CIBIC-plus | Plazebo | Moderat | 100 | 4.20 ± 0.11 |
| CIBIC-plus | Plazebo | Schwer | 63 | 4.90 ± 0.13 |
| NPI-D | Memantin | Moderat | 91 | 0.20 ± 0.78 |
| NPI-D | Memantin | Schwer | 70 | 0.42 ± 0.88 |
| NPI-D | Plazebo | Moderat | 95 | -0.69 ± 0.79 |
| NPI-D | Plazebo | Schwer | 59 | 0.67 ± 0.96 |

**Tab. 4: Wirksamkeit, getrennt nach Schweregrad (moderat oder schwer) und Test auf Interaktion**

| Skala | Memantinvs. Plazebo in | | Test auf Interaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | moderat (Diff ± SE) | Schwer (Diff ± SE) | Estimate ± SE | p-Wert |
| SIB | 1.77 ± 1.42 | 0.38 ± 1.70 | 1.40 ± 2.21 | 0.5279 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | 0.21 ± 0.87 | 1.25 ± 1.04 | -1.04 ± 1.35 | 0.4400 |
| NPI | 0.12 ± 2.06 | -1.11 ± 2.49 | 1.24 ± 3.23 | 0.7028 |
| CIBIC-plus | -0.09 ± 0.14 | -0.47 ± 0.17 | 0.38 ± 0.22 | 0.0865 |
| NPI-D | 0.88 ± 0.98 | -0.26 ± 1.21 | 1.14 ± 1.57 | 0.4696 |

## Studie MEM-MD-02

**Tab. 5: Adjustierte Differenz vs. Baseline, getrennt nach Behandlungsarm (Memantin oder Plazebo) und Schweregrad (moderat oder schwer)**

| Skala | Behandlung | Schweregrad | N | Estimate ± SE |
|---|---|---|---|---|
| SIB | Memantin | Moderat | 109 | 1.92 ± 0.83 |
| SIB | Memantin | Schwer | 89 | -0.29 ± 0.96 |
| SIB | Plazebo | Moderat | 124 | -0.04 ± 0.78 |
| SIB | Plazebo | Schwer | 72 | -6.52 ± 1.03 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | Memantin | Moderat | 109 | -1.12 ± 0.60 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | Memantin | Schwer | 89 | -2.93 ± 0.66 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | Plazebo | Moderat | 125 | -2.42 ± 0.56 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | Plazebo | Schwer | 72 | -4.80 ± 0.74 |
| NPI | Memantin | Moderat | 107 | -0.87 ± 1.18 |
| NPI | Memantin | Schwer | 86 | 0.70 ± 1.31 |
| NPI | Plazebo | Moderat | 121 | 2.09 ± 1.11 |
| NPI | Plazebo | Schwer | 68 | 6.77 ± 1.48 |
| CIBIC-plus | Memantin | Moderat | 109 | 4.19 ± 0.10 |
| CIBIC-plus | Memantin | Schwer | 89 | 4.67 ± 0.11 |
| CIBIC-plus | Plazebo | Moderat | 124 | 4.52 ± 0.09 |
| CIBIC-plus | Plazebo | Schwer | 72 | 4.90 ± 0.12 |
| NPI-D | Memantin | Moderat | 107 | -0.53 ± 0.66 |
| NPI-D | Memantin | Schwer | 86 | 0.58 ± 0.75 |
| NPI-D | Plazebo | Moderat | 121 | 0.46 ± 0.63 |
| NPI-D | Plazebo | Schwer | 68 | 2.52 ± 0.82 |

**Tab. 6: Wirksamkeit, getrennt nach Schweregrad (moderat oder schwer) und Test auf Interaktion**

| Skala | Memantinvs. Plazebo in | | Test auf Interaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | moderat (Diff ± SE) | schwer (Diff ± SE) | Estimate ± SE | p-Wert |
| SIB | 1.96 ± 1.07 | 6.23 ± 1.30 | -4.27 ± 1.68 | 0.0116 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | 1.31 ± 0.81 | 1.87 ± 0.98 | -0.57 ± 1.27 | 0.6550 |
| NPI | -2.96 ± 1.62 | -6.07 ± 1.98 | 3.11 ± 2.56 | 0.2248 |
| CIBIC-plus | -0.33 ± 0.13 | -0.22 ± 0.16 | -0.11 ± 0.21 | 0.6168 |
| NPI-D | -0.99 ± 0.85 | -1.93 ± 1.04 | 0.94 ± 1.37 | 0.4903 |

## 3 Ergebnisse zur Beurteilung der Sicherheit differenziert nach Schweregrad der Alzheimer Demenz auf der Basis der Einzelstudien

| Studie | Schweregrad | Gruppe | N | Todesfälle N (%) | Patient mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis N (%) | Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%) | Patient mit mindestens einem unerwünschten Ereignis N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MRZ9605 | Moderat | Memantin | 45 | 1 (2) | 4 (9) | 4 (9) | 35 (78) |
| | | Plazebo | 52 | 1 (2) | 8 (15) | 6 (12) | 43 (83) |
| | Schwer | Memantin | 81 | 1 (1) | 12 (15) | 9 (11) | 71 (88) |
| | | Plazebo | 74 | 4 (5) | 15 (20) | 16 (22) | 66 (89) |
| | | | | | | | |
| MEM-MD01 | Moderat | Memantin | 100 | 2 (2) | 17 (17) | 13 (13) | 76 (76) |
| | | Plazebo | 105 | 1 (1) | 19 (18) | 13 (12) | 71 (68) |
| | Schwer | Memantin | 78 | 3 (4) | 9 (12) | 9 (12) | 55 (71) |
| | | Plazebo | 67 | 2 (3) | 10 (15) | 10 (15) | 54 (81) |
| | | | | | | | |
| MEM-MD02 | Moderat | Memantin | 111 | 0 (0) | 15 (14) | 6 (5) | 84 (76) |
| | | Plazebo | 127 | 2 (2) | 14 (11) | 18 (14) | 89 (70) |
| | Schwer | Memantin | 91 | 1 (1) | 10 (11) | 9 (10) | 74 (81) |
| | | Plazebo | 74 | 0 (0) | 6 (8) | 7 (10) | 55 (74) |

## 4 Meta-Analysen

Zusätzliche Meta-Analysen wurden für die Subgruppen (MMSE 19-10 oder MMSE < 10) sowie das gesamte, zugelassene Indikationsspektrum durchgeführt. In diese Meta-Analysen wurden 6 Studien einbezogen, die vom IQWiG als relevant identifiziert wurden: MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12, MRZ-9605 und Lu-99679.

Folgende Meta-Analysen sind nachfolgend dargestellt:

- Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (Abbildung 1)
- Kognitive Leistungsfähigkeit (Abbildung 2)
- Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (Verhaltenssymptome) (Abbildung 3)
- Klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck (klinischer Eindruck) (Abbildung 4)

In den Abbildungen 1 – 4 sind Meta-Analysen für folgende MMSE Gruppen dargestellt:

- Baseline MMSE 19-10
- Baseline MMSE < 10
- Baseline MMSE gesamtes, zugelassenes Indikationsspektrum

Abb. 1: Meta-Analysen Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ITT-LOCF, Baseline MMSE, Skala ADCS-ADL)

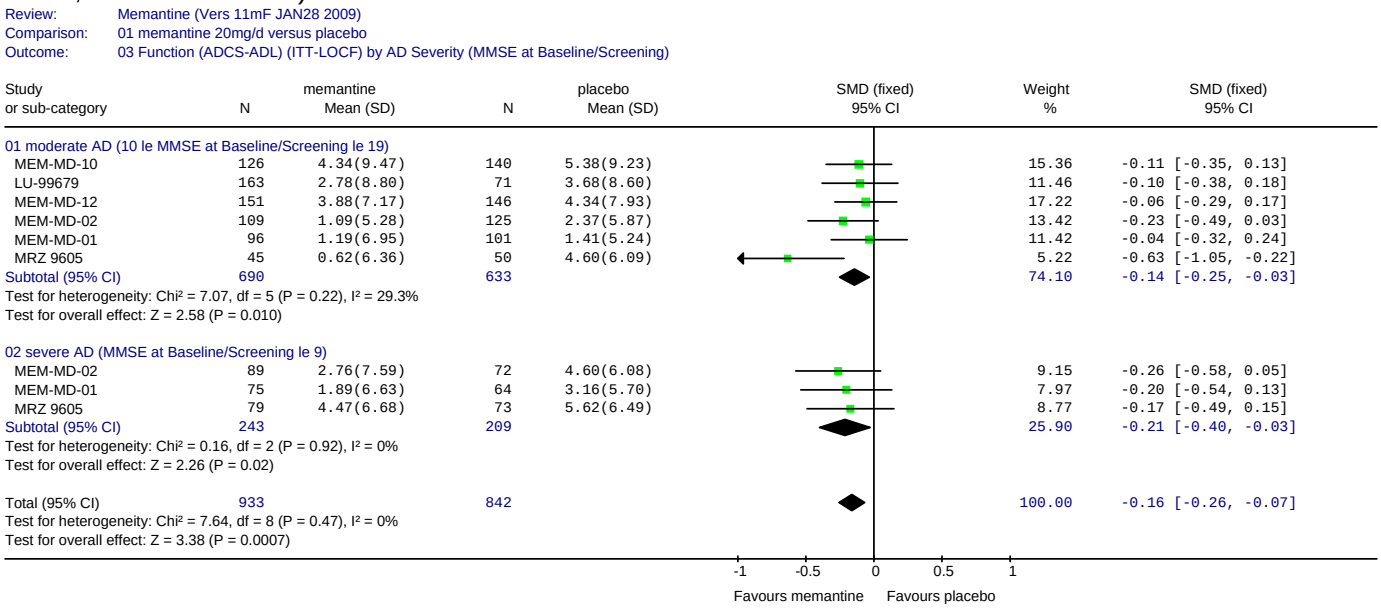


Abb. 2: Meta-Analysen Kognitive Leistungsfähigkeit (ITT-LOCF, Baseline MMSE, Skala ADAScog oder SIB)

Review: Memantine (Vers 11mF JAN28 2009)
Comparison: 01 memantine 20mg/d versus placebo
Outcome: 02 Cognition (ADAScog /SIB) (ITT-LOCF) by AD Severity (MMSE at Baseline/Screening)

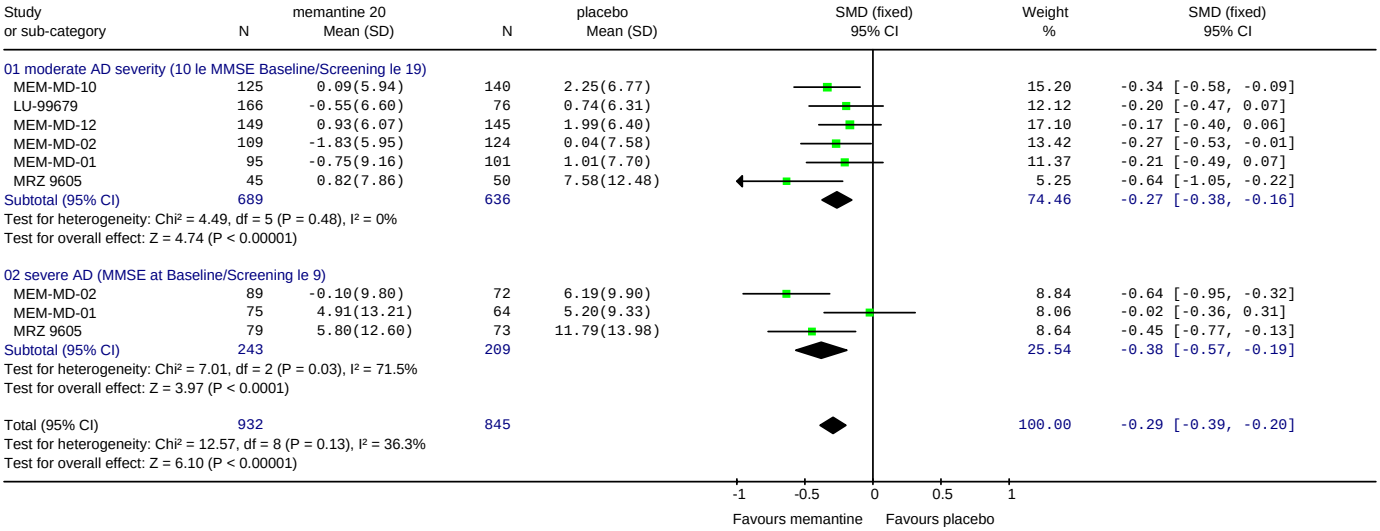



Abb. 3: Meta-Analysen Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (Verhaltenssymptome) (ITT-LOCF, Baseline MMSE, Skala NPI)

Review: Memantine (Vers 11mF JAN28 2009)
Comparison: 01 memantine 20mg/d versus placebo
Outcome: 04 Behaviour (NPI-Total) (ITT-LOCF) by AD Severity (MMSE at Baseline/Screening)

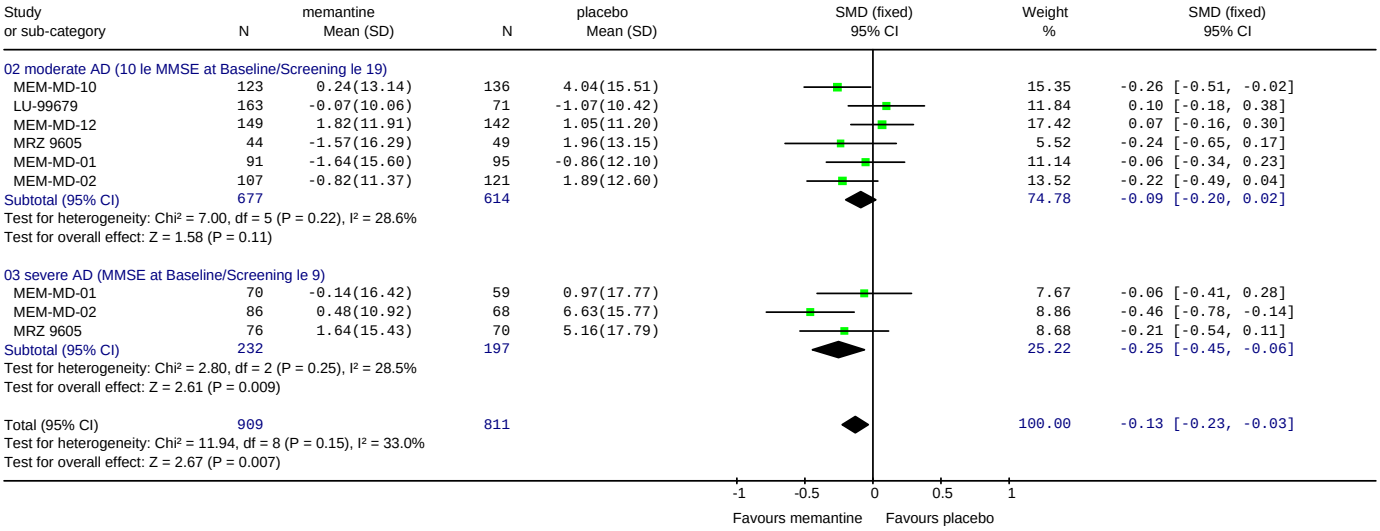
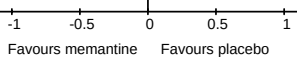


Abb. 4: Meta-Analysen Klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck (klinischer Gesamteindruck (ITT-LOCF, Baseline MMSE, Skala CIBIC-plus)

Review: Memantine (Vers 11mF JAN28 2009)
Comparison: 01 memantine 20mg/d versus placebo
Outcome: 01 CIBIC-Plus at Week 24/28 (ITT-LOCF) by AD Severity (MMSE at Baseline/Screening)

| Study or sub-category | Memantine 20 N | Memantine 20 Mean (SD) | Placebo N | Placebo Mean (SD) | SMD (fixed) 95% CI | Weight % | SMD (fixed) 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 01 moderate AD (10 le MMSE at Baseline/Screening le 19) | | | | | | | |
| MEM-MD-10 | 126 | 4.33(0.92) | 139 | 4.67(1.03) | | 15.19 | -0.35 [-0.59, -0.10] |
| LU-99679 | 166 | 4.30(1.18) | 76 | 4.47(1.26) | | 12.14 | -0.14 [-0.41, 0.13] |
| MEM-MD-12 | 151 | 4.50(0.97) | 146 | 4.55(0.98) | | 17.31 | -0.05 [-0.28, 0.18] |
| MEM-MD-02 | 109 | 4.19(1.01) | 124 | 4.52(0.99) | | 13.35 | -0.33 [-0.59, -0.07] |
| MEM-MD-01 | 96 | 4.22(1.00) | 100 | 4.30(0.96) | | 11.42 | -0.08 [-0.36, 0.20] |
| MRZ 9605 | 43 | 4.23(1.09) | 48 | 4.75(1.14) | | 5.15 | -0.46 [-0.88, -0.04] |
| Subtotal (95% CI) | 691 | | 633 | | | 74.55 | -0.21 [-0.32, -0.10] |
| Test for heterogeneity: Chi² = 6.35, df = 5 (P = 0.27), I² = 21.3% | | | | | | | |
| Test for overall effect: Z = 3.73 (P = 0.0002) | | | | | | | |
| 02 severe AD patients (MMSE at Baseline/Screening le 9) | | | | | | | |
| MEM-MD-02 | 89 | 4.67(1.03) | 72 | 4.90(1.10) | | 9.23 | -0.22 [-0.53, 0.10] |
| MEM-MD-01 | 75 | 4.51(1.04) | 63 | 4.98(1.04) | | 7.79 | -0.45 [-0.79, -0.11] |
| MRZ 9605 | 75 | 4.68(1.10) | 70 | 4.80(1.06) | | 8.43 | -0.11 [-0.44, 0.22] |
| Subtotal (95% CI) | 239 | | 205 | | | 25.45 | -0.25 [-0.44, -0.06] |
| Test for heterogeneity: Chi² = 2.08, df = 2 (P = 0.35), I² = 3.7% | | | | | | | |
| Test for overall effect: Z = 2.64 (P = 0.008) | | | | | | | |
| Total (95% CI) | 930 | | 838 | | | 100.00 | -0.22 [-0.31, -0.13] |
| Test for heterogeneity: Chi² = 8.58, df = 8 (P = 0.38), I² = 6.8% | | | | | | | |
| Test for overall effect: Z = 4.55 (P < 0.00001) | | | | | | | |



## A 1.10 Merz Pharmaceuticals GmbH

**Autoren:**
Gatz, Gudrun, Dr.
Gebauer, Alexander, Dr.
Wirth, Yvonne, Dr.

**Adresse:**
Dr. Gudrun Gatz
Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt am Main

# Stellungnahme von Merz Pharmaceuticals zum Vorbericht des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen „Memantin bei Alzheimer Demenz“

## Auftrag A05-19C, Version 1.0 vom 01.08.2008

Nach Veröffentlichung des Vorberichts hat das IQWIG die Möglichkeit eingeräumt, zur vorläufigen Nutzenbewertung „Memantin bei Alzheimer Demenz“ Stellung zu nehmen; davon möchten wir gerne Gebrauch machen.

## 1. Zusammenfassung

- Das IQWiG hat eine aufwendige Analyse durchgeführt, um den Nutzen von Memantine in der Behandlung der Alzheimer Demenz vorläufig zu bewerten.
- Die vorläufige Bewertung steht seitens des IQWiG unter dem Vorbehalt, dass ein großer Teil der erhobenen Daten nicht in die Bewertung einfließen konnte, da sie nur unvollständig zur Verfügung standen (Einschluss von nur 4 aus 11 identifizierten Studien).
- Obwohl Merz der Auffassung ist, dass dem IQWiG zusätzlich zu den publizierten Einzelstudien und Metaanalysen die relevanten Informationen zur Verfügung gestellt wurden, wird aus dem Vorbericht deutlich, dass das IQWiG aufgrund unterschiedlicher methodischer Ansätze (z.B. Verwendung von Last-observation-carried forward (LOCF) - statt observed cases (OC) - Daten) zusätzliche Daten benötigt, um eine vollständige Bewertung durchzuführen.
- Um das IQWiG bei seiner Bewertung des Nutzens von Memantine auch weiterhin zu unterstützen, stellt Merz mit diesem Dokument die aus Sicht des IQWiG notwendigen und verfügbaren Informationen bereit.
- Mit diesen zusätzlichen Informationen erfüllen insgesamt 6 Studien die IQWIG-Kriterien, 3 weitere Studien können aufgrund unterschiedlicher Patientenpopulationen im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden.
- Basierend auf diesen Studien zeigen Metaanalysen, Analysen zur Mono- und Kombinationstherapie und Sensitivitätsanalysen übereinstimmend einen Nutzen von Memantine in den für die Alzheimer Demenz relevanten Bereichen
    - Alltagspraktische Fähigkeiten
    - Kognitive Leistungsfähigkeit
    - Psychopathologische Symptome
    - Globales Gesamturteil
- Die klinische Relevanz dieser Memantine-Effekte wird zusätzlich durch Auswertungen zum individuellen Therapieerfolg belegt:
    - Memantine führt zu einer klinisch relevanten Verzögerung der Progression im Verlauf der Alzheimer Erkrankung.
    - Memantine beeinflusst den Symptomkomplex Agitation/Aggression besonders positiv.
- Memantine ist sicher und sehr gut verträglich mit einer geringen Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, vergleichbar mit Placebo. Dies bedeutet

eine deutliche Abgrenzung zu den beobachteten Nebenwirkungen anderer Antidementiva, insbesondere im gastrointestinalen Bereich.
- Merz ist zuversichtlich, dass das IQWiG mit den hier zusätzlich zur Verfügung gestellten Daten und Analysen den Nutzen von Memantine neu evaluieren und ebenfalls zu dem Schluss kommen wird, dass eine Behandlung mit Memantine einen klinisch relevanten Nutzen für Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz aufweist.

# 2. Einleitung

Memantine ist ein NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor-Antagonist und ist als einziges Antidementivum für die moderate bis schwere Form der Alzheimer-Demenz (AD) in Deutschland zugelassen.
Sowohl der Wirkmechanismus als auch die Zulassung von Memantine bei moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz bedingen eine Alleinstellung der Substanz. Als selektiver, nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist verhindert Memantine durch die Blockade von NMDA-Rezeptoren den unphysiologischen dauerhaften Ca2+-Einstrom in postsynaptische Neurone ohne die physiologische Signalübertragung einzuschränken. Für Memantine wurden präklinisch neuroprotektive Effekte gezeigt (siehe z.B. Miguel-Hidalgo et al., (1)). Das Potential der Neuroprotektion von Memantine bei AD-Patienten wurde in einer exploratorischen Pilot-Studie klinisch untersucht (2).
Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Memantine bei moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz wurden international anerkannte randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien durchgeführt, die sowohl als originäre Studien sowie in Metaanalysen publiziert sind. Leider wurde nur ein kleiner Teil dieser Studiendaten vom IQWiG in die Bewertung einbezogen. Ziel dieses Dokumentes ist es, die fehlenden Daten und Informationen zur Verfügung zu stellen, um eine umfassende Bewertung zu ermöglichen.

# 3. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

## 3.1. Im Vorbericht eingeschlossene Studien

Im Vorbericht wurden 11 potentiell relevante Studien identifiziert:

### 3.1.1 Studien initiiert durch Merz und Partner

6 Studien bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz
- MRZ9605 (3)
- MEM-MD-01 (4)
- MEM-MD-02 (5)
- MEM-MD-22 (6)
- LU10116 (7)
- IE2101 (8)

3 Studien bei leichter bis moderater Alzheimer-Demenz

- MEM-MD-10 (9)
- MEM-MD-12 (10)
- LU99679 (11)

**Studien bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz**

MRZ9605 und MEM-MD-01: Diese Studien wurden berücksichtigt. Auf die vom IQWiG zur Diskussion gestellten methodischen Fragen wird im nächsten Abschnitt eingegangen (siehe Kap. 3.2).

MEM-MD-02: Der Ausschluss von ca. der Hälfte der Patienten aus der Studie MEM-MD-02 basierend auf einer nicht gemäß der Zulassung eingesetzten Begleitmedikation ist zu hinterfragen. Das Studienziel war der Vergleich des Effekts von Memantine mit Placebo. Donepezil, das in Deutschland nur zugelassen ist für die leichte bis moderate Alzheimer-Demenz, war stabile Begleitmedikation bei allen Patienten. Der Ausschluss von Patienten auf Grund von einer nicht zulassungsgemäß eingesetzten Begleitmedikation ist nicht gerechtfertigt. Die Gesamt-Studiendaten wurden bisher von allen Behörden im Rahmen der verschiedenen weltweiten Zulassungsverfahren als Teil des zu bewertenden Datenpaketes verstanden und waren anerkannte Basis für die Bewertung von Memantine.

MEM-MD-22: Die Ergebnisse dieser Studie wurden entsprechend den international üblichen Standards von Forest innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Studie im Internet der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Der Studienbericht wird bis Ende des Jahres 2008 fertig gestellt sein. Die Studiendaten können jedoch für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

LU10116: Diese Studie wurde von Lundbeck in China durchgeführt. Das IQWiG sieht methodische Schwächen in der Studiendurchführung. Wie im Vorbericht teilweise geschehen, können die Studiendaten für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

IE2101: Diese Studie wurde von Daiichi Asubio in Japan durchgeführt. Die OC-Daten dieser Studie sind als Poster publiziert (8). Entsprechend den Gegebenheiten in Japan möchte Daiichi Asubio die Ergebnisse dieser Studie erst nach einer Zulassung voll publizieren. Dem IQWiG wurde jedoch eine Zusammenfassung des Studienberichtes unter einem Geheimhaltungsabkommen zur Verfügung gestellt. Es ist aber nicht nachvollziehbar, warum die Daten des publizierten Posters (Homma et al. 2007 (8)) nicht zumindest für Sensitivitätsanalysen verwendet wurden, wie kürzlich zum Beispiel in einer Arbeit der Cochrane Arbeitsgruppe geschehen (McShane 2008 (12)).

**Studien bei leichter bis moderater Alzheimer-Demenz:**

MEM-MD-10, MEM-MD-12 und LU99679:
Diese Studien an Patienten mit leichter bis moderater Alzheimer Demenz ((9),(10),(11)) sind publiziert und wurden bei der Bewertung durch das IQWiG nicht berücksichtigt mit der Begründung, dass für die Subgruppe von Patienten im moderaten Stadium (MMSE 19-10) Daten zur Wirksamkeit nur als OC, aber nicht als ITT-LOCF berichtet waren.
Außerdem standen die Sicherheitsdaten für die gesamte Population der Patienten mit leichter bis moderater Alzheimer Demenz zur Verfügung, das IQWiG wünschte jedoch zusätzlich Daten der Subgruppe der Patienten im moderaten Stadium (MMSE 19-10). Diese sind dem Anhang 3 der vorliegenden Stellungnahme zu entnehmen. Aus unserer Sicht sind für eine

Analyse der Sicherheitsdaten die vollständigen Daten einer Subgruppenbewertung vorzuziehen, da normalerweise Daten zur Sicherheit in der Gesamtheit betrachtet werden.

Die entsprechenden LOCF-Analysen für die Efficacy Parameter wurden bisher nicht vom IQWiG angefordert. Bei einer chronisch-neurodegenerativen Erkrankung wie der AD sind OC-Analysen der konservativere Ansatz, da bei LOCF-Auswertungen die Ergebnisse zu Gunsten von Therapien mit höheren Abbruchraten verzerrt werden. Diese Sichtweise wird auch von der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA geteilt, die im European Public Assessment Report (EPAR) von 2005 (13), Seite 8, feststellt: „The CHMP was also of the opinion that the use of the OC without imputation of missing data is usually considered as a conservative approach for the evaluation of the efficacy of treatments degenerative diseases." Aus diesem Grund wurden in der Vergangenheit primär OC Daten eingereicht und auch publiziert. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurden jedoch immer auch LOCF Daten mit eingereicht

Gern stellen wir sowohl die entsprechenden LOCF-Daten als auch die Sicherheitsdaten der Subgruppe der Patienten im moderaten Stadium für diese drei Studien einzeln sowie im Rahmen von Metaanalysen im Anhang 2-4 zur Verfügung, damit die abschließende Beurteilung des IQWiG auf der gesamten Datenlage basieren kann.

### 3.1.2 Studien initiiert durch unabhängige Institute ohne Beteiligung und ohne Kenntnis durch Merz und Partner

- MEDUSA (14)
- Hu 2006 (15)

Die im Vorbericht erwähnten Studien MEDUSA (14) und Hu 2006 (15) sind völlig unabhängig und ohne jegliche Beteiligung von Merz oder den Partnerfirmen initiiert und durchgeführt worden. Detaillierte Informationen zu diesen Studien liegen Merz nicht vor und wurden vom IQWiG nur spezifisch bei den Autoren angefragt. Nach öffentlich zugänglichen Informationen (14;15) sind die Studiendaten nicht umfassend genug für eine vom IQWiG vorgesehene Bewertung. Die Korrespondenz mit den jeweiligen Autoren seitens IQWiG ist nicht bekannt.

## 3.2 Bewertung der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Im Vorbericht werden die Publikationen zu den Studien MRZ9605, MEM-MD-01 und MEM-MD-02 als „grob mangelhaft" eingestuft. Im Folgenden werden die Hauptkritikpunkte kommentiert.

### 3.2.1 Abbruchraten von >20% bei Studien MRZ9605, MEM-MD-01 und MEM-MD-02

Abbruchraten in dieser Größenordnung sind in Studien mit Alzheimer-Patienten gleicher Studiendauer üblich und wurden in den vorausgegangenen Bewertungen anderer Therapieoptionen durch das IQWiG im Rahmen des Auftrages A05-19 dementsprechend auch nicht als methodisch grober Mangel bewertet (siehe Abschlussbericht A05-19A, S. 80(16)). Auch die Tatsache, dass in den meisten Memantine-Studien die Abbruchraten unter Placebo höher sind als unter Memantine stellen keinen methodischer Mangel dar, sondern sind Ausdruck der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit der Memantine-Therapie.

### 3.2.2 Definition der ITT Population im Studienbericht MRZ9605 vs. Publikation Reisberg et al. 2003 (3)

Im Studienbericht MRZ9605 ist im Vergleich zur entsprechenden Publikation (3) die ITT Population geringfügig unterschiedlich (CIBIC-Plus: 8 Patienten pro Gruppe, ADL: 2 Patienten in der Memantine und 3 Patienten in der Placebo Gruppe). Dies geht auf Diskussionen und Wünsche der externen Autoren, externen Gutachter und NEJM-Editoren bezüglich der „Intent to treat"- Definition im Rahmen der Publikation zurück. Die Mitautorin R. Doody und die Herausgeber des NEJM folgten bei der Neu-Definition der ITT-Gruppe den Kriterien von Punkt 16 des CONSORT Statements. Dadurch erklären sich die verschiedenen ITT-Definitionen, die jedoch keinen Einfluss auf Ergebnis und Interpretation der Studie haben. Die unterschiedlichen Analysen sind kein methodischer Mangel, sondern belegen die Robustheit der Studienergebnisse von MRZ9605.

### 3.2.3 Definition „moderately-severe" vs. „moderate" im Studienbericht MRZ9605 vs. Publikation Reisberg et al. 2003 (3)

Bei der Studienplanung war B. Reisberg, New York School of Medicine, maßgeblich beteiligt. Dieser legte besonderen Wert auf das Stadium der „moderately-severe" Demenz, welches dadurch auch Eingang in den Titel des Studienprotokolls fand. Stadieneinteilungen der Alzheimer Demenz und MMSE-Grenzen werden auch gegenwärtig immer noch kontrovers diskutiert. So hat sich die von B. Reisberg spezifizierte Subgruppe klinisch nicht etabliert. Deshalb legten die Autoren und Gutachter der Publikation Wert auf eine Anpassung des Titels der Publikation. Dies wurde auch von den US-amerikanischen Behörden so gesehen und bestätigt: Memantine erhielt im gleichen Jahr durch die FDA die Zulassung in „moderate to severe Alzheimer's Disease".

### 3.2.3 Fehlende Resource Utilization in Dementia (RUD) -Daten

Bei dem RUD Instrument werden u.a. der Betreuungsaufwand in Stunden vom Pflegepersonal erhoben. Es handelt sich also nicht um klinische Patientendaten.
Für die Studie MRZ9605 wurden die Daten, wie im Studienbericht angeführt, separat berichtet und auch publiziert (17). Für die Studien Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 wurden die Daten nur zu zwei Zeitpunkten erhoben (Baseline und Abschlussvisite). Dadurch sind bereits bei einem fehlenden Messpunkt die Daten nicht auswertbar. Aufgrund fehlender Daten in der Größenordnung zwischen 35 % und 50 % war eine Auswertung für diese Studien nicht möglich. Eine entsprechende Erklärung des Sponsors Forest liegt vor (siehe Anhang 5).

### 3.2.4 Fehlende Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress (NPI-D) -Daten

Das NPI-D Instrument erhebt die psychische Belastung der betreuenden Personen.
Es handelt sich ebenfalls nicht um klinische Patientendaten.
Die NPI-D Daten zu den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10 und MEM-MD-12 , LU99679 werden zur Verfügung gestellt (siehe Anhang 6).
Da allein durch die unterschiedlichen Schweregrade und die Pflegeumgebung bei der Alzheimer-Demenz die Belastung der betreuenden Personen sehr unterschiedlich ist, sind die Versuchsbedingungen in den verschiedenen Studien nicht vergleichbar. Somit sind auch die erhobenen Daten nicht einheitlich und studienübergreifende Schlussfolgerungen limitiert.

*Zusammenfassend ist daher die im Vorbericht vorgenommene vorläufige Bewertung der Studien MRZ9605, MEM-MD-01 und MEM-MD-02 als „grob mangelhaft" nicht nachvollziehbar.*

## 3.3 Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

### 3.3.1 Methodik der Metaanalysen

Für eine relevante Nutzenbewertung von Memantine auf Basis der IQWiG Kriterien erscheinen Metaanalysen auf Basis der 6 Zulassungsstudien im Rahmen der bestehenden Zulassung angebracht. Wie oben dargelegt, können die Studien (MEM-MD-22, LU10116, IE2101) für Sensitivitätsanalysen genutzt werden.
In Analogie zum IQWiG Vorbericht
- wird, wenn möglich, in allen Analysen der vom IQWiG favorisierte LOCF-Ansatz verwendet.
- werden Patienten mit leichter Alzheimer Demenz (MMSE $\geq$ 20) von der Analyse ausgeschlossen.
- werden Monotherapie- und Kombinationstherapiestudien getrennt analysiert.

Die folgenden Metaanalysen basieren auf Grundlage der 6 Zulassungsstudien .
Hierbei wird der Behandlungseffekt für jede Domäne mittels standardisierter Mittelwertsdifferenzen der „nicht adjustierten Mittelwerte" dargestellt. Da in den Veröffentlichungen der Einzelstudien auch teilweise die „adjustierte Mittelwerte" dargestellt wurden, kann dies in publizierten Metaanalysen, falls diese auf den „adjustierten" Mittelwertdifferenzen basieren, zu geringfügigen Diskrepanzen hinsichtlich des Effektschätzers führen.
Zusätzlich werden als Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse von Metaanalysen präsentiert, die alle 9 Studien mit öffentlich verfügbaren Daten beinhalten. Diese Analysen wurden weitestgehend mit dem LOCF-Ansatz durchgeführt, mit Ausnahme der Studie IE 2101, bei der nur OC-Daten auf der Posterpublikation verfügbar waren.

Des weiteren wird eine Responder-Analyse über die sechs Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien im moderaten bis schweren Patientenkollektiv präsentiert (Wilkinson et al. (18)). Hierbei wurde die Reduktion einer klinischen Verschlechterung als Response untersucht. Dieser Ansatz erfasst den individuellen Memantine-Behandlungserfolg. Ein Patient gilt als Responder, falls er sich im Vergleich zum Ausgangswert gleichzeitig in drei Kerndomänen - Alltagspraktische Fähigkeiten, Kognition, und klinisches Globalurteil - ***verschlechterte.***
Dabei wurden folgende Kriterien für die individuelle Verschlechterung definiert:
***Verschlechterung:*** Verschlechterung in der ADAS-cog oder in der SIB **und** eine Verschlechterung in der CIBIC-Plus **und** in den alltagspraktischen Fähigkeiten.
***Ausgeprägte Verschlechterung:*** Verschlechterung um $\geq$ 4 Punkte in der ADAS-cog oder $\geq$ 5 Punkte in der SIB **und** eine Verschlechterung in der CIBIC-Plus **und** in den alltagspraktischen Fähigkeiten.

### 3.3.2 Positive Effekte von Memantine auf alltagspraktische Fähigkeiten

Die Lebensqualität von Alzheimer-Patienten (und auch ihrer Angehörigen) hängt entscheidend von ihrer Fähigkeit ab, in ihrer gewohnten Umgebung möglichst selbständig ihren Alltag bewältigen zu können. Ein üblicher Parameter in klinischen Studien für diesen Aspekt der Erkrankung ist die Beurteilung der Fähigkeiten zur Bewältigung alltäglicher

Aktivitäten, wie Telefonieren, Essen, Baden, Anziehen usw. Eine Stabilisierung dieser Fähigkeiten kann den Verbleib im gewohnten Umfeld erleichtern. Die Notwendigkeit der Hilfe bei alltagspraktischen Fähigkeiten erhöht die Wahrscheinlichkeit der Einweisung in ein Pflegeheim (Yaffe et al 2002 (19)).

Alltagspraktische Fähigkeiten wurden in allen Studien mit dem ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living) erhoben.

**Metaanalyse 6 Studien**

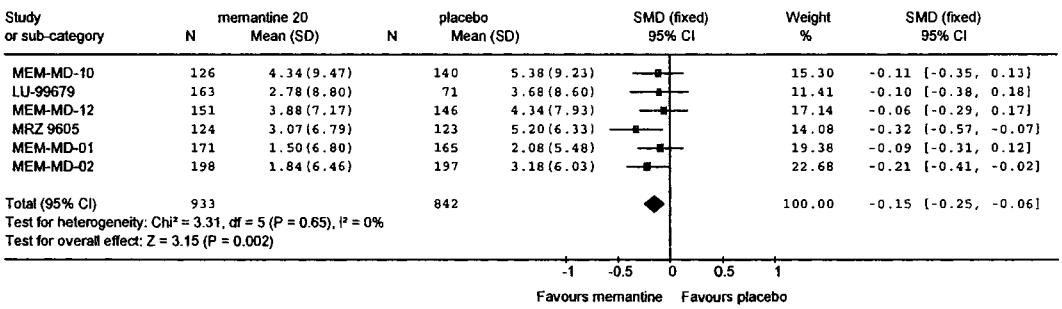



Abb. 1: Alltagspraktische Fähigkeiten (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für ADCS-ADL aus 6 Studien, positive Mittelwerte indizieren Verschlechterung

Die Metaanalyse über 6 Studien zeigt einen signifikanten Effekt zu Gunsten von Memantine im Vergleich zu Placebo für die alltagspraktischen Fähigkeiten.

## Metaanalyse Mono- vs. Kombinationstherapie

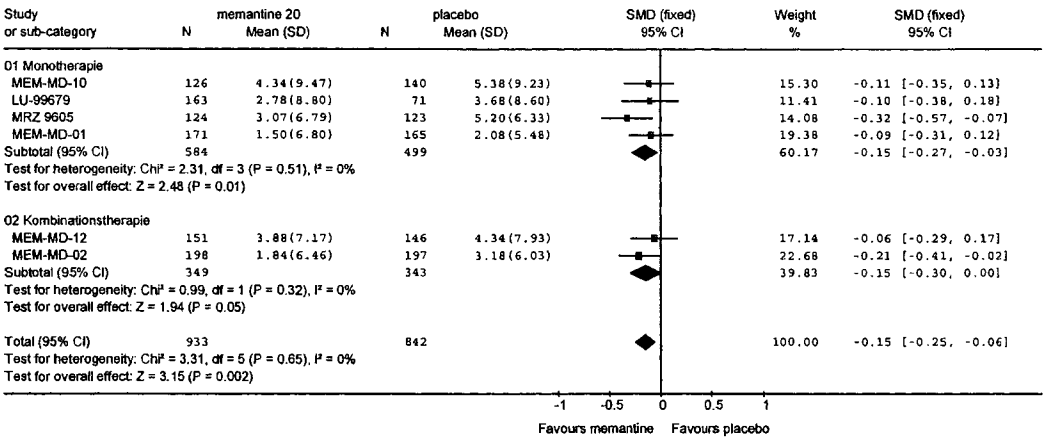



Abb. 2: Alltagspraktische Fähigkeiten (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für ADCS-ADL aus 4 Monotherapie- und 2 Kombinationstherapie-Studien, positive Mittelwerte indizieren Verschlechterung.

Die Analyse für die Monotherapie-Studien zeigte einen signifikanten Effekt, für die Kombinationstherapie-Studien einen Trend zu Gunsten von Memantine für die alltagspraktischen Fähigkeiten.

## Sensitivitätsanalyse mit 9 Studien

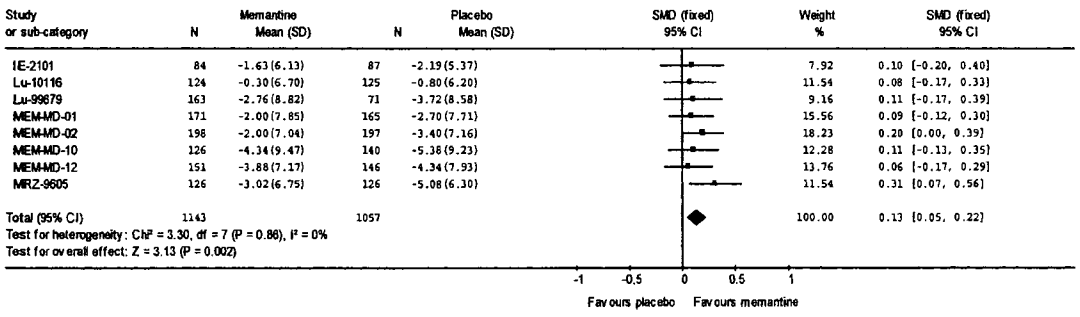



Abb. 3: Alltagspraktische Fähigkeiten (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für ADCS-ADL aus 9 Studien

Auch die Sensitivitätsanalyse über 9 Studien zeigt einen signifikanten Effekt zu Gunsten von Memantine und bestätigt damit die Robustheit der Ergebnisse für die alltagspraktischen Fähigkeiten.

**Interpretation der Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten**

In der für die Zulassungserweiterung relevanten Meta-Analyse über die 6 Studien (Winblad et al. 2007 (20)) (OC-Population) war der Effekt von Memantine auf die alltagspraktischen Fähigkeiten statistisch signifikant und klinisch relevant. Die entsprechende Analyse der ITT-LOCF Population (siehe oben) bestätigt dieses Ergebnis.

*Zusammenfassend belegen sowohl die Metaanalysen, als auch die Sensitivitätsanalysen den positiven Effekt von Memantine auf die alltagspraktischen Fähigkeiten.*

### 3.3.3 Positive Effekte von Memantine auf kognitive Leistungsfähigkeit

Die kognitive Leistungsfähigkeit umfasst Fähigkeiten wie zum Beispiel Aufmerksamkeit, Erinnerung, Lernen, Sprache und viele andere. Diese Domäne ist auch bei Alzheimer-Patienten im moderaten bis schweren Stadium von Bedeutung.
Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde bei Patienten im moderaten bis schweren Stadium mit der Severe Impairment Battery (SIB), im leichten bis moderaten Stadium mit der Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale (ADAScog) gemessen.

**Metaanalyse 6 Studien**

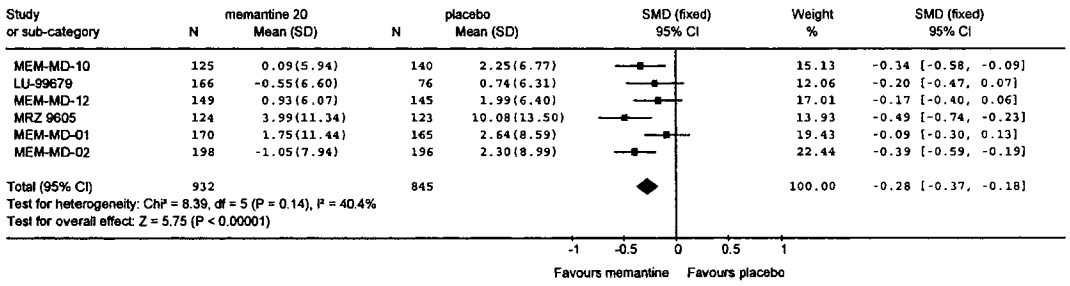



Abb. 4: Kognitive Leistungsfähigkeit (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für ADAScog/ SIB aus 6 Studien, positive Mittelwerte indizieren Verschlechterung bzgl. ADAScog und SIB.

Die Metaanalyse über 6 Studien zeigt einen positiven Effekt zu Gunsten von Memantine im Vergleich zu Placebo für die kognitive Leistungsfähigkeit.

**Metaanalyse Mono- vs. Kombinationstherapie**

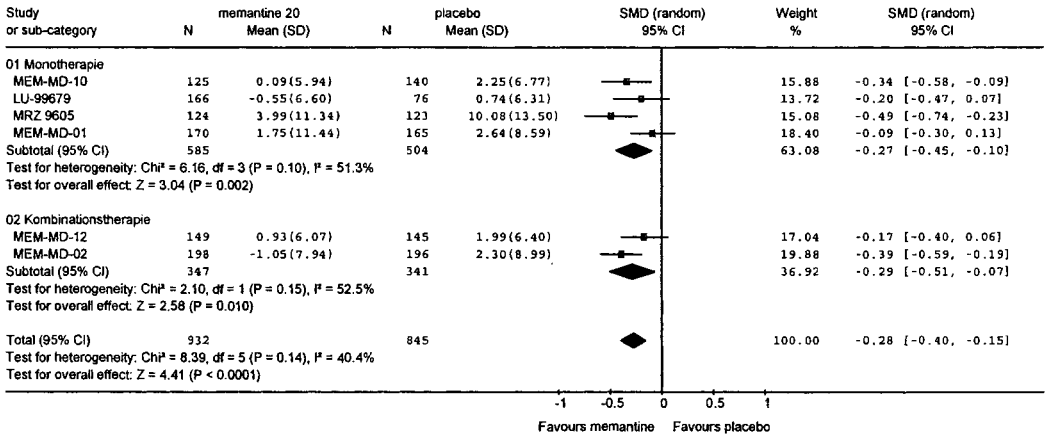



Abb. 5: Kognitive Leistungsfähigkeit (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für ADAScog/ SIB aus 4 Monotherapie- und 2 Kombinationstherapie-Studien, positive Mittelwerte indizieren Verschlechterung bzgl. ADAScog und SIB.

Die Analysen sowohl für die Monotherapie- als auch für die Kombinationstherapie-Studien zeigten einen positiven Effekt zu Gunsten von Memantine für die kognitive Leistungsfähigkeit.

**Sensitivitätsanalyse mit 9 Studien**

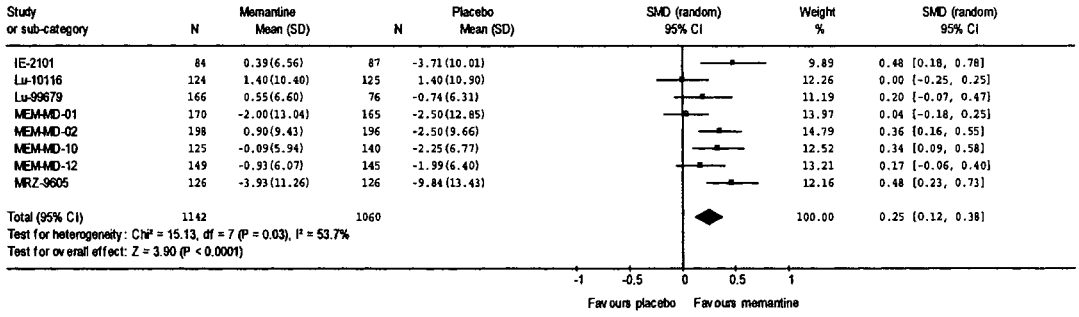



Abb. 6: Kognitive Leistungsfähigkeit (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für ADAScog/ SIB aus 9 Studien

Auch die Sensitivitätsanalyse über 9 Studien zeigt einen positiven Effekt zu Gunsten von Memantine und bestätigt damit die Robustheit der Ergebnisse für die kognitive Leistungsfähigkeit.

**Interpretation der Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit**

In der für die Zulassungserweiterung relevanten Meta-Analyse über die 6 Studien (Winblad et al. 2007 (20)) (OC-Population) war der Effekt von Memantine auf die kognitive Leistungsfähigkeit statistisch signifikant und klinisch relevant. Die entsprechende Analyse der ITT-LOCF Population (siehe oben) bestätigt dieses Ergebnis.

Bezüglich der Effektgröße kommt die European Medicine Evaluation Agency (EMEA) im European Public Assessment Report (EPAR) (13) aus dem Jahr 2005 zu dem Schluss (Seite 9), dass die Effekte in der Studie MEM-MD-10 vergleichbar sind zu einer Therapie mit Acetylcholinesterase-Hemmern „*There was a clinical response in the two primary variables. The size of the effect, as compared to the placebo effect is, however, small but apparently similar to that obtained with AChEIs.*"

In einer post hoc Analyse einer Studie mit Patienten im mittelschweren bis schweren Stadium die stabil auf Donepezil eingestellt waren (MD-02) wurden die Effekte von Memantine im Vergleich zu Placebo auf die Subdomänen der kognitiven Leistungsfähigkeit, gemessen mit der SIB, untersucht (Schmitt et al 2006 (21)). Memantine zeigte hierbei signifikante Effekte in allen 3 Domänen Sprache, Gedächtnis, Praxis der SIB.
In einer weiteren post hoc Analyse einer Studie mit Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz wurden die Effekte von Memantine auf die Subdomänen der kognitiven Leistungsfähigkeit, gemessen mit der ADAScog, untersucht (Pomara et al. 2007(22)). Memantine zeigte hier ebenfalls signifikante Effekte bei Subskalen und Einzelitems der Domänen Sprache und Gedächtnis der ADAScog.

Auch Responderanalysen über die 6 Studien mit Patienten im moderaten bis schweren Stadium (MMSE <20) für die SIB und ADAScog zeigten für alle 3 Subdomänen Sprache, Gedächtnis und Praxis eine signifikante Überlegenheit von Memantine gegenüber Placebo (Emre et al, 2008 (23)).

*Zusammenfassend belegen sowohl die Metaanalysen, als auch die Sensitivitätsanalysen und Daten aus Einzelstudien den positiven Effekt von Memantine auf die kognitive Leistungsfähigkeit.*

### 3.3.4 Positive Effekte von Memantine auf psychopathologische Symptome

Bei der Alzheimer Demenz sind psychopathologische Symptome, die sich bei vielen Patienten erst im Verlauf einstellen und die Angehörigen überfordern, ein signifikanter Risikofaktor und häufiger Grund für eine Heimeinweisung (Yaffe et al. 2002 (19)). Psychopathologische Symptome sind bei der Alzheimer Demenz sehr häufig (Wynn & Cummings 2004 (24)) und speziell die Symptome Agitation und Aggression gehören dabei zu den wichtigsten und belastendsten Faktoren.
Psychopathologische Symptome wurden in allen Studien mit dem Neuropsychiatric Inventory (NPI) gemessen.

**Metaanalyse 6 Studien**

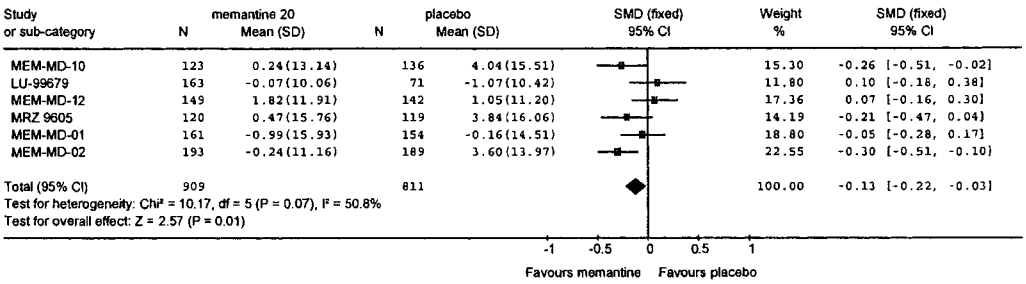



Abb. 7: Psychopathologische Symptome (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für NPI aus 6 Studien, positive Mittelwerte indizieren Verschlechterung.

Die Metaanalyse über 6 Studien zeigt einen positiven Effekt zu Gunsten von Memantine im Vergleich zu Placebo für die psychopathologischen Symptome.

**Metaanalyse Mono- vs. Kombinationstherapie**

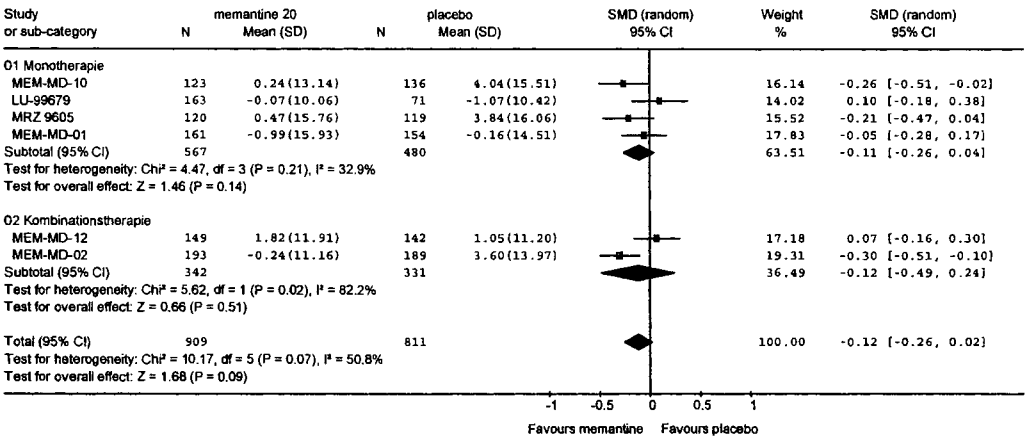



Abb. 8: Psychopathologische Symptome (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für NPI aus 4 Monotherapie- und 2 Kombinationstherapie-Studien, , positive Mittelwerte indizieren Verschlechterung.

Die Analysen sowohl für die Monotherapie- als auch für die Kombinationstherapie-Studien zeigen einen Trend zu Gunsten von Memantine für die psychopathologischen Symptome.

**Sensitivitätsanalyse mit 9 Studien**

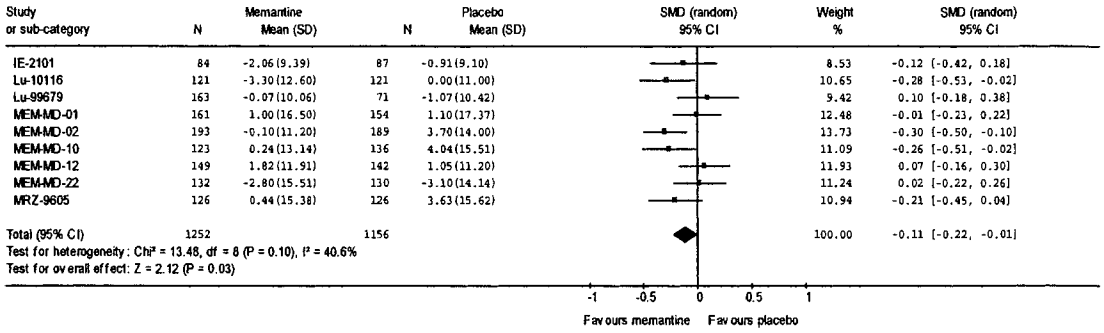



Abb. 9: Psychopathologische Symptome (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für NPI aus 9 Studien

Die Sensitivitätsanalyse über 9 Studien zeigt einen positiven Effekt zu Gunsten von Memantine für die psychopathologischen Symptome.

**Interpretation der Ergebnisse zu psychopathologischen Symptomen**

In der für die Zulassungserweiterung relevanten Meta-Analyse über die 6 Studien (Winblad et al. 2007(20)) war der Effekt von Memantine auf die psychopathologischen Symptome (NPI-Gesamtscore, OC-Daten) statistisch signifikant. Dies bestätigt die Ergebnisse der Metaanalysen mit den entsprechenden LOCF Daten.

Die Aussagekraft des NPI-Gesamtscores allein ist allerdings begrenzt, da er nur die Gesamtbelastung mit psychopathologischen Symptomen erfassen kann, jedoch keine differenzierte Betrachtung der einzelnen Bereiche und damit keine Gewichtung nach Symptomen erlaubt. Um diese Besonderheiten zu berücksichtigen, sollten in erster Linie die einzelnen Items der Skala anstelle des Gesamtscores über alle Items betrachtet werden (Gauthier et al. 2008 (25)).

In einer gepoolten Auswertung der 6 Zulassungsstudien wurde deshalb neben dem Gesamtscore auch die Wirkung auf die einzelnen Items separat untersucht.

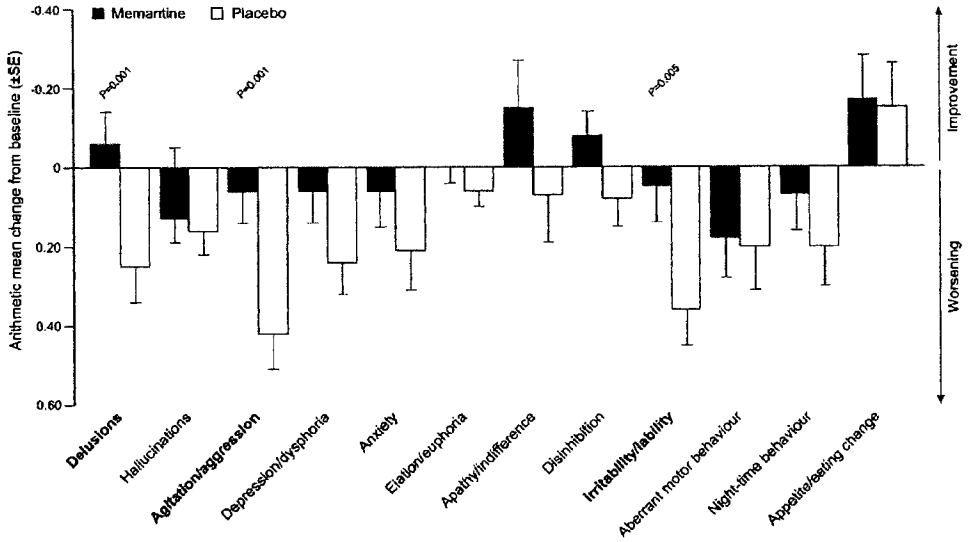



Abb. 10: Veränderung vom Ausgangswert der NPI-Einzel-Items für Woche 24/28, gepoolte Daten aus 6 Studien (FAS, LOCF) (Gauthier et al. 2008(25))

Memantine hatte speziell auf die Symptome Wahnvorstellung, Agitation/Aggression, und Reizbarkeit/Labilität einen günstigen Einfluss.

Eine weitere, sich in letzter Zeit als Methode der Wahl herauskristallisierende Analysemethode des NPI ist die dichotomisierte Analyse. Hier werden Patienten, die das Symptom bereits bei Studienbeginn aufwiesen, bezüglich einer Verbesserung der Symptomatik untersucht. Patienten, die bei Studienbeginn asymptomatisch waren, werden bezüglich eines Neu-Auftretens bzw. einer Verzögerung des Neuauftretens untersucht. Diese Analysen wurden ebenfalls post hoc an den Memantine-Studiendaten erhoben.

Bei Patienten, die bereits zu Studienbeginn unter Wahnvorstellung, Agitation/Aggression oder Enthemmung litten, wurde eine signifikante Verbesserung der Symptome nach 6 Monaten bei Studienende im Vergleich mit der Placebo-Gruppe nachgewiesen (Abb. 11).

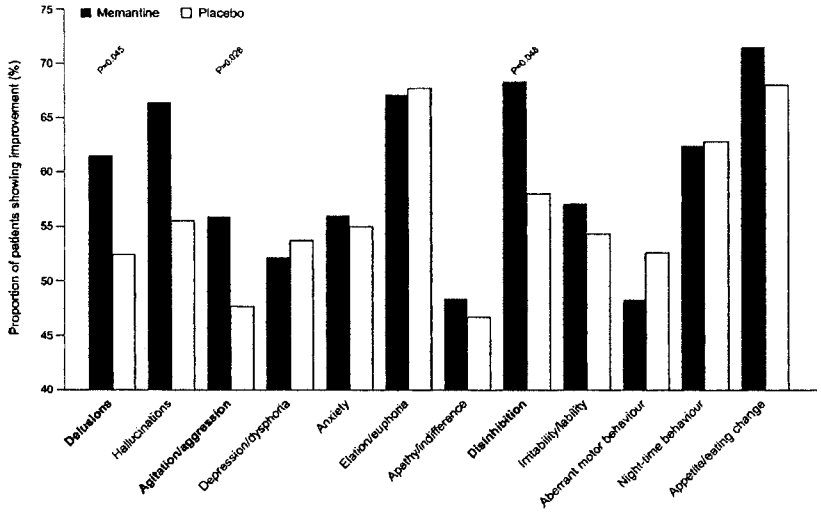



Abb. 11: NPI-Einzel-Items für Woche 24/28 bei Patienten mit Symptomen zu Studienbeginn (FAS, LOCF), Anteil an Patienten mit Verbesserung (Gauthier et al. 2008 (25))

Das Neuauftreten der psychopathologischen Symptome Agitation/Aggression, Reizbarkeit/Labilität und nächtliches Verhalten wurde unter Memantine-Behandlung signifikant gegenüber Placebo reduziert. (Abb.12) (Gauthier et al. 2008 (25)). Das bedeutet, dass mit Memantine behandelte Patienten ein geringeres Risiko hatten diese Symptome auszubilden.

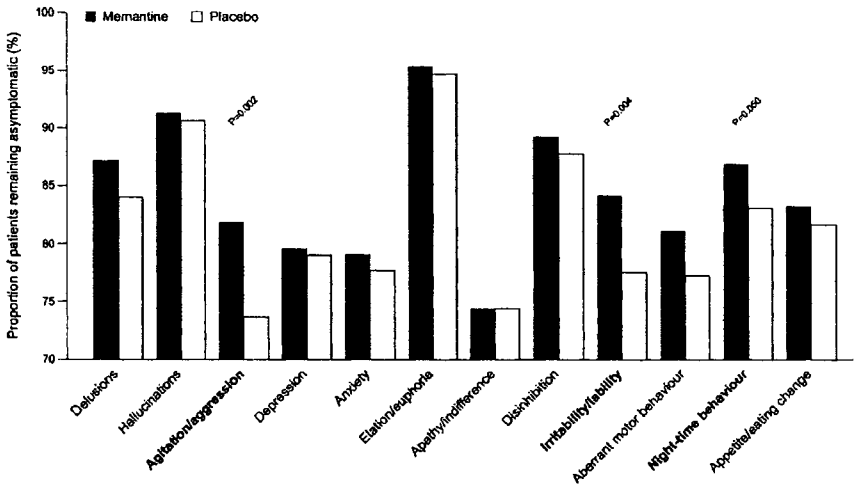



Abb. 12: NPI-Einzel-Items für Woche 24/28, Prävention des Auftretens von Symptomen bei Patienten ohne Psychopathologie zu Studienbeginn (FAS, LOCF) (Gauthier et al. 2008 (25))

Dieses Ergebnis bekommt zusätzliches Gewicht durch die Beobachtung, dass die Symptomatik von Agitation und/oder Aggression ein erhöhtes Risiko für eine Pflegeheimeinweisung zur Folge hat (Yaffe et al. 2002 (19)).

*Zusammenfassend ist festzuhalten, dass diese Daten fundierte Hinweise zum klinischen und patientenrelevanten Nutzen von Memantine hinsichtlich psychopathologischer Symptome von Patienten mit Alzheimer Demenz liefern.*

### 3.3.5 Positive Effekte von Memantine auf das klinische Globalurteil

Das ärztliche Gesamturteil (einschließlich Befragung der betreuenden Person) nimmt im Vorbericht eine eher untergeordnete Stellung ein, die dem Parameter nicht gerecht wird. Gerade innerhalb eines komplexen Krankheitsbildes, wie der Alzheimer'schen Erkrankung, ist das Globalurteil besonders wichtig, da es alle Aspekte der Erkrankung abdeckt. Besonders in klinischen Studien in der Indikation Alzheimer Demenz wird daher dieser Parameter seitens der Zulassungsbehörden, insbesondere der EMEA, als Parameter angesehen, welcher klinisch relevante Unterschiede aufzeigen kann (EMEA Guideline 2008 (26)).

Zur Erhebung des klinischen Globalurteils wurde in allen oben erwähnten Studien außer LU10116 der Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus (CIBIC-Plus) verwendet.

**Metaanalyse 6 Studien**

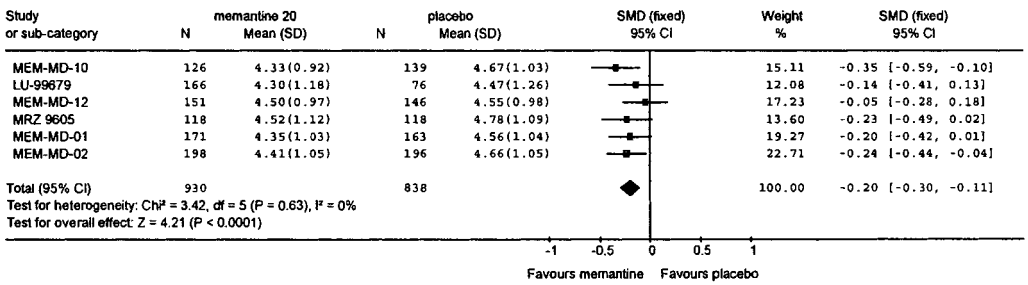



Abb. 13: Klinisches Globalurteil (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für CIBIC-Plus aus 6 Studien, Mittelwerte größer 4 indizieren Verschlechterung

Die Metaanalyse über 6 Studien zeigt einen signifikanten Effekt zu Gunsten von Memantine im Vergleich zu Placebo für das klinische Globalurteil.

**Metaanalyse Mono- vs. Kombinationstherapie**

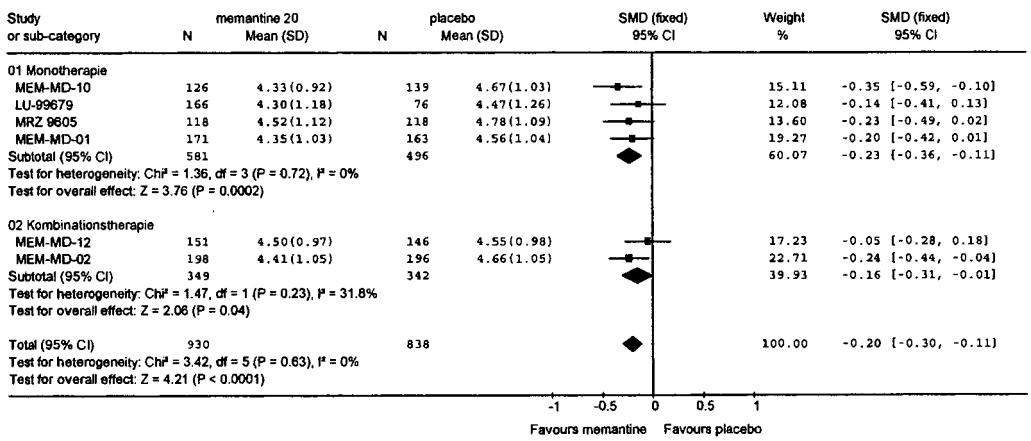


Abb. 14: Klinisches Globalurteil (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für CIBIC-Plus aus 4 Monotherapie- und 2 Kombinationstherapie-Studien, Mittelwerte größer 4 indizieren Verschlechterung.

Die Analysen sowohl für die Monotherapie- als auch für die Kombinationstherapie-Studien zeigen einen signifikanten Effekt von Memantine für das klinische Globalurteil.

**Sensitivitätsanalyse mit 8 Studien**

In dieser Analyse konnten nur 8 Studien verwendet werden, da in der Studie LU10116 der CIBIC-Plus nicht erhoben wurde.

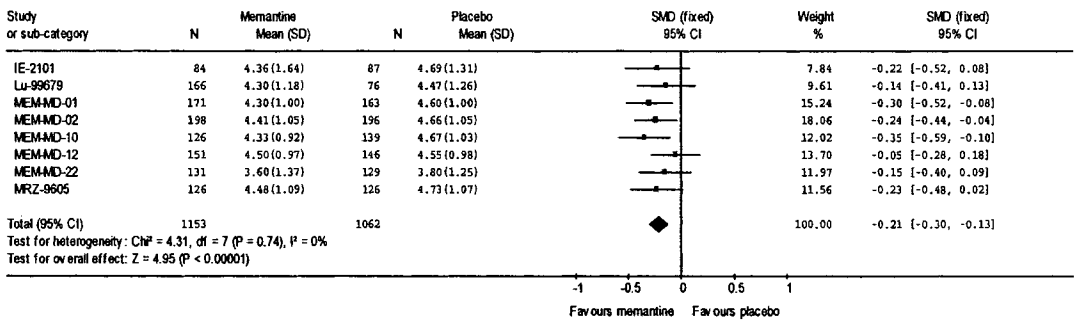



Abb. 15: Klinisches Globalurteil (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für CIBIC-Plus aus 8 Studien

Die Sensitivitätsanalyse über 8 Studien zeigt einen signifikanten Effekt zu Gunsten von Memantine im Vergleich zu Placebo für das klinische Globalurteil.

**Interpretation der Ergebnisse zum klinischen Globalurteil**

Eine globale Skala erlaubt die gesamthafte Beurteilung des klinischen Zustandes eines Patienten im Gegensatz zur Evaluierung einzelner Funktionen. Das klinische Globalurteil wird von der EMEA als notwendiger Bestandteil einer Wirksamkeitsbewertung angesehen, da es alle klinisch fassbaren Veränderungen über die Zeit messen kann (EMEA guideline 2008 (26)).

*Memantine zeigt in allen Analysen zum klinischen Globalurteil einen deutlichen und klinisch relevanten positiven Effekt.*

### 3.3.6 Individuelle Responder-Analysen

Über die sechs Zulassungs-Studien (Wilkinson et al. 2007 (18)) wurden Responder-Analysen durchgeführt, die die vorgenannten Ergebnisse deutlich unterstützen. Hierbei wurde die Reduktion einer klinischen Verschlechterung untersucht. Dies ist ein dem klinischen Verlauf der Alzheimer Erkrankung angepasster Ansatz, welcher den individuellen Memantine-Behandlungserfolg erfasst. Ein Patient galt als Responder, falls er sich im Vergleich zum Ausgangswert gleichzeitig in allen drei Kerndomänen –Alltagspraktische Fähigkeiten,

Kognition und klinisches Globalurteil – ***verschlechterte***. Damit wird der klinischen Einschätzung Rechnung getragen, dass es bei dieser Patientengruppe einen klinisch bedeutsamen Therapieerfolg darstellt, wenn eine weitere Verschlechterung vermindert oder verzögert werden kann.

In der mit Memantine behandelten Gruppe mit einem MMSE-Baseline Wert < 20 verschlechterten sich nur halb so viele Patienten wie in der Placebo-behandelten Gruppe über einen 6 monatigen Zeitraum (21% vs. 11%, ITT-OC Population). Das individuelle Risiko wurde fast halbiert. Eine signifikante Reduktion ergab sich sowohl bei Auswertung über alle 6 Studien (MRZ9605, MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12, LU99679) als auch bei der Auswertung getrennt nach Monotherapie-Studien (MRZ9605, MEM-MD-01, MEM-MD-10, LU99679) und Kombinationstherapie-Studien zu stabiler Begleittherapie mit Acetylcholinesterase-Hemmern (MEM-MD-02, MEM-MD-12).

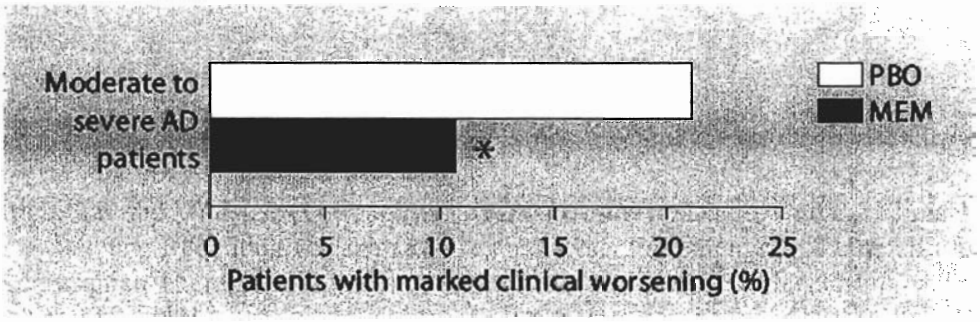



Abb. 16: Anteil der Patienten mit ausgeprägter klinischer Verschlechterung (Plazebo (PBO) 143/678, Memantine (MEM) 86/797). MMSE<20, OC, *p<0.001 aus: Wilkinson et al. 2007 (18).

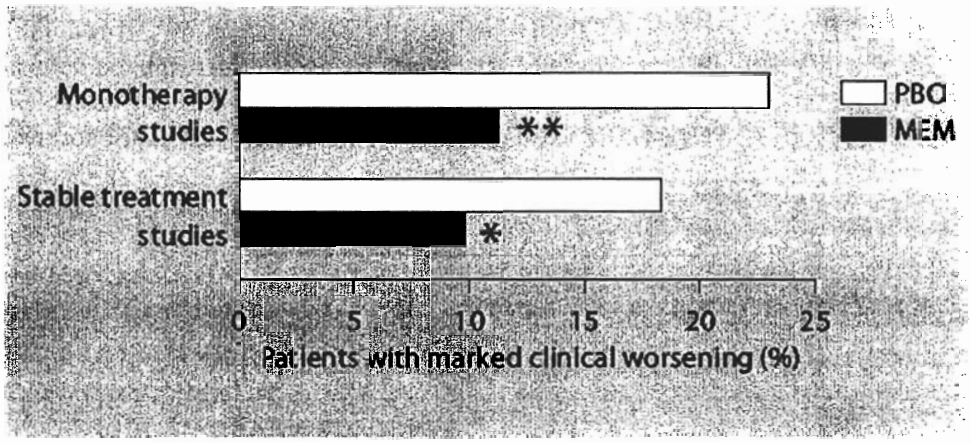



Abb. 17: Anteil der Patienten mit ausgeprägter klinischer Verschlechterung in den Monotherapie-Studien (oben) und den Kombinationstherapie-Studien (unten). MMSE<20, OC, **p<0.001, *p<0.01. Der Anteil der Patienten mit ausgeprägter klinischer Verschlechterung in den Monotherapie-Studien war 92/400 für Plazebo (PBO) und 56/491 für Memantine (MEM). In den Studien mit stabiler AChEI-Therapie war das Verhältnis 51/278 für PBO und 30/306 für MEM. Aus: Wilkinson et al. 2007 (18).

*Responder-Analysen zeigen, dass sich in einem Zeitraum von 6-Monaten unter Memantine nur ca. halb so viele Patienten verschlechtern wie unter Placebo.*

### 3.3.7 Sicherheit und Verträglichkeit von Memantine

Für die Nutzen-Risiko-Bewertung darf die Sicherheit und Verträglichkeit eines Medikaments - gerade bei einem Patientenkollektiv von hochbetagten multimorbiden Patienten – nicht außer Acht gelassen werden. Mit Memantine liegen inzwischen langjährige klinische Erfahrungen vor. Die Datenlage spricht für eine außerordentlich gute Verträglichkeit, insbesondere auch im gastrointestinalen Bereich, und für die Sicherheit in der Anwendung.

Dies wird schon dadurch belegt, dass in klinischen Studien insgesamt weniger Patienten unter Memantine vorzeitig die Behandlung abbrachen als unter Placebo und auch die Anzahl der Therapieabbrüche wegen unerwünschten Wirkungen für Memantine geringer war (siehe Metaanalyse Winblad et al. 2007 (20)).
Zusätzlich wurden weitere Metaanalysen zur Mono- und Kombinationstherapie durchgeführt (siehe Anhang 4), die die Ergebnisse der Metaanalyse von Winblad bestätigen.

Das IQWiG wünschte zusätzliche Daten der Subgruppe der Patienten im moderaten bis schweren Stadium (MMSE <20) aus den Einzelstudien MD-10, MD-12 und LU99679. Diese finden sich im Anhang 3. Die Analysen dieser Subgruppendaten stehen im Einklang mit den bekannten Erkenntnissen hinsichtlich einer Memantine-Behandlung. Sie verändern das Risiko-Nutzen Profil von Memantine nicht.

Sicherheits- und Verträglichkeitsaussagen allein auf der Basis von „randomized controlled trials“ (RCT) werden teilweise kritisiert, da diese nur eine begrenzte und relativ kleine Patientenzahl umfassen und nur teilweise dem klinischen Praxisalltag entsprechen. Deshalb berücksichtigen Zulassungsbehörden in diesem Zusammenhang auch die Sicherheitsdaten aus offenen Studien und Anwendungsbeobachtungen.
Die Analyse von offenen Studien und Anwendungsbeobachtungen bestätigen das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Memantine (siehe Kap 5.2).

# 4. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

## 4.1. Studien mit einer Dauer von 12 Wochen

Die Festlegung einer Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen und daran anknüpfend der Ausschluss von Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 16 Wochen verfehlen den anzuwendenden methodischen Standard, weil dieser zumindest auch die Einbeziehung von Studien über 12 Wochen erfordert. Diese Festlegung auf 16 Wochen wurde vom IQWiG gewählt, weil die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei Ersteinstellung von Medikamenten zur Therapie kognitiver Störungen eine Kontrolle der Therapie nach 12 Wochen empfiehlt, die EMEA jedoch eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten als sinnvoll erachtet und man beiden Empfehlungen gerecht werden wollte (siehe Vorbericht S. 12). Sie wurde damit begründet, dass 16 Wochen Mindestbeobachtungszeit für ein Ansprechen auf die Therapie und für die Beobachtung eines anhaltenden Effektes ausreichen sollte.

Die Ein- und Ausschlusskriterien des Berichtsplans für Memantine wurden in Analogie zu denen der Acetylcholinesterase-Hemmer (AChEI) gewählt. Diese Vorgehensweise

berücksichtigt die Eigenständigkeit von Memantine nicht. Memantine stellt eine eigenständige Klasse unter den Antidementiva dar:

a) aufgrund seines Wirkprinzips ist Memantine das einzige Antidementivum, das auf die Glutamat-vermittelte Neurotransmission wirkt und

b) aufgrund seines Anwendungsgebietes ist Memantine 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 6 Wochen (Goertelmeyer & Erbler 1992 (27)), 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 (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (28)). 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. Die Studie von Winblad et al. (Winblad und Poritis 1999 (29)) sollte deshalb in die Bewertung mit einbezogen werden.

# 5. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

## 5.1 Real-life Studien

Die IQWiG-Nutzenbewertung basiert auf der alleinigen Betrachtung von randomisierten kontrollierten Studien. 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 wider. Alzheimer Patienten haben häufig mehrere Begleiterkrankungen mit entsprechenden Komedikationen, sowie ein unterschiedliches soziales und familiäres Umfeld. Diese Größen haben einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Nebenwirkungsprofil 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 der Praxis 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 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.

In einer ersten 1-Jahres-Studie an 1420 Patienten mit einem demenziellen Syndrom wurde die Wirkung von Memantine untersucht (Rieke und Glaser 1996 (30)). Memantine erwies sich als hochsignifikant wirksam ($p<0,0001$) in den Bereichen Gedächtnis, Konzentration, Orientierung, Stimmungslage, Schlaf und motorische Funktionen im Vergleich zum Studienbeginn. Dabei führte die Substanz zu nur wenigen unerwünschten Ereignissen und wurde in 94% der Fälle als „gut" oder „sehr gut" verträglich beschrieben.

Auch in der Beobachtungsstudie von Calabrese et al. 2005 (31) mit insgesamt 1845 Alzheimer-Patienten konnte die positive Wirkung von Memantine gezeigt werden. So wurden die Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt. Bei einer mittleren Krankheitsdauer von 2,4 Jahren waren 32% der Betroffenen in milden, 52% in moderaten und die restlichen 16% in schweren Stadien der Erkrankung. Nach sechs Monaten konnte anhand der MMSE Skala eine signifikante Verbesserung um 2,5 ± 4,5 Punkte gefunden werden. Bei fast 80% der Patienten stellten die Ärzte eine Stabilisierung bzw. eine Verbesserung des Zustands fest. Die Verträglichkeit wurde von 93% der Behandelten als „gut" oder „sehr gut" bewertet und die Rate der unerwünschten Ereignisse lag insgesamt unter 5%.

*In oben genannten Studien konnte die Wirksamkeit von Memantine und die ausgezeichnete Verträglichkeit auch unter realistischen Bedingungen („real-life") nachgewiesen werden.*

# 6. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

## 6.1 LOCF vs. OC

Die primäre Analyse der Studien sah jeweils einen Ersatz fehlender Werte durch den LOCF-Ansatz vor, der im Falle eines Studienabbruchs den Wert der letzten Visite des Patienten linear und horizontal fortschreibt. Dieses Verfahren führt im Rahmen einer chronisch degenerativen Erkrankung wie der Alzheimer Demenz, in der Regel zu einem Vorteil für die Gruppe mit der höheren Abbruch-Rate – weil die zu erwartende Verschlechterung bis zum Studienende aufgrund dieser Methode nicht berücksichtigt wird. Bei einer höheren Abbruchrate in der Placebo-Gruppe führt dies eher zu einem Nachteil für die Verum-Gruppe. Deshalb wird von maßgeblichen Behörden (EMEA, FDA) bei Alzheimer Studien immer auch zusätzlich eine OC-Analyse gefordert (EMEA Points to consider on missing data, CPMP/EWP/1776/99 (32)), die einen eher konservativen Ansatz darstellt.

## 6.2 Klinisches Globalurteil

Die Abwertung des klinischen Globalurteils im Amendment des Berichtsplans (wegen angeblich unklarer Patientenrelevanz) ist nicht nachzuvollziehen. Dieses Instrument wurde ursprünglich von den Zulassungsbehörden (FDA) gefordert, um die klinische Relevanz der in anderen Skalen (wie der ADAS-cog) gemessenen Veränderungen abschätzen zu können. In seinen verschiedenen Formen misst es per Definition die Stufen einer klinisch fassbaren Veränderung, wobei beim CIBIC-Plus auch noch die Angehörigenbeurteilung in das Globalurteil miteinbezogen wird. Das klinische Globalurteil hat deshalb einen festen Platz in der Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens, wie auch am Vorgehen anderer evidenzbasierter Reviews zu sehen (Mc Shane et al. 2006 (12)).

### 6.3 Definition der ITT-Population

Die Kritik am Vorgehen bei der ITT-Auswertung ist ebenfalls nicht nachzuvollziehen. Es ist international üblich, für die kleine Gruppe von Patienten, für die keine Messwerte nach Behandlungsbeginn zur Verfügung stehen, keine Ersetzung fehlender Werte für die Auswertung vorzunehmen (siehe etwa die ICH- Guideline E9 (33)). In allen der sechs für die Zulassungserweiterung von Memantine relevanten Studien fielen weniger als 10% der Patienten aus der ITT-Auswertung heraus, und die Ergebnisse werden nicht wesentlich verändert, wenn diese Patienten einbezogen würden.

## 7. Schlussfolgerung

- Die Bewertung des Nutzens von Memantine sollte auf einer möglichst breiten Datenbasis erfolgen. Um dies zu ermöglichen, werden im Rahmen der vorläufigen Bewertung zusätzlich angeforderte Daten eingereicht, um den Einschluss weiterer Studien in die endgültige Bewertung zu ermöglichen.
- Mit diesen zusätzlichen Informationen erfüllen insgesamt 6 Studien die IQWIG-Kriterien, 3 weitere Studien können aufgrund unterschiedlicher Patientenpopulationen im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden.
- Basierend auf diesen Studien zeigen Metaanalysen, Analysen zur Mono- und Kombinationstherapie und Sensitivitätsanalysen übereinstimmend einen Nutzen von Memantine in den für die Alzheimer Demenz relevanten Bereichen
    - Alltagspraktische Fähigkeiten
    - Kognitive Leistungsfähigkeit
    - Psychopathologische Symptome
    - Globales Gesamturteil
- Die klinische Relevanz der Memantine-Effekte wird zusätzlich durch Auswertungen zum individuellen Therapieerfolg belegt:
    - Memantine führt zu einer klinisch relevanten Verzögerung der Progression im Verlauf der Alzheimer Erkrankung.
    - Memantine beeinflusst den Symptomkomplex Agitation/Aggression besonders positiv.
- Memantine ist sicher und sehr gut verträglich mit einer geringen Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, vergleichbar mit Placebo. Dies bedeutet eine deutliche Abgrenzung zu den beobachteten Nebenwirkungen anderer Antidementiva, insbesondere im gastrointestinalen Bereich.
- Merz ist zuversichtlich, dass das IQWiG mit den hier zusätzlich zur Verfügung gestellten Daten und Analysen den Nutzen von Memantine neu evaluieren und ebenfalls zu dem Schluss kommen wird, dass eine Behandlung mit Memantine einen klinisch relevanten Nutzen für Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz aufweist.

Frankfurt/Main, den 10. September 2008

| | | |
|---|---|---|
| Dr. med. Alexander Gebauer | Dr. med. Gudrun Gatz | Dr. med. Yvonne Wirth |

Referenzliste

(1) Miguel-Hidalgo JJ, Alvarez XA, Cacabelos R, Quack G. Neuroprotection by memantine against neurodegeneration induced by beta- amyloid(1-40). Brain Res 2002 Dec 20;958(1):210-21.

(2) Schmidt R, Ropele S, Pendl B, Ofner P, Enzinger C, Schmidt H, et al. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer's disease: a pilot study with memantine. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 Jun 27;epub ahaed of print.

(3) 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 Apr 3;348(14):1333-41.

(4) van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca RE. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2007 Apr;21(2):136-43.

(5) Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. J Am Medi Assoc 2004 Jan;291(3):317-24.

(6) Forest trial registry MEM-MD-22. http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-22_final.pdf . 2008.
Ref Type: Internet Communication

(7) Lundbeck trial registry Lu10116. http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/10116_Final_11Oct2006_CTRS.pdf . 2008.
Ref Type: Internet Communication

(8) Homma A, Kitamura S, Yoshimura I. Efficacy of Memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease in Japan (dose-finding study). European Journal of Neurology . 2007.
Ref Type: Abstract

(9) 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 Aug;14(8):704-15.

(10) Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res 2008 Feb;5(1):83-9.

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

(12) McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. The Cochrane Database of Syst Rev 2006Issue 2. Art.No.: CD003154.pub5. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.

(13) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). European Public Assessment Report Axura.
http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/axura/axuraM2.htm . 15-11-2005.
Ref Type: Internet Communication

(14) Bullock R. Making Evidence-based Decisions Using Alzheimer therapy (MEDUSA therapy). UK Clinical Trials Gateway . 1-2-2008.
Ref Type: Internet Communication

(15) Hu HT, Zhang ZX, Yao JL, Yu HZ, Wang YH, Tang HC, et al. [Clinical efficacy and safety of akatinol memantine in treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a donepezil-controlled, randomized trial]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2006 Apr;45(4):277-80.

(16) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz A05-19A. 2007. Report No.: 17.

(17) Wimo A, Winblad B, Stöffler A, Wirth Y, Möbius H. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Pharmacoeconomics 2003;21(5):327-40.

(18) Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2007;24(2):138-45.

(19) Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. J Am Medi Assoc 2002 Apr 24;287(16):2090-7.

(20) Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stoffler A, Mobius HJ. Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. Dement Geriatr Cogn Disord 2007 May 10;24(1):20-7.

(21) Schmitt FA, van Dyck CH, Wichems CH, Olin JT. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. Alzheimer Dis Assoc Disord 2006 Oct;20(4):255-62.

(22) Pomara N, Ott BR, Peskind E, Resnick EM. Memantine treatment of cognitive symptoms in mild to moderate Alzheimer disease: secondary analyses from a placebo-controlled randomized trial. Alzheimer Dis Assoc Disord 2007 Jan;21(1):60-4.

(23) Emre M, Mecocci P, Stender K. Pooled analyses on cognitive effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2008 Jun;14(2):193-9.

(24) Wynn ZJ, Cummings JL. Cholinesterase inhibitor therapies and neuropsychiatric manifestations of Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;17(1-2):100-8.

(25) Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. Int J Geriatr Psychiatry 2008 May;23(5):537-45.

(26) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Guideline on medicinal products for the treatment of altzheimer's disease and other dementias. 2008 Jul 24. Report No.: CPMP/EWP/553/95 Rev. 1.

(27) Görtelmeyer R, Erbler H. Therapie leichter bis mittelschwerer Hirnleistungsstörungen bei Patienten mit dementiellem Syndrom mit Memantine. Eine doppel-blinde Plazebo-kontrollierte Studie. [Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study]. Arzneimittel-Forschung 1992 Jul;42(7):904-13.

(28) Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Demenz. 31. 2004.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)

(29) Winblad B, Poritis N. Memantine in Severe Dementia: Results of the M-BEST Study (Benefit and Efficacy in Severely Demented Patients during Treatment with Memantine). Int J Geriatr Psychiatry 1999;14(2):135-46.

(30) Rieke J, Glaser A. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Memantine bei Patienten mit dementiellem Syndrom [Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia]. Med Welt 1996 Jun;47(6):251-4.

(31) Calabrese P, Forstl H, Essner U. Efficacy and tolerability of memantine in a naturalistic AD population. Int Psychogeriatr 2005;17 (Supp 2):157-8.

(32) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Points to Consider on missing data. 2001 Nov 15. Report No.: CPMP/EWP/1776/99.

(33) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartitie Guideline: Statistical Principles for Clinical Trial E9. 1998 Feb 5. Report No.: E9.

# Inhaltsverzeichnis

**Stellungnahme von der Firma Merz Pharmaceuticals GmbH zum IQWiG Vorbericht Auftragsnummer AO5-19C: Memantin bei Alzheimer Demenz**

**Anhänge**


- Anhang 1: Abkürzungsverzeichnis
- Anhang 2: LOCF Daten der mild-moderate Studien (MMSE< 20) Lu99679, MEM-MD-10 und MEM-MD-12
- Anhang 3: Safety Analysen der Patienten mit einem MMSE<20 der Studien Lu99679, MEM-MD-10 und MEM-MD-12
- Anhang 4: Safety-Meta-Analysen
- Anhang 5: Kommentar von Forest zur fehlenden Auswertung der RUD Daten
- Anhang 6: NPI-D Daten
- Anhang 7: Literatur

# ANHANG 1: Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Erklärung |
|---|---|
| **A:** | |
| Abb. | Abbildung |
| AChEI | Acetylcholinesterase Inhibitor (Hemmer) |
| AD | Alzheimer Demenz |
| ADAS-cog | Alzheimer’s Disease Assessment Scale Cognitive Subscale |
| ADCS | Alzheimer's Disease Cooperative Study |
| ADCS-ADL | Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living |
| ADL | Activities of Daily Living |
| AE | Adverse Event |
| **C:** | |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CI | Confidence interval |
| CIBIC | Clinician's Interview Based Impression of Change |
| CONSORT | CONsolidated Standards of Reporting Trials |
| **E:** | |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMEA | European Medicine Evaluation Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| et al. | und andere |
| evtl. | eventuell |
| **F:** | |
| FAS | Full Analysis Set |
| FDA | Food and Drug Administration |
| **I:** | |
| ICH-(Guideline) | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use |
| IQWiG | Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen |
| ITT | Intent to Treat Population |
| ITT-LOCF | Intent to Treat Population - Last Observation Carried Forward |
| ITT-OC | Intent to Treat Population - Observed Cases |
| **L:** | |
| LOCF | Last Observation Carried Forward Method |
| LS | Least Square |
| Lu | Lundbeck |

| | |
|---|---|
| **M:** | |
| MEM | Memantine |
| MMRM | Mixed Model Repeated Measures |
| MMSE | Mini-Mental State Examination |
| | |
| **N:** | |
| NEJM | New England Journal of Medicine |
| NB | Nota bene |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat (Glutamat) |
| NPI | Neuropsychiatric Inventory Caregiver |
| NPI-D-Daten | Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Daten |
| | |
| **O:** | |
| OC | Observed Cases |
| OR | Odds Ratio |
| | |
| **P:** | |
| PBO | Placebo |
| | |
| **R:** | |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| Ref. | Referenz |
| RUD | Resource Utilization in Dementia |
| | |
| **S:** | |
| s. oben | siehe oben |
| SAE | Serious Adverse Event |
| SD | Standard deviation |
| SE | Standard Error |
| SEM | Standard Error of Mean |
| SIB | Severe Impairment Battery |
| SMD | Standardised mean difference |
| | |
| **U:** | |
| u.a. | unter anderem |

# Study MEM-MD-10

## Study MEM-MD-10 / ADAS-cog

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantine | 125 | 31.53 ± 10.77 | - | 31.24 ± 1.06 | - |
| | Placebo | 140 | 30.65 ± 9.30 | - | 30.00 ± 0.99 | - |
| | Difference | - | - | 0.6964 | 1.24 ± 1.26 | 0.3260 |
| Change (OC) | Memantine | 101 | 0.84 ± 5.85 | - | 0.45 ± 0.79 | - |
| | Placebo | 114 | 2.24 ± 6.98 | - | 1.96 ± 0.72 | - |
| | Difference | - | - | 0.1402 | -1.50 ± 0.93 | 0.1080 |
| Endpoint (LOCF) | Memantine | 125 | 0.09 ± 5.94 | - | -0.53 ± 0.67 | - |
| | Placebo | 140 | 2.25 ± 6.77 | - | 1.89 ± 0.63 | - |
| | Difference | - | - | 0.0079 | -2.42 ± 0.80 | 0.0026 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study MEM-MD-10 / ADCS-ADL

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantine | 126 | 52.64 ± 14.73 | - | 52.58 ± 1.44 | - |
| | Placebo | 140 | 53.99 ± 13.01 | - | 54.18 ± 1.35 | - |
| | Difference | - | - | 0.6032 | -1.59 ± 1.71 | 0.3532 |
| Endpoint (OC) | Memantine | 107 | -3.97 ± 8.80 | - | -3.10 ± 1.07 | - |
| | Placebo | 118 | -5.30 ± 9.30 | - | -4.58 ± 0.98 | - |
| | Difference | - | - | 0.1805 | 1.48 ± 1.25 | 0.2375 |
| Endpoint (LOCF) | Memantine | 126 | -4.34 ± 9.47 | - | -4.12 ± 0.96 | - |
| | Placebo | 140 | -5.38 ± 9.23 | - | -5.26 ± 0.90 | - |
| | Difference | - | - | 0.1839 | 1.14 ± 1.14 | 0.3208 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study MEM-MD-10 / NPI

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantine | 126 | 12.81 ± 14.07 | - | 14.31 ± 1.38 | - |
| | Placebo | 140 | 13.56 ± 13.72 | - | 13.95 ± 1.30 | - |
| | Difference | - | - | 0.3827 | 0.36 ± 1.64 | 0.8277 |
| Endpoint (OC) | Memantine | 107 | 0.77 ± 12.06 | - | -0.31 ± 1.52 | - |
| | Placebo | 118 | 2.83 ± 15.70 | - | 0.88 ± 1.40 | - |
| | Difference | - | - | 0.1396 | -1.18 ± 1.78 | 0.5082 |
| Endpoint (LOCF) | Memantine | 123 | 0.24 ± 13.14 | - | -0.83 ± 1.45 | - |
| | Placebo | 136 | 4.04 ± 15.51 | - | 2.33 ± 1.36 | - |
| | Difference | - | - | 0.0145 | -3.16 ± 1.72 | 0.0682 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study MEM-MD-10 / CIBIC-plus

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Endpoint (OC) | Memantine | 106 | 4.36 ± 0.97 | - | 4.29 ± 0.12 | - |
| | Placebo | 116 | 4.67 ± 1.05 | - | 4.55 ± 0.11 | - |
| | Difference | - | - | 0.0166 | -0.26 ± 0.14 | 0.0724 |
| Endpoint (LOCF) | Memantine | 126 | 4.33 ± 0.92 | - | 4.28 ± 0.10 | - |
| | Placebo | 139 | 4.67 ± 1.03 | - | 4.58 ± 0.10 | - |
| | Difference | - | - | 0.0034 | -0.30 ± 0.12 | 0.0136 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on center
3: p-value from ANCOVA

# Study Lu-99679

## Study Lu-99679 / ADAS-cog

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantine | 166 | 31.34 ± 9.89 | - | 30.80 ± 0.84 | - |
| | Placebo | 76 | 30.01 ± 9.98 | - | 29.67 ± 1.16 | - |
| | Difference | - | - | 0.2525 | 1.13 ± 1.33 | 0.3955 |
| Endpoint (OC) | Memantine | 146 | -0.90 ± 6.36 | - | -1.34 ± 0.66 | - |
| | Placebo | 65 | 0.68 ± 6.41 | - | -0.02 ± 0.90 | - |
| | Difference | - | - | 0.0622 | -1.32 ± 1.06 | 0.2115 |
| Endpoint (LOCF) | Memantine | 166 | -0.55 ± 6.60 | - | -0.89 ± 0.61 | - |
| | Placebo | 76 | 0.74 ± 6.31 | - | 0.22 ± 0.84 | - |
| | Difference | - | - | 0.0979 | -1.11 ± 0.97 | 0.2514 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study Lu-99679 / ADCS-ADL

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantine | 166 | 50.11 ± 14.30 | - | 50.52 ± 1.15 | - |
| | Placebo | 76 | 52.38 ± 12.36 | - | 52.95 ± 1.59 | - |
| | Difference | - | - | 0.3763 | -2.43 ± 1.83 | 0.1855 |
| Endpoint (OC) | Memantine | 146 | -2.58 ± 8.15 | - | -2.81 ± 0.80 | - |
| | Placebo | 64 | -2.80 ± 7.40 | - | -3.95 ± 1.10 | - |
| | Difference | - | - | 0.9390 | 1.15 ± 1.29 | 0.3736 |
| Endpoint (LOCF) | Memantine | 163 | -2.78 ± 8.80 | - | -2.76 ± 0.81 | - |
| | Placebo | 71 | -3.68 ± 8.60 | - | -4.45 ± 1.15 | - |
| | Difference | - | - | 0.7152 | 1.68 ± 1.33 | 0.2058 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study Lu-99679 / NPI

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantine | 166 | 13.95 ± 10.88 | - | 13.12 ± 1.00 | - |
| | Placebo | 76 | 14.09 ± 12.69 | - | 12.50 ± 1.38 | - |
| | Difference | - | - | 0.8399 | 0.62 ± 1.59 | 0.6977 |
| Endpoint (OC) | Memantine | 146 | -0.36 ± 10.40 | - | -0.51 ± 0.91 | - |
| | Placebo | 64 | -2.23 ± 9.55 | - | -2.68 ± 1.24 | - |
| | Difference | - | - | 0.1610 | 2.17 ± 1.47 | 0.1409 |
| Endpoint (LOCF) | Memantine | 163 | -0.07 ± 10.06 | - | 0.24 ± 0.90 | - |
| | Placebo | 71 | -1.07 ± 10.42 | - | -1.16 ± 1.27 | - |
| | Difference | - | - | 0.3220 | 1.40 ± 1.47 | 0.3421 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study Lu-99679 / CIBIC-plus

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Endpoint (OC) | Memantine | 145 | 4.19 ± 1.09 | - | 4.18 ± 0.11 | - |
| | Placebo | 65 | 4.35 ± 1.23 | - | 4.50 ± 0.15 | - |
| | Difference | - | - | 0.2870 | -0.32 ± 0.18 | 0.0709 |
| Endpoint (LOCF) | Memantine | 166 | 4.30 ± 1.18 | - | 4.28 ± 0.11 | - |
| | Placebo | 76 | 4.47 ± 1.26 | - | 4.54 ± 0.15 | - |
| | Difference | - | - | 0.2605 | -0.25 ± 0.17 | 0.1312 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on center
3: p-value from ANCOVA

# Study MEM-MD-12

## Study MEM-MD-12 / ADAS-cog

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantine | 149 | 31.85 ± 10.15 | - | 32.14 ± 0.92 | - |
| | Placebo | 145 | 29.90 ± 9.85 | - | 30.00 ± 0.95 | - |
| | Difference | - | - | 0.1108 | 2.14 ± 1.15 | 0.0649 |
| Endpoint (OC) | Memantine | 133 | 0.85 ± 5.95 | - | 0.84 ± 0.59 | - |
| | Placebo | 123 | 1.99 ± 5.77 | - | 1.90 ± 0.61 | - |
| | Difference | - | - | 0.2206 | -1.06 ± 0.75 | 0.1593 |
| Endpoint (LOCF) | Memantine | 149 | 0.93 ± 6.07 | - | 0.65 ± 0.59 | - |
| | Placebo | 145 | 1.99 ± 6.40 | - | 1.71 ± 0.61 | - |
| | Difference | - | - | 0.2138 | -1.05 ± 0.74 | 0.1568 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study MEM-MD-12 / ADCS-ADL

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantine | 151 | 51.80 ± 15.10 | - | 51.93 ± 1.30 | - |
| | Placebo | 146 | 52.11 ± 13.46 | - | 52.59 ± 1.34 | - |
| | Difference | - | - | 0.8669 | -0.66 ± 1.63 | 0.6870 |
| Endpoint (OC) | Memantine | 136 | -3.63 ± 7.01 | - | -3.26 ± 0.76 | - |
| | Placebo | 125 | -3.86 ± 7.99 | - | -3.63 ± 0.79 | - |
| | Difference | - | - | 0.7505 | 0.37 ± 0.96 | 0.7045 |
| Endpoint (LOCF) | Memantine | 151 | -3.88 ± 7.17 | - | -4.15 ± 0.73 | - |
| | Placebo | 146 | -4.34 ± 7.93 | - | -4.51 ± 0.76 | - |
| | Difference | - | - | 0.8934 | 0.36 ± 0.92 | 0.7000 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study MEM-MD-12 / NPI

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Baseline | Memantine | 151 | 13.45 ± 14.30 | - | 12.94 ± 1.34 | - |
| | Placebo | 146 | 12.96 ± 14.05 | - | 12.76 ± 1.38 | - |
| | Difference | - | - | 0.8186 | 0.18 ± 1.69 | 0.9147 |
| Endpoint (OC) | Memantine | 136 | 0.97 ± 11.26 | - | 0.82 ± 1.07 | - |
| | Placebo | 125 | 0.86 ± 11.08 | - | 0.73 ± 1.12 | - |
| | Difference | - | - | 0.6762 | 0.09 ± 1.36 | 0.9458 |
| Endpoint (LOCF) | Memantine | 149 | 1.82 ± 11.91 | - | 1.69 ± 1.09 | - |
| | Placebo | 142 | 1.05 ± 11.20 | - | 1.32 ± 1.13 | - |
| | Difference | - | - | 0.4961 | 0.37 ± 1.38 | 0.7877 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on baseline score and center
3: p-value from ANCOVA

## Study MEM-MD-12 / CIBIC-plus

| Analysis | Treatment | N | Unadjusted | | Adjusted [2] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Mean ± SD | P [1] | Mean ± SE | P [3] |
| Endpoint (OC) | Memantine | 135 | 4.47 ± 0.98 | - | 4.42 ± 0.10 | - |
| | Placebo | 125 | 4.51 ± 0.98 | - | 4.49 ± 0.10 | - |
| | Difference | - | - | 0.3926 | -0.07 ± 0.12 | 0.5894 |
| Endpoint (LOCF) | Memantine | 151 | 4.50 ± 0.97 | - | 4.49 ± 0.09 | - |
| | Placebo | 146 | 4.55 ± 0.98 | - | 4.55 ± 0.10 | - |
| | Difference | - | - | 0.3852 | -0.06 ± 0.12 | 0.5850 |

OC: observed cases
LOCF: last observation carried forward
SD: standard deviation
SE: standard error

1: p-value from Wilcoxon-Mann-Whitney test
2: adjusted on center
3: p-value from ANCOVA

Table 7.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77) n | (%) | MEM (N = 169) n | (%) | Total (N = 246) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with TESAEs | 6 | ( 7.8) | 13 | ( 7.7) | 19 | ( 7.7) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.8) | 3 | ( 1.2) |
| ACCIDENTAL INJURY | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| SYNCOPE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.2) |
| DEPRESSION | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| CONFUSION | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.8) | 3 | ( 1.2) |
| CEREBRAL HAEMORRHAGE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| THROMBOPHLEBITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| DEMENTIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| NEURITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.8) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.8) |
| NEOPLASM | 2 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.8) |
| COLON CARCINOMA | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| PULMONARY CARCINOMA | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.8) |
| ASTHMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| PNEUMONIA | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77) n | (%) | MEM (N = 169) n | (%) | Total (N = 246) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| ARTHRITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| EMBOLISM PULMONARY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| ANAEMIA | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| URINARY RETENTION | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treat-ment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | SPV No. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Dura tion | Action taken | Rela tion | Inten sity |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AT001 | PBO | 1139/F/78/C/54 | 167 | 1006200 | DELIVIOUS STATE (CONFUSION DUE TO LOW TEMPERATURE OUTSIDE HER HOME) | CONFUSION | 12Dec2002 | 141 | 4h | 1 | NR | SEV |
| AT004 | MEM | 1016/F/77/C/56 | 165 | 1005711 | DEPRESSIVE SYMPTOM WITH SOMATIC COMPLAINTS | DEPRESSION | 24Oct2002 | 20 | 17d | 1 | NR | SEV |
| | | | 165 | 1007205 | SYNCOPE | SYNCOPE | 28Mar2003 | 175 | 2m | 1 | NR | MOD |
| AT006 | MEM | 1369/F/79/C/41 | 129 | 1007318 | HOSPITALIZATION 01/03/2003 (DEPRESSION) | DEPRESSION | 01Mar2003 | 130 | 20d | 3 | NR | SEV |
| BE001 | MEM | 1201/F/82/C/49 | 162 | 1006516 | PROGRESSION OF LOSS OF AUTONOMY SITUATION AT HOME BECOMES DIFFICULT | DEMENTIA | 24Jan2003 | 158 | N/A | 0 | NR | SEV |
| DK002 | PBO | 1337/M/83/C/73 | 125 | 1008073 | CANCER OF DESCENDING COLON | COLON CARCINOMA | 11Jun2003 | 110 | N/A | 3 | NR | SEV |
| ES001 | MEM | 1431/M/81/C/67 | 58 | 1006714 | GUILLAIN BARRE SYNDROME | NEURITIS | 31Jan2003 | 32 | 18d | 1,3 | NR | MOD |
| ES002 | MEM | 1498/F/78/C/55 | 101 | 1007877 | PULMONARY EMBOLISM | EMBOLISM PULMONARY | 01Jun2003 | 101 | 12h | 3 | NR | SEV |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treat-ment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | SPV No. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Dura tion | Action taken | Rela tion | Inten sity |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ES009 | MEM | 1442/M/71/C/62 | 173 | 1006365 | LEG VENOUS TROMBOSIS (ILLAC VEIN) | THROMBOPHLEBITIS | 06Jan2003 | 75 | 12d | 1 | NR | MOD |
| ES010 | MEM | 1311/F/77/C/66 | 168 | 1007956 | TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 12Jun2003 | 142 | 30m | 0 | NR | MOD |
| FR009 | MEM | 1544/M/75/C/84 | 168 | 1007643 | BACK TRAUMATISM (FALL) | ACCIDENTAL INJURY | 12May2003 | 122 | 47d | 1 | NR | SEV |
| FR020 | MEM | 1594/F/77/C/54 | 167 | 1008025 | POLYARTHRITIS | ARTHRITIS | 15Mar2003 | 93 | N/A | 1 | NR | MOD |
| GB001 | MEM | 1382/F/76/C/73 | 175 | 1007995 | TRIMALLEOLAR FRACTURE RIGHT ANKLE (FALL) | ACCIDENTAL INJURY | 14Jun2003 | 130 | N/A | 1 | NR | SEV |
| GB002 | PBO | 1064/M/85/C/94 | 111 | 1005610 | BRONCHOPNEUMONIA | PNEUMONIA | 2002 | 1 | 162d | 3 | NR | SEV |
| | | | 111 | 1005610 | ACUTE URINARY RETENTION | URINARY RETENTION | 01Oct2002 | 111 | 52d | 3 | NR | SEV |
| GR003 | PBO | 1694/M/76/C/72 | . | 1005276 | HEART ATTACK | MYOCARDIAL INFARCTION | 02Sep2002 | 81 | 2h | 3 | NR | SEV |
| LT002 | MEM | 1399/F/82/C/52 | 23 | 1006948 | CEREBELLAR HAEMORRAGE | CEREBRAL HAEMORRHAGE | 27Feb2003 | 23 | 8d | 1,3 | NR | SEV |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treat-ment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | SPV No. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Dura tion | Action taken | Rela tion | Inten sity |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PL001 | PBO | 1283/F/75/C/60 | 174 | 1007517 | LUNG CANCER | PULMONARY CARCINOMA | . | . | N/A | 0 | NR | SEV |
| PL003 | MEM | 1556/F/78/C/38 | 86 | 1006529 | HOSPITALISATION - ASTHMA BRONCHIALE | ASTHMA | 15Jan2003 | 77 | 31d | 3 | NR | MOD |
| PL005 | MEM | 1571/M/56/C/89 | 174 | 1007232 | MYOCARDIAL INFARCTION | MYOCARDIAL INFARCTION | 02Apr2003 | 118 | 6d | 1 | NR | MOD |
| SE001 | PBO | 1740/M/82/C/78 | 169 | 1006680 | PRONOUNCED ANEMIA | ANAEMIA | 06Feb2003 | 127 | 4d | 1 | NR | SEV |
| | | | 169 | 1006680 | CARDIAC INCOMPENSATION | CARDIAC FAILURE | 20Feb2003 | 141 | 6d | 1 | NR | MILD |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.3
Adverse Events for Patients who Died
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treat-ment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | Date of Last Dose | Date of Death | SPV No. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Days from last dose at Onset | Action taken | Rela tion | Inten sity |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ES002 | MEM | 1498/F/78/C/55 | 101 | 01JUN2003 | 01JUN2003 | | AGITATION AT NIGHT | AGITATION | Mar2003 | 9 | 1 | 1 | NR | MOD |
| | | | 101 | 01JUN2003 | 01JUN2003 | | PARKINSONISM | EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 25Mar2003 | 33 | 1 | 1 | NR | MOD |
| | | | 101 | 01JUN2003 | 01JUN2003 | 1007877 | PULMONARY EMBOLISM | EMBOLISM PULMONARY | 01Jun2003 | 101 | 1 | 3 | NR | SEV |
| GB002 | PBO | 1064/M/85/C/94 | 111 | 01OCT2002 | 21NOV2002 | 1005610 | BRONCHOPNEUMONIA | PNEUMONIA | 2002 | 1 | 1 | 3 | NR | SEV |
| | | | 111 | 01OCT2002 | 21NOV2002 | 1005610 | ACUTE URINARY RETENTION | URINARY RETENTION | 01Oct2002 | 111 | 1 | 3 | NR | SEV |
| GR003 | PBO | 1694/M/76/C/72 | . | . | 02SEP2002 | | SHORTNESS OF BREATH | DYSPNOEA | 02Sep2002 | 81 | 1 | 3 | NR | SEV |
| | | | . | . | 02SEP2002 | 1005276 | HEART ATTACK | MYOCARDIAL INFARCTION | 02Sep2002 | 81 | 1 | 3 | NR | SEV |
| PL003 | MEM | 1556/F/78/C/38 | 86 | 24JAN2003 | 14FEB2003 | 1006529 | HOSPITALISATION - ASTHMA BRONCHIALE | ASTHMA | 15Jan2003 | 77 | 1 | 3 | NR | MOD |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.3.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 1

Table 7.4
Incidence of Adverse Events Associated with Discontinuation by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77)<br>n (%) | MEM (N = 169)<br>n (%) | Total (N = 246)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Patients who withdrew due to AEs | 4 ( 5.2) | 13 ( 7.7) | 17 ( 6.9) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 0 ( 0.0) | 8 ( 4.7) | 8 ( 3.3) |
| DIZZINESS | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.4) | 4 ( 1.6) |
| HEADACHE | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 2 ( 0.8) |
| GAIT ABNORMAL | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| HYPOTONIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| NEURITIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| TREMOR | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| VERTIGO | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 1 ( 1.3) | 3 ( 1.8) | 4 ( 1.6) |
| AGGRESSIVE REACTION | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 2 ( 0.8) |
| ANXIETY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| CONFUSION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| DELUSION | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| DEPRESSION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| DEPRESSION AGGRAVATED | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| EMOTIONAL LABILITY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| HALLUCINATION | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 3 ( 3.9) | 1 ( 0.6) | 4 ( 1.6) |
| ASTHMA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| BRONCHITIS | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| DYSPNOEA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| PNEUMONIA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 2 ( 0.8) |
| NAUSEA | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 2 ( 0.8) |
| DIARRHOEA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.4.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.4
Incidence of Adverse Events Associated with Discontinuation by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77)<br>n (%) | MEM (N = 169)<br>n (%) | Total (N = 246)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| TENDON DISORDER | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| NEOPLASM | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| COLON CARCINOMA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| EMBOLISM PULMONARY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| SECONDARY TERMS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| FALL | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| URINARY RETENTION | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| CEREBRAL HAEMORRHAGE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| VISION DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| DIPLOPIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.4.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.5
All Adverse Events Leading to Withdrawal
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treat-ment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Dura tion | Action taken | Rela tion | Inten sity | SAE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AT006 | MEM | 1369/F/79/C/41 | 129 | DEPRESSION WORSENING | DEPRESSION AGGRAVATED | 20Feb2003 | 121 | 29d | 3 | NR | SEV | NO |
| | | | 129 | REDUCED APPEARANCE (DEPRESSION) | DEPRESSION | 28Feb2003 | 129 | 29d | 3 | NR | MOD | NO |
| | | | 129 | REDUCED MUSCLE TONE | HYPOTONIA | 28Feb2003 | 129 | N/A | 3 | NR | MOD | NO |
| | | | 129 | UNSECURE GAIT | GAIT ABNORMAL | 28Feb2003 | 129 | N/A | 3 | NR | MILD | NO |
| | | | 129 | HOSPITALIZATION 01/03/2003 (DEPRESSION) | DEPRESSION | 01Mar2003 | 130 | 20d | 3 | NR | SEV | YES |
| DK001 | MEM | 1325/F/85/C/70 | 78 | DIZZINESS | DIZZINESS | 05Sep2002 | 1 | 105d | 3 | POS | MILD | NO |
| DK002 | PBO | 1337/M/83/C/73 | 125 | CANCER OF DESCENDING COLON | COLON CARCINOMA | 11Jun2003 | 110 | N/A | 3 | NR | SEV | YES |
| ES001 | MEM | 1431/M/81/C/67 | 58 | GUILLAIN BARRE SYNDROME | NEURITIS | 31Jan2003 | 32 | 18d | 1,3 | NR | MOD | YES |
| ES002 | MEM | 1498/F/78/C/55 | 101 | PULMONARY EMBOLISM | EMBOLISM PULMONARY | 01Jun2003 | 101 | 12h | 3 | NR | SEV | YES |
| ES005 | MEM | 1352/F/86/C/60 | 28 | HEADACHE | HEADACHE | 23Oct2002 | 15 | 49d | 1,3 | POS | MOD | NO |
| | | | 28 | DIZZINESS | DIZZINESS | 23Oct2002 | 15 | 21d | 3 | POS | MOD | NO |
| ES006 | MEM | 1256/F/88/C/57 | 2 | INESTABILITY (SENSATION OF INESTABILITY, DIZZYNESS | DIZZINESS | 11Feb2003 | 2 | 15d | 3 | PRO | MILD | NO |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.5
All Adverse Events Leading to Withdrawal
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treat-ment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Dura tion | Action taken | Rela tion | Inten sity | SAE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FR002 | MEM | 1094/F/82/C/61 | . | AGRESSIVITY | AGGRESSIVE REACTION | Sep2002 | 1 | N/A | 3 | POS | MOD | NO |
| FR005 | PBO | 1420/F/71/C/56 | 28 | DELUSION | DELUSION | 24Jan2003 | 11 | 43d | 3 | PRO | MOD | NO |
| | | | 28 | VISUAL HALLUCINATIONS | HALLUCINATION | 24Jan2003 | 11 | 43d | 3 | PRO | SEV | NO |
| | | | 28 | BRONCHITIS | BRONCHITIS | 28Jan2003 | 15 | 15d | 1,3 | NR | MOD | NO |
| FR009 | MEM | 1545/F/85/C/63 | 163 | CEPHALALGIA | HEADACHE | 01Jun2003 | 132 | N/A | 1,2,3 | POS | MOD | NO |
| FR016 | MEM | 1241/F/66/C/57 | 112 | VERTIGO | VERTIGO | 18Apr2003 | 77 | 74d | 1,3 | PRO | MILD | NO |
| | | | 112 | DIARRHEA | DIARRHOEA | 22May2003 | 111 | 50d | 3 | POS | MILD | NO |
| | | | 112 | NAUSEA | NAUSEA | 23May2003 | 112 | 49d | 1,3 | POS | MILD | NO |
| GB002 | PBO | 1064/M/85/C/94 | 111 | BRONCHOPNEUMONIA | PNEUMONIA | 2002 | 1 | 162d | 3 | NR | SEV | YES |
| | | | 111 | ACUTE URINARY RETENTION | URINARY RETENTION | 01Oct2002 | 111 | 52d | 3 | NR | SEV | YES |
| GB003 | MEM | 1081/F/83/C/47 | 9 | DIZZINESS | DIZZINESS | 28Nov2002 | 4 | 8d | 3 | PRO | SEV | NO |
| | | | 9 | INCREASING CONFUSION | CONFUSION | 29Nov2002 | 5 | 7d | 3 | PRO | SEV | NO |
| | | | 9 | DOUBLE VISION | DIPLOPIA | 30Nov2002 | 6 | 6d | 3 | PRO | MOD | NO |
| | | | 9 | NAUSEA | NAUSEA | 02Dec2002 | 8 | 4d | 3 | PRO | MOD | NO |
| | | | 9 | SHAKING | TREMOR | 03Dec2002 | 9 | 3d | 3 | PRO | MOD | NO |
| | | | 9 | DISTRESSED | ANXIETY | 03Dec2002 | 9 | 3d | 3 | PRO | SEV | NO |
| | | | 9 | TEARFUL | EMOTIONAL LABILITY | 03Dec2002 | 9 | 3d | 3 | PRO | MOD | NO |
| | | | 9 | VERBALLY AGGRESSIVE | AGGRESSIVE REACTION | 03Dec2002 | 9 | 3d | 3 | PRO | MOD | NO |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.5.sas
Created: 03SEP2008
Page 2 of 3

Table 7.5
All Adverse Events Leading to Withdrawal
Safety Population (MMSE<20)

| Centre No | Treat-ment Group | Patient/Sex/ Age/Race/ Weight | Days on Study Med. | Verbatim Term | Preferred Term | AE Onset Date | Day at Onset | Dura tion | Action taken | Rela tion | Inten sity | SAE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GB003 | MEM | 1081/F/83/C/47 | 9 | BRISK TENDON REFLEXES | TENDON DISORDER | 11Dec2002 | 17 | N/A | 3 | POS | MILD | NO |
| GB004 | MEM | 1084/F/75/C/57 | 70 | FALL | FALL | 25Sep2002 | 71 | 1m | 3 | POS | MILD | NO |
| GR003 | PBO | 1694/M/76/C/72 | . | SHORTNESS OF BREATH | DYSPNOEA | 02Sep2002 | 81 | 1d | 3 | NR | SEV | NO |
| | | | . | HEART ATTACK | MYOCARDIAL INFARCTION | 02Sep2002 | 81 | 2h | 3 | NR | SEV | YES |
| LT002 | MEM | 1399/F/82/C/52 | 23 | CEREBELLAR HAEMORRAGE | CEREBRAL HAEMORRHAGE | 27Feb2003 | 23 | 8d | 1,3 | NR | SEV | YES |
| PL003 | MEM | 1556/F/78/C/38 | 86 | HOSPITALISATION - ASTHMA BRONCHIALE | ASTHMA | 15Jan2003 | 77 | 31d | 3 | NR | MOD | YES |

Action taken: 0=No action taken, 1=Change in Con. Med., 2=Change in Study Drug, 3=Patient Discontinued, 4=Other
Relationship: NR=Not related, POS=Possible, PRO=Probable
# indicates AE is not a TEAE

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.5.sas
Created: 03SEP2008
Page 3 of 3

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77)<br>n | (%) | MEM (N = 169)<br>n | (%) | Total (N = 246)<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one TEAE | 37 | ( 48.1) | 92 | ( 54.4) | 129 | ( 52.4) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 10 | ( 13.0) | 26 | ( 15.4) | 36 | ( 14.6) |
| ACCIDENTAL INJURY | 6 | ( 7.8) | 7 | ( 4.1) | 13 | ( 5.3) |
| BACK PAIN | 2 | ( 2.6) | 4 | ( 2.4) | 6 | ( 2.4) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 2 | ( 2.6) | 4 | ( 2.4) | 6 | ( 2.4) |
| FATIGUE | 2 | ( 2.6) | 3 | ( 1.8) | 5 | ( 2.0) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 2 | ( 2.6) | 3 | ( 1.8) | 5 | ( 2.0) |
| PAIN | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| ASTHENIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| CHEST PAIN | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| MALAISE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| SYNCOPE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 7

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77) n | (%) | MEM (N = 169) n | (%) | Total (N = 246) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 7 | ( 9.1) | 27 | ( 16.0) | 34 | ( 13.8) |
| DIZZINESS | 4 | ( 5.2) | 12 | ( 7.1) | 16 | ( 6.5) |
| HEADACHE | 1 | ( 1.3) | 9 | ( 5.3) | 10 | ( 4.1) |
| GAIT ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.0) | 5 | ( 2.0) |
| VERTIGO | 1 | ( 1.3) | 3 | ( 1.8) | 4 | ( 1.6) |
| SENSORY DISTURBANCE | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.8) |
| COORDINATION ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| DEMENTIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| DYSKINESIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| HYPERREFLEXIA | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| HYPERTONIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| HYPOAESTHESIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| HYPOTONIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| NEURITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| PARAESTHESIA | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| TREMOR | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 12 | ( 15.6) | 14 | ( 8.3) | 26 | ( 10.6) |
| RHINITIS | 3 | ( 3.9) | 5 | ( 3.0) | 8 | ( 3.3) |
| BRONCHITIS | 2 | ( 2.6) | 4 | ( 2.4) | 6 | ( 2.4) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 4 | ( 5.2) | 1 | ( 0.6) | 5 | ( 2.0) |
| DYSPNOEA | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.2) |
| ASTHMA | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.8) |
| COUGHING | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.8) |
| PNEUMONIA | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| TRACHEITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77) n | (%) | MEM (N = 169) n | (%) | Total (N = 246) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 8 | ( 10.4) | 15 | ( 8.9) | 23 | ( 9.3) |
| AGITATION | 2 | ( 2.6) | 2 | ( 1.2) | 4 | ( 1.6) |
| ANXIETY | 1 | ( 1.3) | 3 | ( 1.8) | 4 | ( 1.6) |
| CONFUSION | 2 | ( 2.6) | 2 | ( 1.2) | 4 | ( 1.6) |
| DEPRESSION | 1 | ( 1.3) | 3 | ( 1.8) | 4 | ( 1.6) |
| AGGRESSIVE REACTION | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.2) |
| ANOREXIA | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.8) | 3 | ( 1.2) |
| INSOMNIA | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.2) |
| DELUSION | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.8) |
| HALLUCINATION | 2 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.8) |
| APPETITE INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| DEPRESSION AGGRAVATED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| EMOTIONAL LABILITY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 6 | ( 7.8) | 15 | ( 8.9) | 21 | ( 8.5) |
| DIARRHOEA | 2 | ( 2.6) | 5 | ( 3.0) | 7 | ( 2.8) |
| ABDOMINAL PAIN | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.2) |
| NAUSEA | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.2) |
| CONSTIPATION | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| DYSPEPSIA | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.8) |
| TOOTH DISORDER | 2 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.8) |
| VOMITING | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| ERUCTATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| FLATULENCE | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| GASTROENTERITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| MOUTH DRY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| PERIODONTAL DESTRUCTION | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| SALIVARY GLAND ENLARGEMENT | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77) n | (%) | MEM (N = 169) n | (%) | Total (N = 246) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 2 | ( 2.6) | 13 | ( 7.7) | 15 | ( 6.1) |
| WEIGHT INCREASE | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.4) | 4 | ( 1.6) |
| HYPERGLYCAEMIA | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.8) | 3 | ( 1.2) |
| WEIGHT DECREASE | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.2) |
| FOLATE SERUM TEST ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| HYPERCALCAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| HYPOKALAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| NPN INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| PHOSPHATASE ALKALINE INCREASED | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| VITAMIN B12 DEFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 3 | ( 3.9) | 11 | ( 6.5) | 14 | ( 5.7) |
| ARTHRALGIA | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.0) | 5 | ( 2.0) |
| ARTHROSIS | 2 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.2) |
| ISCHIAL NEURALGIA | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| SKELETAL PAIN | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.8) |
| ARTHRITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| BURSITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| TENDON DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 3 | ( 3.9) | 6 | ( 3.6) | 9 | ( 3.7) |
| HYPERTENSION | 2 | ( 2.6) | 3 | ( 1.8) | 5 | ( 2.0) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.2) |
| ECG ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| OEDEMA DEPENDENT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77) n | (%) | MEM (N = 169) n | (%) | Total (N = 246) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 2 | ( 2.6) | 7 | ( 4.1) | 9 | ( 3.7) |
| URINARY INCONTINENCE | 1 | ( 1.3) | 3 | ( 1.8) | 4 | ( 1.6) |
| URINARY TRACT INFECTION | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.8) | 3 | ( 1.2) |
| FACE OEDEMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| URINARY RETENTION | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 1 | ( 1.3) | 7 | ( 4.1) | 8 | ( 3.3) |
| VEIN VARICOSE | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.2) | 2 | ( 0.8) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| ARTERITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| CEREBRAL HAEMORRHAGE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| THROMBOPHLEBITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| VEIN DISORDER | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| SECONDARY TERMS | 3 | ( 3.9) | 4 | ( 2.4) | 7 | ( 2.8) |
| FALL | 3 | ( 3.9) | 3 | ( 1.8) | 6 | ( 2.4) |
| JOINT DISLOCATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 2 | ( 2.6) | 5 | ( 3.0) | 7 | ( 2.8) |
| ECZEMA | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 1.2) | 3 | ( 1.2) |
| PRURITUS | 1 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| RASH | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| SKIN EXFOLIATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |
| SKIN ULCERATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77)<br>n (%) | MEM (N = 169)<br>n (%) | Total (N = 246)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| VISION DISORDERS | 1 ( 1.3) | 6 ( 3.6) | 7 ( 2.8) |
| CATARACT | 1 ( 1.3) | 3 ( 1.8) | 4 ( 1.6) |
| CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| DIPLOPIA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| EYE INFECTION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| LACRIMAL DUCT OBSTRUCTION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| THROMBOSIS RETINAL VEIN | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| RESISTANCE MECHANISM DISORDERS | 4 ( 5.2) | 1 ( 0.6) | 5 ( 2.0) |
| INFECTION VIRAL | 1 ( 1.3) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.8) |
| ABSCESS | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| HERPES SIMPLEX | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| OTITIS MEDIA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 1 ( 1.3) | 3 ( 1.8) | 4 ( 1.6) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 ( 1.3) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.8) |
| ANGINA PECTORIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| CORONARY ARTERY DISORDER | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| NEOPLASM | 3 ( 3.9) | 1 ( 0.6) | 4 ( 1.6) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| COLON CARCINOMA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| PULMONARY CARCINOMA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 1 ( 1.3) | 2 ( 1.2) | 3 ( 1.2) |
| EAR DISORDER NOS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| HEARING DECREASED | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| TINNITUS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 77)<br>n (%) | MEM (N = 169)<br>n (%) | Total (N = 246)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 1 ( 1.3) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.8) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| PALPITATION | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.2) | 2 ( 0.8) |
| EMBOLISM PULMONARY | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| EPISTAXIS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 1 ( 1.3) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.8) |
| ANAEMIA | 1 ( 1.3) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.4) |
| ERYTHROCYTES ABNORMAL | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| APPLICATION SITE DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| OTITIS EXTERNA | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| ENDOCRINE DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| TSH INCREASED | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |
| WBC ABNORMAL NOS | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Memantine (N = 169) | Mild | | Moderate | | Severe | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System / Preferred Term | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Total n (%) |
| Subjects with at least one TEAE | 29 (17.2) | 13 ( 7.7) | 27 (16.0) | 15 ( 8.9) | 7 ( 4.1) | 1 ( 0.6) | 63 (37.3) | 29 (17.2) | 92 (54.4) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 7 ( 4.1) | 9 ( 5.3) | 5 ( 3.0) | 3 ( 1.8) | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 14 ( 8.3) | 13 ( 7.7) | 27 (16.0) |
| DIZZINESS | 3 ( 1.8) | 6 ( 3.6) | | 2 ( 1.2) | | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.8) | 9 ( 5.3) | 12 ( 7.1) |
| HEADACHE | 3 ( 1.8) | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | | 5 ( 3.0) | 4 ( 2.4) | 9 ( 5.3) |
| GAIT ABNORMAL | 4 ( 2.4) | 1 ( 0.6) | | | | | 4 ( 2.4) | 1 ( 0.6) | 5 ( 3.0) |
| VERTIGO | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | 3 ( 1.8) |
| COORDINATION ABNORMAL | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| DEMENTIA | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| DYSKINESIA | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| HYPERTONIA | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| HYPOAESTHESIA | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| HYPOTONIA | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| NEURITIS | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| SENSORY DISTURBANCE | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| TREMOR | | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 8 ( 4.7) | 2 ( 1.2) | 9 ( 5.3) | 5 ( 3.0) | 2 ( 1.2) | | 19 (11.2) | 7 ( 4.1) | 26 (15.4) |
| ACCIDENTAL INJURY | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | | 6 ( 3.6) | 1 ( 0.6) | 7 ( 4.1) |
| BACK PAIN | 1 ( 0.6) | | 3 ( 1.8) | | | | 4 ( 2.4) | | 4 ( 2.4) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) | | | | 4 ( 2.4) | | 4 ( 2.4) |
| FATIGUE | | 1 ( 0.6) | | 2 ( 1.2) | | | | 3 ( 1.8) | 3 ( 1.8) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 3 ( 1.8) | | | | | | 3 ( 1.8) | | 3 ( 1.8) |
| PAIN | 1 ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| ASTHENIA | | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| CHEST PAIN | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| MALAISE | | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| SYNCOPE | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Memantine (N = 169) | Mild | | Moderate | | Severe | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System / Preferred Term | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Total n (%) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 3 ( 1.8) | 6 ( 3.6) | 3 ( 1.8) | 3 ( 1.8) | | | 6 ( 3.6) | 9 ( 5.3) | 15 ( 8.9) |
| DIARRHOEA | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | | | 3 ( 1.8) | 2 ( 1.2) | 5 ( 3.0) |
| ABDOMINAL PAIN | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| CONSTIPATION | | 2 ( 1.2) | | | | | | 2 ( 1.2) | 2 ( 1.2) |
| NAUSEA | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | | | 2 ( 1.2) | 2 ( 1.2) |
| VOMITING | 2 ( 1.2) | | | | | | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) |
| DYSPEPSIA | | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| ERUCTATION | | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| GASTROENTERITIS | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| MOUTH DRY | | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 6 ( 3.6) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | 3 ( 1.8) | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 10 ( 5.9) | 5 ( 3.0) | 15 ( 8.9) |
| ANOREXIA | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | 3 ( 1.8) |
| ANXIETY | 2 ( 1.2) | | | | | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.8) |
| DEPRESSION | 1 ( 0.6) | | | | 2 ( 1.2) | | 3 ( 1.8) | | 3 ( 1.8) |
| AGGRESSIVE REACTION | | | | 2 ( 1.2) | | | | 2 ( 1.2) | 2 ( 1.2) |
| AGITATION | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | | | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) |
| CONFUSION | | | 1 ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| INSOMNIA | 2 ( 1.2) | | | | | | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) |
| APPETITE INCREASED | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| DELUSION | | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| DEPRESSION AGGRAVATED | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| EMOTIONAL LABILITY | | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Memantine (N = 169) | Mild | | Moderate | | Severe | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System / Preferred Term | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Total n (%) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 10 ( 5.9) | | 3 ( 1.8) | 1 ( 0.6) | | | 13 ( 7.7) | 1 ( 0.6) | 14 ( 8.3) |
| RHINITIS | 5 ( 3.0) | | | | | | 5 ( 3.0) | | 5 ( 3.0) |
| BRONCHITIS | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) | | | | 4 ( 2.4) | | 4 ( 2.4) |
| DYSPNOEA | 1 ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| ASTHMA | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| COUGHING | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| TRACHEITIS | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 6 ( 3.6) | 4 ( 2.4) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | | | 7 ( 4.1) | 6 ( 3.6) | 13 ( 7.7) |
| WEIGHT INCREASE | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | | 1 ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.8) | 4 ( 2.4) |
| HYPERGLYCAEMIA | 2 ( 1.2) | | | 1 ( 0.6) | | | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.8) |
| WEIGHT DECREASE | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| FOLATE SERUM TEST ABNORMAL | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| HYPERCALCAEMIA | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| HYPOKALAEMIA | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| NPN INCREASED | | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| VITAMIN B12 DEFICIENCY | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 6 ( 3.6) | 2 ( 1.2) | 3 ( 1.8) | | | | 9 ( 5.3) | 2 ( 1.2) | 11 ( 6.5) |
| ARTHRALGIA | 4 ( 2.4) | 1 ( 0.6) | | | | | 4 ( 2.4) | 1 ( 0.6) | 5 ( 3.0) |
| ISCHIAL NEURALGIA | | | 2 ( 1.2) | | | | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) |
| ARTHRITIS | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| ARTHROSIS | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| BURSITIS | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| SKELETAL PAIN | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| TENDON DISORDER | | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Memantine (N = 169) | Mild | | Moderate | | Severe | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System / Preferred Term | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Total n (%) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 4 ( 2.4) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | | | | 6 ( 3.6) | 1 ( 0.6) | 7 ( 4.1) |
| URINARY INCONTINENCE | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | | | | | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.8) |
| URINARY TRACT INFECTION | 1 ( 0.6) | | 2 ( 1.2) | | | | 3 ( 1.8) | | 3 ( 1.8) |
| FACE OEDEMA | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 2 ( 1.2) | | 4 ( 2.4) | | 1 ( 0.6) | | 7 ( 4.1) | | 7 ( 4.1) |
| VEIN VARICOSE | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | | | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) |
| ARTERIOSCLEROSIS | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| ARTERITIS | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| CEREBRAL HAEMORRHAGE | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| THROMBOPHLEBITIS | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | | | 3 ( 1.8) | 3 ( 1.8) | 6 ( 3.6) |
| HYPERTENSION | | | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | | | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | 3 ( 1.8) |
| CARDIAC FAILURE | 2 ( 1.2) | | | | | | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) |
| ECG ABNORMAL | | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| OEDEMA DEPENDENT | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| VISION DISORDERS | 4 ( 2.4) | | | 2 ( 1.2) | | | 4 ( 2.4) | 2 ( 1.2) | 6 ( 3.6) |
| CATARACT | 2 ( 1.2) | | | 1 ( 0.6) | | | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.8) |
| CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| DIPLOPIA | | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| EYE INFECTION | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| LACRIMAL DUCT OBSTRUCTION | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| THROMBOSIS RETINAL VEIN | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Memantine (N = 169) | Mild | | Moderate | | Severe | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System / Preferred Term | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Total n (%) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 3 ( 1.8) | 2 ( 1.2) | | | | | 3 ( 1.8) | 2 ( 1.2) | 5 ( 3.0) |
| ECZEMA | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) |
| RASH | | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) |
| SKIN EXFOLIATION | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| SKIN ULCERATION | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| SECONDARY TERMS | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 2 ( 1.2) | | | | 3 ( 1.8) | 1 ( 0.6) | 4 ( 2.4) |
| FALL | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.6) | | | | 2 ( 1.2) | 1 ( 0.6) | 3 ( 1.8) |
| JOINT DISLOCATION | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | | | 3 ( 1.8) | | | | 3 ( 1.8) | | 3 ( 1.8) |
| ANGINA PECTORIS | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| CORONARY ARTERY DISORDER | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | | | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) |
| EAR DISORDER NOS | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| TINNITUS | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | 2 ( 1.2) | | 2 ( 1.2) |
| EMBOLISM PULMONARY | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| EPISTAXIS | | | 1 ( 0.6) | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| APPLICATION SITE DISORDERS | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| OTITIS EXTERNA | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| ENDOCRINE DISORDERS | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |
| TSH INCREASED | 1 ( 0.6) | | | | | | 1 ( 0.6) | | 1 ( 0.6) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Memantine (N = 169) | Mild | | | | Moderate | | | | Severe | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System<br>Preferred Term | Not rel.<br>n (%) | | Related<br>n (%) | | Not rel.<br>n (%) | | Related<br>n (%) | | Not rel.<br>n (%) | | Related<br>n (%) | | Not rel.<br>n (%) | | Related<br>n (%) | | Total<br>n (%) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) |
| PALPITATION | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) |
| NEOPLASM | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) |
| ERYTHROCYTES ABNORMAL | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) |
| RESISTANCE MECHANISM DISORDERS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) |
| INFECTION VIRAL | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) |
| WBC ABNORMAL NOS | 1 | ( 0.6) | | | | | | | | | | | 1 | ( 0.6) | | | 1 ( 0.6) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Placebo (N = 77) | Mild | | | | Moderate | | | | Severe | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System / Preferred Term | Not rel. n | Not rel. (%) | Related n | Related (%) | Not rel. n | Not rel. (%) | Related n | Related (%) | Not rel. n | Not rel. (%) | Related n | Related (%) | Not rel. n | Not rel. (%) | Related n | Related (%) | Total n | Total (%) |
| Subjects with at least one TEAE | 14 | (18.2) | 6 | ( 7.8) | 10 | (13.0) | | | 6 | ( 7.8) | 1 | ( 1.3) | 30 | (39.0) | 7 | ( 9.1) | 37 | (48.1) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 8 | (10.4) | | | 2 | ( 2.6) | | | 2 | ( 2.6) | | | 12 | (15.6) | | | 12 | (15.6) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 4 | ( 5.2) | | | | | | | | | | | 4 | ( 5.2) | | | 4 | ( 5.2) |
| RHINITIS | 3 | ( 3.9) | | | | | | | | | | | 3 | ( 3.9) | | | 3 | ( 3.9) |
| BRONCHITIS | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | 2 | ( 2.6) | | | 2 | ( 2.6) |
| ASTHMA | | | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| COUGHING | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| DYSPNOEA | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| PNEUMONIA | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 7 | ( 9.1) | | | 3 | ( 3.9) | | | | | | | 10 | (13.0) | | | 10 | (13.0) |
| ACCIDENTAL INJURY | 4 | ( 5.2) | | | 2 | ( 2.6) | | | | | | | 6 | ( 7.8) | | | 6 | ( 7.8) |
| BACK PAIN | 2 | ( 2.6) | | | | | | | | | | | 2 | ( 2.6) | | | 2 | ( 2.6) |
| FATIGUE | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 2.6) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | 2 | ( 2.6) | | | 2 | ( 2.6) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 2 | ( 2.6) | | | | | | | | | | | 2 | ( 2.6) | | | 2 | ( 2.6) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 1 | ( 1.3) | 4 | ( 5.2) | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 1.3) | 3 | ( 3.9) | 5 | ( 6.5) | 8 | (10.4) |
| AGITATION | | | 2 | ( 2.6) | | | | | | | | | | | 2 | ( 2.6) | 2 | ( 2.6) |
| CONFUSION | | | 1 | ( 1.3) | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 1.3) | 2 | ( 2.6) |
| HALLUCINATION | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 2 | ( 2.6) | 2 | ( 2.6) |
| AGGRESSIVE REACTION | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 1.3) |
| ANXIETY | | | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| DELUSION | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 1.3) |
| DEPRESSION | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| INSOMNIA | | | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | 1 | ( 1.3) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Placebo (N = 77) | Mild | | Moderate | | Severe | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System / Preferred Term | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Total n (%) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 4 ( 5.2) | 1 ( 1.3) | 2 ( 2.6) | | | | 6 ( 7.8) | 1 ( 1.3) | 7 ( 9.1) |
| DIZZINESS | 2 ( 2.6) | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) | | | | 3 ( 3.9) | 1 ( 1.3) | 4 ( 5.2) |
| HEADACHE | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| HYPERREFLEXIA | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| PARAESTHESIA | | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| SENSORY DISTURBANCE | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| VERTIGO | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 2 ( 2.6) | 1 ( 1.3) | 3 ( 3.9) | | | | 5 ( 6.5) | 1 ( 1.3) | 6 ( 7.8) |
| DIARRHOEA | | | 2 ( 2.6) | | | | 2 ( 2.6) | | 2 ( 2.6) |
| TOOTH DISORDER | 2 ( 2.6) | | | | | | 2 ( 2.6) | | 2 ( 2.6) |
| ABDOMINAL PAIN | | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| DYSPEPSIA | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |
| FLATULENCE | | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| NAUSEA | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |
| PERIODONTAL DESTRUCTION | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| SALIVARY GLAND ENLARGEMENT | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| RESISTANCE MECHANISM DISORDERS | 3 ( 3.9) | | 1 ( 1.3) | | | | 4 ( 5.2) | | 4 ( 5.2) |
| ABSCESS | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| HERPES SIMPLEX | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| INFECTION VIRAL | | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| OTITIS MEDIA | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 3 ( 3.9) | | | | | | 3 ( 3.9) | | 3 ( 3.9) |
| HYPERTENSION | 2 ( 2.6) | | | | | | 2 ( 2.6) | | 2 ( 2.6) |
| CARDIAC FAILURE | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Placebo (N = 77) | Mild | | Moderate | | Severe | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System / Preferred Term | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Not rel. n (%) | Related n (%) | Total n (%) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 2 ( 2.6) | | 1 ( 1.3) | | | | 3 ( 3.9) | | 3 ( 3.9) |
| ARTHROSIS | 2 ( 2.6) | | | | | | 2 ( 2.6) | | 2 ( 2.6) |
| SKELETAL PAIN | | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| NEOPLASM | 1 ( 1.3) | | | | 2 ( 2.6) | | 3 ( 3.9) | | 3 ( 3.9) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| COLON CARCINOMA | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| PULMONARY CARCINOMA | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| SECONDARY TERMS | 2 ( 2.6) | | 1 ( 1.3) | | | | 3 ( 3.9) | | 3 ( 3.9) |
| FALL | 2 ( 2.6) | | 1 ( 1.3) | | | | 3 ( 3.9) | | 3 ( 3.9) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) | 2 ( 2.6) |
| PHOSPHATASE ALKALINE INCREASED | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |
| WEIGHT DECREASE | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | | 2 ( 2.6) | | | | | | 2 ( 2.6) | 2 ( 2.6) |
| ECZEMA | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |
| PRURITUS | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 2 ( 2.6) | | 2 ( 2.6) |
| URINARY INCONTINENCE | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| URINARY RETENTION | | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| HEARING DECREASED | | | 1 ( 1.3) | | | | 1 ( 1.3) | | 1 ( 1.3) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |
| FIBRILLATION ATRIAL | | 1 ( 1.3) | | | | | | 1 ( 1.3) | 1 ( 1.3) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line, using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

Table 7.7
Intensity and Causality of TEAEs
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment: Placebo (N = 77) | Mild | | | | Moderate | | | | Severe | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Body System<br>Preferred Term | Not rel.<br>n | (%) | Related<br>n | (%) | Not rel.<br>n | (%) | Related<br>n | (%) | Not rel.<br>n | (%) | Related<br>n | (%) | Not rel.<br>n | (%) | Related<br>n | (%) | Total<br>n | (%) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| ANAEMIA | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| VEIN DISORDER | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| VISION DISORDERS | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |
| CATARACT | 1 | ( 1.3) | | | | | | | | | | | 1 | ( 1.3) | | | 1 | ( 1.3) |

Note: Patients with more than one occurence of the same adverse event are only counted once per line,
using the most severe intensity and, if this is the same, the most severe causality assessment.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\LU99679\final\Table 7.7.sas
Created: 04SEP2008

# Inhaltsverzeichnis

**Stellungnahme von der Firma Merz Pharmaceuticals GmbH zum IQWiG Vorbericht Auftragsnummer AO5-19C: Memantin bei Alzheimer Demenz**

**Anhänge**


- Anhang 1: Abkürzungsverzeichnis
- Anhang 2: LOCF Daten der mild-moderate Studien (MMSE< 20) Lu99679, MEM-MD-10 und MEM-MD-12
- Anhang 3: Safety Analysen der Patienten mit einem MMSE<20 der Studien Lu99679, MEM-MD-10 und MEM-MD-12
- Anhang 4: Safety-Meta-Analysen
- Anhang 5: Kommentar von Forest zur fehlenden Auswertung der RUD Daten
- Anhang 6: NPI-D Daten
- Anhang 7: Literatur

Table 8.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one SAE | 14 | ( 9.8) | 14 | ( 10.8) | 28 | ( 10.3) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 3 | ( 2.1) | 5 | ( 3.8) | 8 | ( 2.9) |
| SYNCOPE | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.5) | 4 | ( 1.5) |
| FALL | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| CHEST PAIN | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| INFECTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HEADACHE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| NEOPLASM | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| LYMPHOMA MALIGNANT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| UTERINE CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.5) | 4 | ( 1.5) |
| AGITATION | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| DEMENTIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| PSYCHOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| URINARY TRACT INFECTION | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| HAEMATURIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| RENAL CALCULUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 1.1) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| HYPOTENSION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| THROMBOSIS CORONARY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| DIARRHOEA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| DIVERTICULITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| ILEUS PARALYTIC | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| SICK SINUS SYNDROME | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| ARTHROSIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| PNEUMONIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| HYPOXIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| THROMBOPHLEBITIS DEEP | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| THROMBOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| DEHYDRATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HAEMORRHAGE NOS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| UTEROVAGINAL PROLAPSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 008/9007 | 0310 | 72/M/White | * CEREBROVASCULAR DISORDER | 09/28/2002<br>09/28/2003 | 07/17/2002<br>08/13/2002 | 74 | Mild/ Possibly related |
| | 009/9004 | 0164 | 78/M/White | MYOCARDIAL INFARCTION | 04/06/2002<br>04/06/2002 | 04/04/2002<br>09/18/2002 | 3 | Severe/ Not related |
| | | | | SYNCOPE | 08/06/2002<br>08/06/2002 | 04/04/2002<br>09/18/2002 | 125 | Severe/ Not related |
| | 009/9005 | 0277 | 78/F/White | THROMBOPHLEBITIS DEEP | 04/27/2002<br>Ongoing | 05/03/2002<br>10/16/2002 | -5 | Severe/ Not related |
| | 011/9009 | 0159 | 79/M/Asian | * CARCINOMA | 06/07/2002<br>Ongoing | 05/09/2002<br>06/08/2002 | 30 | Severe/ Not related |
| | 016/9014 | 0546 | 77/M/White | * AGITATION | 05/18/2003<br>05/22/2003 | 12/18/2002<br>05/18/2003 | 152 | Severe/ Not related |
| | | | | AGITATION | 05/29/2003<br>06/03/2003 | 12/18/2002<br>05/18/2003 | 163 | Severe/ Not related |
| | 021/9001 | 0121 | 79/M/White | RENAL CALCULUS | 04/06/2002<br>04/06/2002 | 01/03/2002<br>06/19/2002 | 94 | Severe/ Possibly related |
| | | | | | 04/06/2002<br>04/09/2002 | 01/03/2002<br>06/19/2002 | 94 | Severe/ Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 028/9010 | 0081 | 83/M/White | * LYMPHOMA MALIGNANT | 01/10/2002<br>Ongoing | 12/14/2001<br>02/03/2002 | 28 | Moderate/<br>Not related |
| | 028/9018 | 0212 | 83/F/Black | DIVERTICULITIS | 05/04/2002<br>05/08/2002 | 03/23/2002<br>08/21/2002 | 43 | Severe/<br>Not related |
| | | | | URINARY TRACT INFECTION | 05/04/2002<br>05/uu/2002 | 03/23/2002<br>08/21/2002 | 43 | Moderate/<br>Not related |
| | 028/9031 | 0463 | 78/M/White | HAEMORRHAGE NOS | 11/17/2002<br>11/20/2002 | 09/17/2002<br>03/07/2003 | 62 | Moderate/<br>Possibly related |
| | 028/9034 | 0509 | 86/F/White | * FALL | 11/13/2002<br>11/18/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 1 | Severe/<br>Not related |
| | | | | DEHYDRATION | 12/04/2002<br>12/12/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 22 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | DIARRHOEA | 12/04/2002<br>12/12/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 22 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | ENCEPHALOPATHY | 12/04/2002<br>12/12/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 22 | Severe/<br>Not related |
| | | | | ILEUS PARALYTIC | 12/04/2002<br>12/12/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 22 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 028/9034 | 0509 | 86/F/White | TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 12/04/2002<br>12/12/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 22 | Severe/<br>Not related |
| | 029/9001 | 0325 | 77/M/White | * EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 07/12/2002<br>07/23/2002 | 06/05/2002<br>07/16/2002 | 38 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | * FALL | 07/23/2002<br>07/23/2002 | 06/05/2002<br>07/16/2002 | 49 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | AGITATION | 07/29/2002<br>08/05/2002 | 06/05/2002<br>07/16/2002 | 55 | Moderate/<br>Not related |
| | 031/9007 | 0076 | 84/F/White | HYPOTENSION | 08/08/2002<br>08/08/2002 | 07/10/2002<br>12/23/2002 | 30 | Severe/<br>Not related |
| | | | | SYNCOPE | 08/08/2002<br>08/08/2002 | 07/10/2002<br>12/23/2002 | 30 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | URINARY TRACT INFECTION | 08/08/2002<br>08/16/2002 | 07/10/2002<br>12/23/2002 | 30 | Severe/<br>Not related |
| | 031/9012 | 0404 | 73/F/White | UTERINE CARCINOMA | 01/09/2003<br>Ongoing | 12/20/2002<br>06/04/2003 | 21 | Moderate/<br>Not related |
| | 033/9004 | 0107 | 84/F/White | CHEST PAIN | 04/01/2002<br>04/03/2002 | 02/21/2002<br>08/06/2002 | 40 | Moderate/<br>Not related |
| | 038/9011 | 0114 | 81/M/White | ARTHROSIS | 06/03/2002<br>07/25/2002 | 01/29/2002<br>06/22/2002 | 126 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 038/9019 | 0266 | 78/F/White | HEART BLOCK | 04/25/2002<br>04/25/2002 | 05/08/2002<br>10/23/2002 | -12 | Severe/<br>Not related |
| | 046/9008 | 0478 | 81/F/Asian | CARDIAC FAILURE | 12/31/2002<br>Ongoing | 10/17/2002<br>04/01/2003 | 76 | Severe/<br>Possibly related |
| | | | | CEREBROVASCULAR DISORDER | 12/30/2002<br>Ongoing | 10/17/2002<br>04/01/2003 | 75 | Severe/<br>Possibly related |
| | | | | FIBRILLATION ATRIAL | 12/31/2002<br>Ongoing | 10/17/2002<br>04/01/2003 | 76 | Severe/<br>Possibly related |
| Placebo | 009/9002 | 0162 | 77/F/White | THROMBOPHLEBITIS DEEP | 07/19/2002<br>Ongoing | 03/19/2002<br>07/31/2002 | 123 | Severe/<br>Possibly related |
| | 011/9005 | 0157 | 76/M/White | SICK SINUS SYNDROME | 05/12/2002<br>05/14/2002 | 03/12/2002<br>08/26/2002 | 62 | Severe/<br>Not related |
| | 012/9008 | 0167 | 72/M/Hispanic | * CARDIAC FAILURE | 09/08/2002<br>09/11/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 171 | Severe/<br>Not related |
| | | | | ARTERIOSCLEROSIS | 03/15/2002<br>03/15/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | -6 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 012/9008 | 0167 | 72/M/Hispanic | HAEMATURIA | 08/30/2002<br>08/31/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 162 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | HYPOXIA | 09/07/2002<br>09/07/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 170 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | | 09/08/2002<br>09/08/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 171 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | PNEUMONIA | 09/06/2002<br>09/11/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 169 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | THROMBOSIS | 08/30/2002<br>08/30/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 162 | Moderate/<br>Not related |
| | 018/9002 | 0022 | 83/M/White | THROMBOSIS CORONARY | 03/21/2002<br>03/27/2002 | 10/30/2001<br>04/16/2002 | 143 | Moderate/<br>Not related |
| | 018/9023 | 0201 | 78/M/White | * DEMENTIA | 11/04/2002<br>Ongoing | 06/12/2002<br>11/19/2002 | 146 | Moderate/<br>Not related |
| | 019/9003 | 0099 | 72/M/White | INFECTION | 05/29/2002<br>06/13/2002 | 04/02/2002<br>09/15/2002 | 58 | Mild/<br>Not related |
| | 025/9007 | 0225 | 69/F/White | UTEROVAGINAL PROLAPSE | 06/10/2002<br>06/10/2002 | 04/10/2002<br>09/19/2002 | 62 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 027/9009 | 0282 | 82/M/White | MYOCARDIAL INFARCTION | 10/08/2002<br>10/10/2002 | 07/03/2002<br>12/17/2002 | 98 | Moderate/ Possibly related |
| | 028/9005 | 0032 | 74/F/White | PNEUMONIA | 04/08/2002<br>04/10/2002 | 11/07/2001<br>04/18/2002 | 153 | Moderate/ Possibly related |
| | 029/9002 | 0326 | 80/F/White | * HEADACHE | 10/31/2002<br>10/31/2002 | 09/04/2002<br>10/29/2002 | 58 | Moderate/ Possibly related |
| | | | | SYNCOPE | 09/26/2002<br>Ongoing | 09/04/2002<br>10/29/2002 | 23 | Moderate/ Possibly related |
| | 030/9004 | 0068 | 64/M/White | * PSYCHOSIS | 08/28/2002<br>10/22/2002 | 04/22/2002<br>08/09/2002 | 129 | Moderate/ Possibly related |
| | 032/9004 | 0276 | 85/M/White | CARCINOMA SQUAMOUS | 05/21/2002<br>06/12/2002 | 05/24/2002<br>11/04/2002 | -2 | Severe/ Not related |
| | 038/9010 | 0113 | 74/M/White | ARTHROSIS | 06/03/2002<br>06/26/2002 | 01/23/2002<br>07/09/2002 | 132 | Severe/ Not related |
| | 040/9004 | 0261 | 73/M/White | SYNCOPE | 11/20/2002<br>11/22/2002 | 06/12/2002<br>11/25/2002 | 162 | Moderate/ Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 044/9005 | 0458 | 79/M/White | BASAL CELL CARCINOMA | 12/18/2002<br>02/24/2003 | 10/04/2002<br>03/18/2003 | 76 | Mild/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.3
Listing of Patients Who Died
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | DB Medication Start/Stop Date | Principal Cause of Death | Date of Death | Day of Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 012/9008 | 0167 | 72/M/Hispanic | 03/22/2002<br>08/30/2002 | CONGESTIVE HEART FAILURE | 09/11/2002 | 174 |

Note: Day of Death = Date of Death - Start Date of Double-Blind medication + 1.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.3.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 1

Table 8.4
Incidence of Adverse Events Associated with Discontinuation by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one AE | 8 | ( 5.6) | 12 | ( 9.2) | 20 | ( 7.3) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 4 | ( 2.8) | 4 | ( 3.1) | 8 | ( 2.9) |
| AGITATION | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 1.1) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| SOMNOLENCE | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| ANOREXIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| ANXIETY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CONFUSION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| DEMENTIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| INSOMNIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| PSYCHOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.5) | 4 | ( 1.5) |
| FALL | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 1.1) |
| FATIGUE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HEADACHE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| NEOPLASM | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| LYMPHOMA MALIGNANT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| URINARY INCONTINENCE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients who discontinued due to an adverse event

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.4.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 2

Table 8.4
Incidence of Adverse Events Associated with Discontinuation by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143)<br>n | (%) | MEM (N = 130)<br>n | (%) | Total (N = 273)<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| BACK PAIN | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| ANGINA PECTORIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients who discontinued due to an adverse event

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.4.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 002/9004 | 0054 | 78/M/White | FIBRILLATION ATRIAL | 01/16/2002<br>Ongoing | 12/19/2001<br>01/16/2002 | 29 | Moderate/<br>Not related |
| | 005/9012 | 0383 | 66/M/White | AGITATION | 01/13/2003<br>01/16/2003 | 10/04/2002<br>01/13/2003 | 102 | Moderate/<br>Possibly related |
| | | | | CONFUSION | 01/13/2003<br>01/16/2003 | 10/04/2002<br>01/13/2003 | 102 | Moderate/<br>Possibly related |
| | | | | PERSONALITY DISORDER | 01/13/2003<br>01/16/2003 | 10/04/2002<br>01/13/2003 | 102 | Moderate/<br>Possibly related |
| | 008/9007 | 0310 | 72/M/White | * CEREBROVASCULAR DISORDER | 09/28/2002<br>09/28/2003 | 07/17/2002<br>08/13/2002 | 74 | Mild/<br>Possibly related |
| | 011/9009 | 0159 | 79/M/Asian | * CARCINOMA | 06/07/2002<br>Ongoing | 05/09/2002<br>06/08/2002 | 30 | Severe/<br>Not related |
| | 016/9014 | 0546 | 77/M/White | * AGITATION | 05/18/2003<br>05/22/2003 | 12/18/2002<br>05/18/2003 | 152 | Severe/<br>Not related |
| | 021/9002 | 0122 | 76/M/White | ANOREXIA | 03/07/2002<br>04/19/2002 | 02/22/2002<br>04/18/2002 | 14 | Moderate/<br>Probably related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 021/9002 | 0122 | 76/M/White | PERSONALITY DISORDER | 04/13/2002<br>Ongoing | 02/22/2002<br>04/18/2002 | 51 | Severe/<br>Possibly related |
| | | | | SOMNOLENCE | 04/13/2002<br>04/19/2002 | 02/22/2002<br>04/18/2002 | 51 | Moderate/<br>Probably related |
| | 022/9014 | 0271 | 85/M/White | EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 10/25/2002<br>Ongoing | 06/06/2002<br>10/22/2002 | 142 | Moderate/<br>Not related |
| | 028/9010 | 0081 | 83/M/White | * LYMPHOMA MALIGNANT | 01/10/2002<br>Ongoing | 12/14/2001<br>02/03/2002 | 28 | Moderate/<br>Not related |
| | 028/9033 | 0464 | 84/F/White | SOMNOLENCE | 11/09/2002<br>Ongoing | 10/30/2002<br>11/09/2002 | 11 | Mild/<br>Possibly related |
| | 028/9034 | 0509 | 86/F/White | * FALL | 11/13/2002<br>11/18/2002 | 11/13/2002<br>11/13/2002 | 1 | Severe/<br>Not related |
| | 029/9001 | 0325 | 77/M/White | * EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 07/12/2002<br>07/23/2002 | 06/05/2002<br>07/16/2002 | 38 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | * FALL | 07/23/2002<br>07/23/2002 | 06/05/2002<br>07/16/2002 | 49 | Moderate/<br>Not related |
| | 040/9006 | 0262 | 85/M/White | BACK PAIN | 10/21/2002<br>12/10/2002 | 06/15/2002<br>10/23/2002 | 129 | Moderate/<br>Not related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 005/9004 | 0044 | 78/F/Black | FALL | 03/uu/2002<br>03/uu/2002 | 12/21/2001<br>01/23/2002 | . | Moderate/<br>Not related |
| | | | | | 04/uu/2002<br>04/uu/2002 | 12/21/2001<br>01/23/2002 | . | Moderate/<br>Not related |
| | 005/9011 | 0382 | 85/F/White | AGITATION | 02/01/2003<br>Ongoing | 08/29/2002<br>02/10/2003 | 157 | Mild/<br>Possibly related |
| | | | | INSOMNIA | 02/01/2003<br>Ongoing | 08/29/2002<br>02/10/2003 | 157 | Mild/<br>Possibly related |
| | | | | URINARY INCONTINENCE | 02/01/2003<br>Ongoing | 08/29/2002<br>02/10/2003 | 157 | Mild/<br>Possibly related |
| | 009/9003 | 0163 | 79/F/White | ANXIETY | 05/17/2002<br>Ongoing | 03/23/2002<br>07/15/2002 | 56 | Severe/<br>Not related |
| | 012/9008 | 0167 | 72/M/Hispanic | * CARDIAC FAILURE | 09/08/2002<br>09/11/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 171 | Severe/<br>Not related |
| | | | | ANGINA PECTORIS | 09/04/2002<br>09/11/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 167 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | RENAL FUNCTION ABNORMAL | 09/10/2002<br>09/11/2002 | 03/22/2002<br>08/30/2002 | 173 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 018/9023 | 0201 | 78/M/White | * DEMENTIA | 11/04/2002<br>Ongoing | 06/12/2002<br>11/19/2002 | 146 | Moderate/<br>Not related |
| | 027/9004 | 0301 | 80/F/White | FATIGUE | 03/06/2002<br>03/08/2002 | 03/06/2002<br>03/18/2002 | 1 | Moderate/<br>Possibly related |
| | 029/9002 | 0326 | 80/F/White | * HEADACHE | 10/31/2002<br>10/31/2002 | 09/04/2002<br>10/29/2002 | 58 | Moderate/<br>Possibly related |
| | 030/9004 | 0068 | 64/M/White | * PSYCHOSIS | 08/28/2002<br>10/22/2002 | 04/22/2002<br>08/09/2002 | 129 | Moderate/<br>Possibly related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143)<br>n | (%) | MEM (N = 130)<br>n | (%) | Total (N = 273)<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one TEAE | 104 | ( 72.7) | 88 | ( 67.7) | 192 | ( 70.3) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 45 | ( 31.5) | 38 | ( 29.2) | 83 | ( 30.4) |
| FALL | 11 | ( 7.7) | 12 | ( 9.2) | 23 | ( 8.4) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 7 | ( 4.9) | 7 | ( 5.4) | 14 | ( 5.1) |
| INFLICTED INJURY | 7 | ( 4.9) | 6 | ( 4.6) | 13 | ( 4.8) |
| ASTHENIA | 5 | ( 3.5) | 5 | ( 3.8) | 10 | ( 3.7) |
| SYNCOPE | 6 | ( 4.2) | 4 | ( 3.1) | 10 | ( 3.7) |
| FATIGUE | 6 | ( 4.2) | 2 | ( 1.5) | 8 | ( 2.9) |
| CHEST PAIN | 3 | ( 2.1) | 3 | ( 2.3) | 6 | ( 2.2) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 4 | ( 2.8) | 2 | ( 1.5) | 6 | ( 2.2) |
| PAIN | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.5) | 5 | ( 1.8) |
| ALLERGY | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| INFECTION | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| FEVER | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| MEDICATION ERROR | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| ABRASION NOS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| CONDITION AGGRAVATED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| FLUSHING | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HERNIA NOS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| MALAISE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| MONILIASIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| TEMPERATURE CHANGED SENSATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 32 | ( 22.4) | 38 | ( 29.2) | 70 | ( 25.6) |
| AGITATION | 10 | ( 7.0) | 12 | ( 9.2) | 22 | ( 8.1) |
| SOMNOLENCE | 2 | ( 1.4) | 10 | ( 7.7) | 12 | ( 4.4) |
| CONFUSION | 5 | ( 3.5) | 6 | ( 4.6) | 11 | ( 4.0) |
| INSOMNIA | 7 | ( 4.9) | 4 | ( 3.1) | 11 | ( 4.0) |
| ANXIETY | 7 | ( 4.9) | 2 | ( 1.5) | 9 | ( 3.3) |
| DEPRESSION | 5 | ( 3.5) | 3 | ( 2.3) | 8 | ( 2.9) |
| HALLUCINATION | 5 | ( 3.5) | 1 | ( 0.8) | 6 | ( 2.2) |
| DELUSION | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.5) | 5 | ( 1.8) |
| AGGRESSIVE REACTION | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| ANOREXIA | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| PARANOID REACTION | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.1) |
| APATHY | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| EMOTIONAL LABILITY | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| LIBIDO INCREASED | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| NERVOUSNESS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| PSYCHOSIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| DEMENTIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| DEPERSONALIZATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| LIBIDO DECREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| NEUROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 27 | ( 18.9) | 24 | ( 18.5) | 51 | ( 18.7) |
| HEADACHE | 7 | ( 4.9) | 7 | ( 5.4) | 14 | ( 5.1) |
| DIZZINESS | 3 | ( 2.1) | 6 | ( 4.6) | 9 | ( 3.3) |
| GAIT ABNORMAL | 4 | ( 2.8) | 3 | ( 2.3) | 7 | ( 2.6) |
| MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY | 5 | ( 3.5) | 1 | ( 0.8) | 6 | ( 2.2) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 1.1) |
| HYPERKINESIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| CONVULSIONS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| HYPOREFLEXIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| SPEECH DISORDER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| STUPOR | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| TREMOR | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| ATAXIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| COMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| DYSKINESIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HYPOAESTHESIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| NEURALGIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| NEUROPATHY PERIPHERAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| PTOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| VERTIGO | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 25 | ( 17.5) | 22 | ( 16.9) | 47 | ( 17.2) |
| ABDOMINAL PAIN | 5 | ( 3.5) | 2 | ( 1.5) | 7 | ( 2.6) |
| CONSTIPATION | 2 | ( 1.4) | 5 | ( 3.8) | 7 | ( 2.6) |
| DIARRHOEA | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.5) | 5 | ( 1.8) |
| NAUSEA | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.5) | 5 | ( 1.8) |
| VOMITING | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.3) | 5 | ( 1.8) |
| DYSPHAGIA | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| DYSPEPSIA | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 1.1) |
| FAECAL INCONTINENCE | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| OESOPHAGITIS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| HAEMORRHOIDS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| TOOTH DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| CHANGE IN BOWEL HABITS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| COLITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| DIVERTICULITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| DUODENITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| FLATULENCE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| GASTRITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| GASTROESOPHAGEAL REFLUX | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HAEMATEMESIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| HAEMORRHAGE RECTUM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| ILEUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| ILEUS PARALYTIC | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| INTESTINAL OBSTRUCTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| MELAENA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| OESOPHAGEAL STRICTURE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| RECTAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| STOMATITIS ULCERATIVE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143)<br>n | (%) | MEM (N = 130)<br>n | (%) | Total (N = 273)<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 16 | ( 11.2) | 16 | ( 12.3) | 32 | ( 11.7) |
| URINARY TRACT INFECTION | 5 | ( 3.5) | 8 | ( 6.2) | 13 | ( 4.8) |
| URINARY INCONTINENCE | 5 | ( 3.5) | 5 | ( 3.8) | 10 | ( 3.7) |
| HAEMATURIA | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.3) | 5 | ( 1.8) |
| CYSTITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| MICTURITION FREQUENCY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| BLADDER PROLAPSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| DYSURIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HYDRONEPHROSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| POLYURIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| RENAL CALCULUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 18 | ( 12.6) | 13 | ( 10.0) | 31 | ( 11.4) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 8 | ( 5.6) | 3 | ( 2.3) | 11 | ( 4.0) |
| COUGHING | 2 | ( 1.4) | 4 | ( 3.1) | 6 | ( 2.2) |
| DYSPNOEA | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| PNEUMONIA | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.5) | 4 | ( 1.5) |
| BRONCHOSPASM | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| SINUSITIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| ATELECTASIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| BRONCHITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| HYPOXIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| RHINITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143)<br>n | (%) | MEM (N = 130)<br>n | (%) | Total (N = 273)<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 13 | ( 9.1) | 15 | ( 11.5) | 28 | ( 10.3) |
| HYPERTENSION | 7 | ( 4.9) | 8 | ( 6.2) | 15 | ( 5.5) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| ECG ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| CARDIOMEGALY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| HEART MURMUR | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| HYPOTENSION | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| ECG ABNORMAL SPECIFIC | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HYPOTENSION POSTURAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 14 | ( 9.8) | 10 | ( 7.7) | 24 | ( 8.8) |
| BACK PAIN | 4 | ( 2.8) | 5 | ( 3.8) | 9 | ( 3.3) |
| ARTHRALGIA | 5 | ( 3.5) | 1 | ( 0.8) | 6 | ( 2.2) |
| ARTHROSIS | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.8) | 4 | ( 1.5) |
| ARTHRITIS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| MYALGIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| MUSCLE WEAKNESS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| BURSITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| FIBROMYALGIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| OSTEOARTHRITIS SPINAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| OSTEOMYELITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143)<br>n | (%) | MEM (N = 130)<br>n | (%) | Total (N = 273)<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 10 | ( 7.0) | 12 | ( 9.2) | 22 | ( 8.1) |
| WEIGHT DECREASE | 5 | ( 3.5) | 4 | ( 3.1) | 9 | ( 3.3) |
| DEHYDRATION | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 3 | ( 1.1) |
| BUN INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| CALCINOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| DIABETES MELLITUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HYPERCALCAEMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| HYPERLIPAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HYPOKALAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| NPN INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| PHOSPHATASE ALKALINE INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| THIRST | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| WEIGHT INCREASE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 5 | ( 3.5) | 9 | ( 6.9) | 14 | ( 5.1) |
| BRADYCARDIA | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.5) | 4 | ( 1.5) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 3 | ( 1.1) |
| ARRHYTHMIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| TACHYCARDIA | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| BUNDLE BRANCH BLOCK | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| EXTRASYSTOLES | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| QT PROLONGED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| SICK SINUS SYNDROME | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 4 | ( 2.8) | 8 | ( 6.2) | 12 | ( 4.4) |
| RASH | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| SKIN ULCERATION | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 0.7) |
| DERMATITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| HERPES ZOSTER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| LIPODYSTROPHY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| MELANOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| NAIL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| PRURITUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| RASH ERYTHEMATOUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| SKIN DRY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| NEOPLASM | 1 | ( 0.7) | 7 | ( 5.4) | 8 | ( 2.9) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| LYMPHOMA MALIGNANT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| UTERINE CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 3 | ( 2.1) | 4 | ( 3.1) | 7 | ( 2.6) |
| HAEMORRHAGE NOS | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 1.1) |
| PURPURA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| BLEEDING TIME INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HAEMATOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 5 | ( 3.5) | 2 | ( 1.5) | 7 | ( 2.6) |
| MONILIASIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| BREAST NEOPLASM BENIGN FEMALE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| LEUKORRHOEA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| UTEROVAGINAL PROLAPSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| VAGINAL DISCOMFORT | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| VAGINAL HAEMORRHAGE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| VISION DISORDERS | 4 | ( 2.8) | 3 | ( 2.3) | 7 | ( 2.6) |
| CONJUNCTIVITIS | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 1.1) |
| CATARACT | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| GLAUCOMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| VISION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| ANAEMIA | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 1.5) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.5) | 4 | ( 1.5) |
| PROSTATIC DISORDER | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| IMPOTENCE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 1.5) |
| ANEURYSM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| THROMBOPHLEBITIS DEEP | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| THROMBOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 143) n | (%) | MEM (N = 130) n | (%) | Total (N = 273) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| HEARING DECREASED | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| EAR DISORDER NOS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| OTITIS EXTERNA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 1.1) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| THROMBOSIS CORONARY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| HEPATIC FUNCTION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 0.7) |
| AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| MOUTH DRY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| ENDOCRINE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| HYPOTHYROIDISM | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.4) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |
| LEUKOCYTOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.4) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Patients with at least one TEAE | 43 | ( 30.1) | 47 | ( 32.9) | 14 | ( 9.8) | 38 | ( 29.2) | 34 | ( 26.2) | 16 | ( 12.3) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 23 | ( 16.1) | 18 | ( 12.6) | 4 | ( 2.8) | 17 | ( 13.1) | 17 | ( 13.1) | 4 | ( 3.1) |
| FALL | 6 | ( 4.2) | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 6 | ( 4.6) | 3 | ( 2.3) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 5 | ( 3.5) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) |
| INFLICTED INJURY | 3 | ( 2.1) | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) |
| ASTHENIA | 4 | ( 2.8) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| SYNCOPE | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.8) | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| FATIGUE | 4 | ( 2.8) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CHEST PAIN | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PAIN | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ALLERGY | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| FEVER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MEDICATION ERROR | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ABRASION NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CONDITION AGGRAVATED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FLUSHING | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HERNIA NOS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MALAISE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MONILIASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TEMPERATURE CHANGED SENSATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 11 | ( 7.7) | 19 | ( 13.3) | 2 | ( 1.4) | 20 | ( 15.4) | 16 | ( 12.3) | 2 | ( 1.5) |
| AGITATION | 4 | ( 2.8) | 6 | ( 4.2) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 8 | ( 6.2) | 1 | ( 0.8) |
| SOMNOLENCE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 5.4) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| CONFUSION | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| INSOMNIA | 3 | ( 2.1) | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ANXIETY | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| DEPRESSION | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| HALLUCINATION | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DELUSION | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| AGGRESSIVE REACTION | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ANOREXIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PARANOID REACTION | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| APATHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| EMOTIONAL LABILITY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LIBIDO INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| NERVOUSNESS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| PSYCHOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DEMENTIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DEPERSONALIZATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LIBIDO DECREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| NEUROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 13 | ( 9.1) | 12 | ( 8.4) | 2 | ( 1.4) | 11 | ( 8.5) | 10 | ( 7.7) | 3 | ( 2.3) |
| HEADACHE | 3 | ( 2.1) | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 5 | ( 3.8) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| DIZZINESS | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| GAIT ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY | 4 | ( 2.8) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERKINESIA | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| CONVULSIONS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOREFLEXIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| SPEECH DISORDER | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STUPOR | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| TREMOR | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ATAXIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DYSKINESIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| HYPOAESTHESIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEURALGIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEUROPATHY PERIPHERAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PTOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| VERTIGO | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 15 | ( 10.5) | 7 | ( 4.9) | 3 | ( 2.1) | 10 | ( 7.7) | 8 | ( 6.2) | 4 | ( 3.1) |
| ABDOMINAL PAIN | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CONSTIPATION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| DIARRHOEA | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| NAUSEA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| VOMITING | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| DYSPHAGIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPEPSIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| FAECAL INCONTINENCE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OESOPHAGITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHOIDS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| CHANGE IN BOWEL HABITS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| COLITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DIVERTICULITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| DUODENITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FLATULENCE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| GASTRITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTROESOPHAGEAL REFLUX | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATEMESIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHAGE RECTUM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ILEUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ILEUS PARALYTIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| INTESTINAL OBSTRUCTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MELAENA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OESOPHAGEAL STRICTURE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RECTAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STOMATITIS ULCERATIVE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 10 | ( 7.0) | 4 | ( 2.8) | 2 | ( 1.4) | 10 | ( 7.7) | 3 | ( 2.3) | 3 | ( 2.3) |
| URINARY TRACT INFECTION | 1 | ( 0.7) | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 3 | ( 2.3) | 2 | ( 1.5) |
| URINARY INCONTINENCE | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 4 | ( 3.1) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATURIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CYSTITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MICTURITION FREQUENCY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BLADDER PROLAPSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSURIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HYDRONEPHROSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| POLYURIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL CALCULUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 9 | ( 6.3) | 9 | ( 6.3) | 0 | ( 0.0) | 9 | ( 6.9) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 6 | ( 4.2) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| COUGHING | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPNOEA | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PNEUMONIA | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHOSPASM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| SINUSITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ATELECTASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOXIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RHINITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 6 | ( 4.2) | 6 | ( 4.2) | 1 | ( 0.7) | 10 | ( 7.7) | 3 | ( 2.3) | 2 | ( 1.5) |
| HYPERTENSION | 2 | ( 1.4) | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 4.6) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIAC FAILURE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| ECG ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIOMEGALY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART MURMUR | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTENSION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| ECG ABNORMAL SPECIFIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTENSION POSTURAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 5 | ( 3.5) | 7 | ( 4.9) | 2 | ( 1.4) | 5 | ( 3.8) | 4 | ( 3.1) | 1 | ( 0.8) |
| BACK PAIN | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.3) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRALGIA | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHROSIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| ARTHRITIS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYALGIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE WEAKNESS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BURSITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FIBROMYALGIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OSTEOARTHRITIS SPINAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OSTEOMYELITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 6 | ( 4.2) | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 8 | ( 6.2) | 3 | ( 2.3) | 1 | ( 0.8) |
| WEIGHT DECREASE | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| DEHYDRATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BUN INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CALCINOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DIABETES MELLITUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERCALCAEMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERLIPAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOKALAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| NPN INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PHOSPHATASE ALKALINE INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THIRST | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| WEIGHT INCREASE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 4 | ( 3.1) | 4 | ( 3.1) | 1 | ( 0.8) |
| BRADYCARDIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| ARRHYTHMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TACHYCARDIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| BUNDLE BRANCH BLOCK | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EXTRASYSTOLES | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| QT PROLONGED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| SICK SINUS SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 3 | ( 2.3) | 1 | ( 0.8) |
| RASH | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN ULCERATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| DERMATITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HERPES ZOSTER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| LIPODYSTROPHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| MELANOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NAIL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PRURITUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RASH ERYTHEMATOUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DRY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEOPLASM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 5 | ( 3.8) | 1 | ( 0.8) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| LYMPHOMA MALIGNANT | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| UTERINE CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHAGE NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PURPURA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| BLEEDING TIME INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| MONILIASIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| BREAST NEOPLASM BENIGN FEMALE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKORRHOEA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| UTEROVAGINAL PROLAPSE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VAGINAL DISCOMFORT | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VAGINAL HAEMORRHAGE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| VISION DISORDERS | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CONJUNCTIVITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CATARACT | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GLAUCOMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| VISION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| ANAEMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PROSTATIC DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| IMPOTENCE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANEURYSM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOPHLEBITIS DEEP | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEARING DECREASED | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EAR DISORDER NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OTITIS EXTERNA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| THROMBOSIS CORONARY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HEPATIC FUNCTION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MOUTH DRY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ENDOCRINE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTHYROIDISM | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKOCYTOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Patients with at least one TEAE | 65 | ( 45.5) | 39 | ( 27.3) | 0 | ( 0.0) | 42 | ( 32.3) | 43 | ( 33.1) | 3 | ( 2.3) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 35 | ( 24.5) | 10 | ( 7.0) | 0 | ( 0.0) | 25 | ( 19.2) | 12 | ( 9.2) | 1 | ( 0.8) |
| FALL | 11 | ( 7.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 5.4) | 5 | ( 3.8) | 0 | ( 0.0) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 6 | ( 4.2) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 5.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFLICTED INJURY | 7 | ( 4.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 4.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ASTHENIA | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| SYNCOPE | 4 | ( 2.8) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FATIGUE | 2 | ( 1.4) | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| CHEST PAIN | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PAIN | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ALLERGY | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FEVER | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| MEDICATION ERROR | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| ABRASION NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CONDITION AGGRAVATED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FLUSHING | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HERNIA NOS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MALAISE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MONILIASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TEMPERATURE CHANGED SENSATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 20 | ( 14.0) | 12 | ( 8.4) | 0 | ( 0.0) | 15 | ( 11.5) | 20 | ( 15.4) | 3 | ( 2.3) |
| AGITATION | 7 | ( 4.9) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 6.2) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) |
| SOMNOLENCE | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 5 | ( 3.8) | 2 | ( 1.5) |
| CONFUSION | 4 | ( 2.8) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 5 | ( 3.8) | 0 | ( 0.0) |
| INSOMNIA | 3 | ( 2.1) | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| ANXIETY | 5 | ( 3.5) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) |
| DEPRESSION | 4 | ( 2.8) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HALLUCINATION | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DELUSION | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| AGGRESSIVE REACTION | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANOREXIA | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| PARANOID REACTION | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| APATHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| EMOTIONAL LABILITY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| LIBIDO INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| NERVOUSNESS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| PSYCHOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DEMENTIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DEPERSONALIZATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| LIBIDO DECREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| NEUROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 16 | ( 11.2) | 11 | ( 7.7) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 6.2) | 15 | ( 11.5) | 1 | ( 0.8) |
| HEADACHE | 3 | ( 2.1) | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 5 | ( 3.8) | 0 | ( 0.0) |
| DIZZINESS | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 5 | ( 3.8) | 0 | ( 0.0) |
| GAIT ABNORMAL | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY | 1 | ( 0.7) | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| EXTRAPYRAMIDAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERKINESIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CONVULSIONS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOREFLEXIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SPEECH DISORDER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STUPOR | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TREMOR | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ATAXIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) |
| DYSKINESIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOAESTHESIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEURALGIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEUROPATHY PERIPHERAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PTOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VERTIGO | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 16 | ( 11.2) | 9 | ( 6.3) | 0 | ( 0.0) | 12 | ( 9.2) | 10 | ( 7.7) | 0 | ( 0.0) |
| ABDOMINAL PAIN | 3 | ( 2.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| CONSTIPATION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DIARRHOEA | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| NAUSEA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| VOMITING | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPHAGIA | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPEPSIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FAECAL INCONTINENCE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OESOPHAGITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHOIDS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CHANGE IN BOWEL HABITS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COLITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DIVERTICULITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DUODENITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FLATULENCE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTRITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTROESOPHAGEAL REFLUX | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATEMESIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHAGE RECTUM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ILEUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ILEUS PARALYTIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INTESTINAL OBSTRUCTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MELAENA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OESOPHAGEAL STRICTURE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RECTAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STOMATITIS ULCERATIVE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 13 | ( 9.1) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 12 | ( 9.2) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) |
| URINARY TRACT INFECTION | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 6.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| URINARY INCONTINENCE | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATURIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CYSTITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MICTURITION FREQUENCY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BLADDER PROLAPSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSURIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYDRONEPHROSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| POLYURIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL CALCULUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 16 | ( 11.2) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 12 | ( 9.2) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 8 | ( 5.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COUGHING | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPNOEA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| PNEUMONIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHOSPASM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SINUSITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ATELECTASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOXIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RHINITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 10 | ( 7.0) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 9 | ( 6.9) | 6 | ( 4.6) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERTENSION | 4 | ( 2.8) | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 4 | ( 3.1) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ECG ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIOMEGALY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART MURMUR | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTENSION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ECG ABNORMAL SPECIFIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTENSION POSTURAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 14 | ( 9.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 6.2) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| BACK PAIN | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 3.1) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRALGIA | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHROSIS | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYALGIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE WEAKNESS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BURSITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FIBROMYALGIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OSTEOARTHRITIS SPINAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OSTEOMYELITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 4 | ( 2.8) | 6 | ( 4.2) | 0 | ( 0.0) | 10 | ( 7.7) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| WEIGHT DECREASE | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| DEHYDRATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| BUN INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CALCINOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DIABETES MELLITUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERCALCAEMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERLIPAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOKALAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NPN INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PHOSPHATASE ALKALINE INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THIRST | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| WEIGHT INCREASE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 4 | ( 2.8) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 4.6) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) |
| BRADYCARDIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| ARRHYTHMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| TACHYCARDIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) |
| BUNDLE BRANCH BLOCK | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EXTRASYSTOLES | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| QT PROLONGED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SICK SINUS SYNDROME | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 6.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RASH | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN ULCERATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DERMATITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HERPES ZOSTER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LIPODYSTROPHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MELANOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NAIL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PRURITUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RASH ERYTHEMATOUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DRY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEOPLASM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 5.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LYMPHOMA MALIGNANT | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| UTERINE CARCINOMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 3 | ( 2.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHAGE NOS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) |
| PURPURA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BLEEDING TIME INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 5 | ( 3.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MONILIASIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BREAST NEOPLASM BENIGN FEMALE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKORRHOEA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| UTEROVAGINAL PROLAPSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VAGINAL DISCOMFORT | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VAGINAL HAEMORRHAGE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VISION DISORDERS | 4 | ( 2.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CONJUNCTIVITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CATARACT | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GLAUCOMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VISION ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PROSTATIC DISORDER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| IMPOTENCE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 3 | ( 2.1) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANEURYSM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOPHLEBITIS DEEP | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 143) | | | | | | Memantine (N = 130) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEARING DECREASED | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EAR DISORDER NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OTITIS EXTERNA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOSIS CORONARY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEPATIC FUNCTION ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MOUTH DRY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ENDOCRINE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTHYROIDISM | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKOCYTOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

# Inhaltsverzeichnis

**Stellungnahme von der Firma Merz Pharmaceuticals GmbH zum IQWiG Vorbericht Auftragsnummer AO5-19C: Memantin bei Alzheimer Demenz**

**Anhänge**


- Anhang 1: Abkürzungsverzeichnis
- Anhang 2: LOCF Daten der mild-moderate Studien (MMSE< 20) Lu99679, MEM-MD-10 und MEM-MD-12
- Anhang 3: Safety Analysen der Patienten mit einem MMSE<20 der Studien Lu99679, MEM-MD-10 und MEM-MD-12
- Anhang 4: Safety-Meta-Analysen
- Anhang 5: Kommentar von Forest zur fehlenden Auswertung der RUD Daten
- Anhang 6: NPI-D Daten
- Anhang 7: Literatur

Table 8.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n | (%) | MEM (N = 154)<br>n | (%) | Total (N = 302)<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one SAE | 20 | ( 13.5) | 24 | ( 15.6) | 44 | ( 14.6) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 7 | ( 4.7) | 9 | ( 5.8) | 16 | ( 5.3) |
| INFLICTED INJURY | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 1.9) | 5 | ( 1.7) |
| SEPSIS | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 3 | ( 1.0) |
| SYNCOPE | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| CHEST PAIN | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| FALL | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| LEG PAIN | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PAIN | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 6 | ( 4.1) | 4 | ( 2.6) | 10 | ( 3.3) |
| AGITATION | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 1.9) | 5 | ( 1.7) |
| ALZHEIMER'S DISEASE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| DEPRESSION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| DEPRESSION PSYCHOTIC | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| HALLUCINATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PSYCHOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 3 | ( 2.0) | 5 | ( 3.2) | 8 | ( 2.6) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 2 | ( 1.4) | 4 | ( 2.6) | 6 | ( 2.0) |
| CORONARY ARTERY DISORDER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| MITRAL INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 4 | ( 2.7) | 3 | ( 1.9) | 7 | ( 2.3) |
| STUPOR | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.0) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| GAIT ABNORMAL | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 3 | ( 2.0) | 1 | ( 0.6) | 4 | ( 1.3) |
| GASTROENTERITIS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| DIARRHOEA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 1.9) | 4 | ( 1.3) |
| PNEUMONIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| ASTHMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| RESPIRATORY INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| BRADYCARDIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.0) |
| ARTHRITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| ARTHROPATHY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| MUSCLE WEAKNESS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| DEHYDRATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| DIABETES MELLITUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| NEOPLASM | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.1
Incidence of treatment-emergent SAEs by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| PROSTATIC DISORDER | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| URINARY TRACT INFECTION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| PYELONEPHRITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| CHOLELITHIASIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| CELLULITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PERIPHERAL GANGRENE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PERIPHERAL ISCHAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with SAEs

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.1.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 054/9306 | 3079 | 72/M/White | INFLICTED INJURY | 10/25/2002<br>11/02/2002 | 06/27/2002<br>12/09/2002 | 121 | Moderate/<br>Not related |
| | 054/9307 | 3080 | 77/F/White | * LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 10/07/2002<br>Ongoing | 06/28/2002<br>10/11/2002 | 102 | Severe/<br>Not related |
| | 057/9306 | 3330 | 79/M/White | PROSTATIC DISORDER | 12/15/2002<br>Ongoing | 08/21/2002<br>02/02/2003 | 117 | Severe/<br>Not related |
| | 057/9309 | 3487 | 85/F/White | SYNCOPE | 01/08/2003<br>01/08/2003 | 08/30/2002<br>02/10/2003 | 132 | Moderate/<br>Not related |
| | 059/9306 | 3501 | 86/M/White | PERIPHERAL GANGRENE | 01/05/2003<br>01/07/2003 | 08/30/2002<br>02/20/2003 | 129 | Severe/<br>Not related |
| | | | | PERIPHERAL ISCHAEMIA | 01/05/2003<br>01/07/2003 | 08/30/2002<br>02/20/2003 | 129 | Severe/<br>Not related |
| | 059/9307 | 3497 | 81/M/White | CELLULITIS | 12/11/2002<br>02/12/2003 | 08/29/2002<br>02/11/2003 | 105 | Severe/<br>Not related |
| | | | | FIBRILLATION ATRIAL | 02/12/2003<br>Ongoing | 08/29/2002<br>02/11/2003 | 168 | Moderate/<br>Possibly related |
| | | | | MUSCLE WEAKNESS | 11/25/2002<br>11/27/2002 | 08/29/2002<br>02/11/2003 | 89 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 059/9307 | 3497 | 81/M/White | MYOCARDIAL INFARCTION | 02/12/2003<br>02/12/2003 | 08/29/2002<br>02/11/2003 | 168 | Mild/ Possibly related |
| | 063/9306 | 3366 | 86/M/White | CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 09/23/2002<br>09/25/2002 | 07/25/2002<br>01/06/2003 | 61 | Moderate/ Not related |
| | 063/9307 | 3541 | 63/M/White | * ALZHEIMER'S DISEASE | 12/19/2002<br>01/09/2003 | 08/28/2002<br>12/18/2002 | 114 | Severe/ Not related |
| | 064/9311 | 3203 | 73/M/White | AGITATION | 09/22/2002<br>Ongoing | 08/19/2002<br>09/22/2002 | 35 | Severe/ Possibly related |
| | 064/9313 | 3207 | 72/M/Hispanic | MYOCARDIAL INFARCTION | 01/19/2003<br>01/19/2003 | 09/05/2002<br>02/19/2003 | 137 | Severe/ Not related |
| | 066/9315 | 3587 | 79/F/White | * CARDIAC FAILURE | 09/01/2002<br>09/13/2002 | 08/27/2002<br>09/08/2002 | 6 | Severe/ Not related |
| | | | | * MITRAL INSUFFICIENCY | 09/01/2002<br>09/13/2002 | 08/27/2002<br>09/08/2002 | 6 | Severe/ Not related |
| | 067/9304 | 3052 | 75/F/White | * PAIN | 10/27/2002<br>Ongoing | 06/24/2002<br>10/29/2002 | 126 | Moderate/ Not related |
| | | | | DIABETES MELLITUS | 09/18/2002<br>09/25/2002 | 06/24/2002<br>10/29/2002 | 87 | Severe/ Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 067/9304 | 3052 | 75/F/White | DIABETES MELLITUS | 10/15/2002<br>10/18/2002 | 06/24/2002<br>10/29/2002 | 114 | Severe/<br>Not related |
| | | | | | 10/31/2002<br>Ongoing | 06/24/2002<br>10/29/2002 | 130 | Severe/<br>Not related |
| | 067/9323 | 3459 | 74/M/White | * INFLICTED INJURY | 12/13/2002<br>12/19/2002 | 08/29/2002<br>12/10/2002 | 107 | Severe/<br>Not related |
| | | | | SEPSIS | 12/14/2002<br>01/03/2003 | 08/29/2002<br>12/10/2002 | 108 | Severe/<br>Not related |
| | 070/9303 | 3012 | 74/M/White | * INFLICTED INJURY | 07/14/2002<br>07/18/2002 | 06/17/2002<br>07/13/2002 | 28 | Severe/<br>Not related |
| | | | | PNEUMONIA | 07/14/2002<br>07/22/2002 | 06/17/2002<br>07/13/2002 | 28 | Moderate/<br>Not related |
| | 070/9311 | 3062 | 81/F/White | GAIT ABNORMAL | 11/04/2002<br>11/07/2002 | 07/05/2002<br>12/19/2002 | 123 | Severe/<br>Not related |
| | 070/9317 | 3308 | 75/M/White | CEREBROVASCULAR DISORDER | 11/18/2002<br>11/20/2002 | 07/19/2002<br>01/01/2003 | 123 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | SEPSIS | 10/14/2002<br>10/24/2002 | 07/19/2002<br>01/01/2003 | 88 | Severe/<br>Not related |
| | 070/9320 | 3312 | 81/F/White | LEG PAIN | 09/18/2002<br>09/28/2002 | 07/29/2002<br>01/15/2003 | 52 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 074/9328 | 3371 | 67/M/White | * CEREBROVASCULAR DISORDER | 09/05/2002<br>09/05/2002 | 08/01/2002<br>09/04/2002 | 36 | Moderate/<br>Not related |
| | 075/9309 | 3138 | 71/F/White | CHEST PAIN | 01/17/2003<br>01/18/2003 | 07/31/2002<br>01/12/2003 | 171 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | GASTROENTERITIS | 01/12/2003<br>01/16/2003 | 07/31/2002<br>01/12/2003 | 166 | Moderate/<br>Not related |
| | 077/9320 | 3176 | 83/F/White | MYOCARDIAL INFARCTION | 08/19/2002<br>09/06/2002 | 08/13/2002<br>08/21/2002 | 7 | Mild/<br>Not related |
| | 082/9303 | 3210 | 76/F/White | PYELONEPHRITIS | 08/25/2002<br>08/31/2002 | 07/23/2002<br>01/07/2003 | 34 | Severe/<br>Not related |
| | | | | RENAL FUNCTION ABNORMAL | 08/26/2002<br>08/31/2002 | 07/23/2002<br>01/07/2003 | 35 | Severe/<br>Not related |
| | | | | SEPSIS | 08/25/2002<br>09/05/2002 | 07/23/2002<br>01/07/2003 | 34 | Severe/<br>Not related |
| | | | | URINARY TRACT INFECTION | 08/26/2002<br>12/19/2002 | 07/23/2002<br>01/07/2003 | 35 | Severe/<br>Not related |
| | 083/9309 | 3298 | 57/M/White | AGITATION | 09/11/2002<br>09/11/2002 | 07/26/2002<br>01/08/2003 | 48 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | DEPRESSION | 09/11/2002<br>09/12/2002 | 07/26/2002<br>01/08/2003 | 48 | Mild/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 086/9303 | 3158 | 81/M/White | ARTHRITIS | 09/30/2002<br>Ongoing | 06/28/2002<br>12/10/2002 | 95 | Severe/<br>Not related |
| | 090/9316 | 3193 | 74/F/White | AGITATION | 08/14/2002<br>08/16/2002 | 07/19/2002<br>12/30/2002 | 27 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | ASTHMA | 08/11/2002<br>08/13/2002 | 07/19/2002<br>12/30/2002 | 24 | Mild/<br>Not related |
| | | | | MYOCARDIAL INFARCTION | 08/13/2002<br>08/16/2002 | 07/19/2002<br>12/30/2002 | 26 | Severe/<br>Not related |
| | | | | RESPIRATORY INSUFFICIENCY | 08/11/2002<br>08/13/2002 | 07/19/2002<br>12/30/2002 | 24 | Mild/<br>Not related |
| Placebo | 051/9316 | 3545 | 75/M/White | * MYOCARDIAL INFARCTION | 01/22/2003<br>01/25/2003 | 08/30/2002<br>01/21/2003 | 146 | Severe/<br>Not related |
| | | | | SYNCOPE | 01/22/2003<br>01/25/2003 | 08/30/2002<br>01/21/2003 | 146 | Severe/<br>Not related |
| | 054/9301 | 3077 | 75/F/White | CEREBROVASCULAR DISORDER | 01/17/2003<br>01/17/2003 | 06/18/2002<br>12/03/2002 | 214 | Moderate/<br>Not related |
| | 054/9315 | 3482 | 64/M/White | BRADYCARDIA | 09/24/2002<br>09/27/2002 | 09/04/2002<br>02/19/2003 | 21 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | SYNCOPE | 09/24/2002<br>09/24/2002 | 09/04/2002<br>02/19/2003 | 21 | Moderate/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 058/9310 | 3395 | 74/F/White | ARTHROPATHY | 02/04/2003<br>Ongoing | 08/16/2002<br>02/03/2003 | 173 | Mild/<br>Not related |
| | 062/9305 | 3295 | 86/F/White | FALL | 12/30/2002<br>02/03/2003 | 09/06/2002<br>02/23/2003 | 116 | Moderate/<br>Possibly related |
| | | | | GASTROENTERITIS | 10/08/2002<br>10/09/2002 | 09/06/2002<br>02/23/2003 | 33 | Mild/<br>Not related |
| | | | | PNEUMONIA | 01/22/2003<br>02/03/2003 | 09/06/2002<br>02/23/2003 | 139 | Mild/<br>Not related |
| | 063/9302 | 3185 | 67/M/White | HALLUCINATION | 12/26/2002<br>12/30/2002 | 07/02/2002<br>12/17/2002 | 178 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | PROSTATIC DISORDER | 12/26/2002<br>12/30/2002 | 07/02/2002<br>12/17/2002 | 178 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | STUPOR | 12/26/2002<br>12/30/2002 | 07/02/2002<br>12/17/2002 | 178 | Moderate/<br>Not related |
| | 064/9308 | 3202 | 72/F/White | ALZHEIMER'S DISEASE | 02/02/2003<br>02/06/2003 | 08/08/2002<br>01/22/2003 | 179 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | CARDIAC FAILURE | 02/02/2003<br>Ongoing | 08/08/2002<br>01/22/2003 | 179 | Moderate/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 064/9308 | 3202 | 72/F/White | FIBRILLATION ATRIAL | 02/02/2003<br>Ongoing | 08/08/2002<br>01/22/2003 | 179 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | URINARY TRACT INFECTION | 02/02/2003<br>02/09/2003 | 08/08/2002<br>01/22/2003 | 179 | Severe/<br>Not related |
| | 065/9324 | 3280 | 71/M/White | AGITATION | 11/17/2002<br>Ongoing | 07/22/2002<br>11/26/2002 | 119 | Severe/<br>Possibly related |
| | | | | GAIT ABNORMAL | 11/17/2002<br>Ongoing | 07/22/2002<br>11/26/2002 | 119 | Severe/<br>Possibly related |
| | 067/9306 | 3241 | 73/M/White | CHOLELITHIASIS | 08/26/2002<br>08/30/2002 | 07/08/2002<br>12/19/2002 | 50 | Severe/<br>Not related |
| | 067/9317 | 3455 | 59/F/Black | * PSYCHOSIS | 08/27/2002<br>09/10/2002 | 08/13/2002<br>09/03/2002 | 15 | Moderate/<br>Possibly related |
| | | | | CORONARY ARTERY DISORDER | 09/18/2002<br>09/23/2002 | 08/13/2002<br>09/03/2002 | 37 | Severe/<br>Not related |
| | | | | MYOCARDIAL INFARCTION | 09/05/2002<br>09/10/2002 | 08/13/2002<br>09/03/2002 | 24 | Severe/<br>Possibly related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 070/9319 | 3310 | 81/F/White | STUPOR | 12/31/2002<br>01/06/2003 | 07/24/2002<br>01/07/2003 | 161 | Moderate/<br>Not related |
| | 070/9322 | 3465 | 79/M/White | * STUPOR | 01/18/2003<br>Ongoing | 08/06/2002<br>01/21/2003 | 166 | Severe/<br>Not related |
| | 074/9302 | 3098 | 87/F/White | * INFLICTED INJURY | 11/19/2002<br>11/23/2002 | 06/20/2002<br>12/07/2002 | 153 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | NEOPLASM NOS | 01/13/2003<br>01/17/2003 | 06/20/2002<br>12/07/2002 | 208 | Moderate/<br>Not related |
| | 074/9306 | 3130 | 83/F/White | * INFLICTED INJURY | 12/16/2002<br>02/06/2003 | 07/02/2002<br>12/15/2002 | 168 | Moderate/<br>Not related |
| | 074/9313 | 3268 | 58/F/White | DEPRESSION PSYCHOTIC | 11/14/2002<br>12/03/2002 | 07/23/2002<br>11/10/2002 | 115 | Severe/<br>Possibly related |
| | 083/9311 | 3449 | 72/M/White | DEHYDRATION | 09/13/2002<br>09/19/2002 | 08/02/2002<br>01/15/2003 | 43 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | DIARRHOEA | 09/13/2002<br>09/19/2002 | 08/02/2002<br>01/15/2003 | 43 | Severe/<br>Not related |
| | 085/9307 | 3006 | 70/M/White | FALL | 08/28/2002<br>08/28/2002 | 06/21/2002<br>12/02/2002 | 69 | Moderate/<br>Possibly related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.2
All Serious Adverse Events
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | SAE Preferred Term | SAE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 085/9321 | 3259 | 61/M/White | * AGITATION | 11/15/2002<br>12/26/2002 | 07/31/2002<br>11/15/2002 | 108 | Severe/<br>Not related |
| | 086/9317 | 3342 | 79/F/White | GASTROENTERITIS | 10/02/2002<br>10/03/2002 | 07/24/2002<br>01/07/2003 | 71 | Severe/<br>Not related |
| | 087/9311 | 3179 | 74/F/White | * BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 08/04/2002<br>Ongoing | 07/30/2002<br>08/03/2002 | 6 | Severe/<br>Not related |
| | 090/9319 | 3196 | 66/M/White | CHEST PAIN | 08/07/2002<br>08/07/2002 | 07/30/2002<br>01/12/2003 | 9 | Moderate/<br>Not related |
| | | | | CORONARY ARTERY DISORDER | 08/08/2002<br>Ongoing | 07/30/2002<br>01/12/2003 | 10 | Mild/<br>Not related |

Note: Day of SAE Start = SAE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Study drug discontinued due to this SAE.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.2.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.3
Listing of Patients Who Died
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | DB Medication Start/Stop Date | Principal Cause of Death | Date of Death | Day of Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 063/9307 | 3541 | 63/M/White | 08/28/2002<br>12/18/2002 | COMPLICATIONS OF ALZHEIMER'S DISEASE | 01/09/2003 | 135 |
| | 066/9315 | 3587 | 79/F/White | 08/27/2002<br>09/08/2002 | CONGESTIVE HEART FAILURE COMPLICATIONS | 09/13/2002 | 18 |
| | 077/9320 | 3176 | 83/F/White | 08/13/2002<br>08/21/2002 | MYOCARDIAL INFARCTION | 09/06/2002 | 25 |
| Placebo | 051/9316 | 3545 | 75/M/White | 08/30/2002<br>01/21/2003 | ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION | 01/25/2003 | 149 |
| | 085/9321 | 3259 | 61/M/White | 07/31/2002<br>11/15/2002 | ALZHEIMER'S DISEASE | 12/26/2002 | 149 |

Note: Day of Death = Date of Death - Start Date of Double-Blind medication + 1.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.3.sas
Created: 03SEP2008
Page 1 of 1

Table 8.4
Incidence of Adverse Events Associated with Discontinuation by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one AE | 15 | ( 10.1) | 11 | ( 7.1) | 26 | ( 8.6) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 4 | ( 2.7) | 4 | ( 2.6) | 8 | ( 2.6) |
| INFLICTED INJURY | 3 | ( 2.0) | 2 | ( 1.3) | 5 | ( 1.7) |
| FALL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| FATIGUE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PAIN | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 4 | ( 2.7) | 4 | ( 2.6) | 8 | ( 2.6) |
| DIZZINESS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| TREMOR | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| GAIT ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| NEURALGIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| STUPOR | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 5 | ( 3.4) | 2 | ( 1.3) | 7 | ( 2.3) |
| AGITATION | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 1.3) |
| ALZHEIMER'S DISEASE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| ANOREXIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| ANXIETY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| DELUSION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| HALLUCINATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| INSOMNIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PSYCHOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| MITRAL INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients who discontinued due to an adverse event

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.4.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.4
Incidence of Adverse Events Associated with Discontinuation by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n (%) | MEM (N = 154)<br>n (%) | Total (N = 302)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| NEOPLASM | 1 ( 0.7) | 1 ( 0.6) | 2 ( 0.7) |
| BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| CARDIAC FAILURE | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.6) | 1 ( 0.3) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |
| URINARY INCONTINENCE | 1 ( 0.7) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients who discontinued due to an adverse event

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.4.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 054/9307 | 3080 | 77/F/White | * LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 10/07/2002<br>Ongoing | 06/28/2002<br>10/11/2002 | 102 | Severe/<br>Not related |
| | 063/9307 | 3541 | 63/M/White | * ALZHEIMER'S DISEASE | 12/19/2002<br>01/09/2003 | 08/28/2002<br>12/18/2002 | 114 | Severe/<br>Not related |
| | 066/9315 | 3587 | 79/F/White | * CARDIAC FAILURE | 09/01/2002<br>09/13/2002 | 08/27/2002<br>09/08/2002 | 6 | Severe/<br>Not related |
| | | | | * MITRAL INSUFFICIENCY | 09/01/2002<br>09/13/2002 | 08/27/2002<br>09/08/2002 | 6 | Severe/<br>Not related |
| | 067/9304 | 3052 | 75/F/White | * PAIN | 10/27/2002<br>Ongoing | 06/24/2002<br>10/29/2002 | 126 | Moderate/<br>Not related |
| | 067/9323 | 3459 | 74/M/White | * INFLICTED INJURY | 12/13/2002<br>12/19/2002 | 08/29/2002<br>12/10/2002 | 107 | Severe/<br>Not related |
| | 070/9303 | 3012 | 74/M/White | * INFLICTED INJURY | 07/14/2002<br>07/18/2002 | 06/17/2002<br>07/13/2002 | 28 | Severe/<br>Not related |
| | 074/9305 | 3129 | 76/M/White | INSOMNIA | 06/14/2002<br>07/20/2002 | 06/27/2002<br>07/27/2002 | -12 | Moderate/<br>Not related |
| | 074/9328 | 3371 | 67/M/White | * CEREBROVASCULAR DISORDER | 09/05/2002<br>09/05/2002 | 08/01/2002<br>09/04/2002 | 36 | Moderate/<br>Not related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Memantine | 077/9320 | 3176 | 83/F/White | ENCEPHALOPATHY | 08/14/2002<br>09/06/2002 | 08/13/2002<br>08/21/2002 | 2 | Moderate/ Probably related |
| | 085/9318 | 3255 | 77/F/White | TREMOR | 08/24/2002<br>08/24/2002 | 07/11/2002<br>08/23/2002 | 45 | Moderate/ Possibly related |
| | 087/9312 | 3180 | 80/F/White | FATIGUE | 09/14/2002<br>09/27/2002 | 08/14/2002<br>09/16/2002 | 32 | Severe/ Possibly related |
| | | | | | | 08/14/2002<br>09/16/2002 | 32 | Severe/ Possibly related |
| | | | | GAIT ABNORMAL | 08/15/2002<br>09/27/2002 | 08/14/2002<br>09/16/2002 | 2 | Moderate/ Possibly related |
| | | | | TREMOR | 09/13/2002<br>09/27/2002 | 08/14/2002<br>09/16/2002 | 31 | Severe/ Possibly related |
| Placebo | 051/9316 | 3545 | 75/M/White | * MYOCARDIAL INFARCTION | 01/22/2003<br>01/25/2003 | 08/30/2002<br>01/21/2003 | 146 | Severe/ Not related |
| | 058/9308 | 3393 | 72/F/White | DIZZINESS | 01/08/2003<br>Ongoing | 08/14/2002<br>12/14/2002 | 148 | Mild/ Not related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 059/9303 | 3427 | 69/F/White | ANXIETY | 11/12/2002<br>Ongoing | 08/28/2002<br>11/12/2002 | 77 | Moderate/<br>Not related |
| | 060/9304 | 3115 | 84/M/White | INFLICTED INJURY | 09/11/2002<br>Ongoing | 07/02/2002<br>09/10/2002 | 72 | Moderate/<br>Not related |
| | 063/9311 | 3543 | 74/F/White | AGITATION | 10/10/2002<br>02/10/2003 | 09/03/2002<br>10/20/2002 | 38 | Moderate/<br>Not related |
| | 065/9307 | 3028 | 77/F/White | URINARY INCONTINENCE | 07/uu/2002<br>08/uu/2002 | 06/19/2002<br>07/30/2002 | . | Moderate/<br>Possibly related |
| | 067/9317 | 3455 | 59/F/Black | * PSYCHOSIS | 08/27/2002<br>09/10/2002 | 08/13/2002<br>09/03/2002 | 15 | Moderate/<br>Possibly related |
| | | | | AGITATION | 08/29/2002<br>09/10/2002 | 08/13/2002<br>09/03/2002 | 17 | Moderate/<br>Possibly related |
| | | | | DELUSION | 08/29/2002<br>09/10/2002 | 08/13/2002<br>09/03/2002 | 17 | Moderate/<br>Possibly related |
| | 070/9322 | 3465 | 79/M/White | * STUPOR | 01/18/2003<br>Ongoing | 08/06/2002<br>01/21/2003 | 166 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 074/9302 | 3098 | 87/F/White | * INFLICTED INJURY | 11/19/2002<br>11/23/2002 | 06/20/2002<br>12/07/2002 | 153 | Moderate/<br>Not related |
| | 074/9306 | 3130 | 83/F/White | * INFLICTED INJURY | 12/16/2002<br>02/06/2003 | 07/02/2002<br>12/15/2002 | 168 | Moderate/<br>Not related |
| | 074/9313 | 3268 | 58/F/White | AGITATION | 10/30/2002<br>12/30/2002 | 07/23/2002<br>11/10/2002 | 100 | Severe/<br>Possibly related |
| | | | | ANOREXIA | 10/30/2002<br>11/13/2002 | 07/23/2002<br>11/10/2002 | 100 | Severe/<br>Possibly related |
| | | | | HALLUCINATION | 11/01/2002<br>12/03/2002 | 07/23/2002<br>11/10/2002 | 102 | Severe/<br>Possibly related |
| | 078/9304 | 3102 | 81/M/White | NEURALGIA | 08/19/2002<br>Ongoing | 07/03/2002<br>08/27/2002 | 48 | Severe/<br>Not related |
| | 085/9321 | 3259 | 61/M/White | * AGITATION | 11/15/2002<br>12/26/2002 | 07/31/2002<br>11/15/2002 | 108 | Severe/<br>Not related |
| | 086/9307 | 3157 | 76/M/White | DIZZINESS | 08/01/2002<br>Ongoing | 06/28/2002<br>08/24/2002 | 35 | Moderate/<br>Possibly related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.5
Listing of Patients Who Discontinued Due to Adverse Event
Safety Population (MMSE<20)

| Treatment Group | Center/ Screen No. | Random. Number | Age/Sex/Race | AE Preferred Term | AE Start/ Stop Date | DB Medication Start/Stop Date | Day of SAE start | Severity/ Relationship to Study Drug |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 086/9307 | 3157 | 76/M/White | FALL | 08/19/2002<br>08/19/2002 | 06/28/2002<br>08/24/2002 | 53 | Mild/<br>Possibly related |
| | | | | | 08/25/2002<br>08/25/2002 | 06/28/2002<br>08/24/2002 | 59 | Mild/<br>Possibly related |
| | 087/9311 | 3179 | 74/F/White | * BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 08/04/2002<br>Ongoing | 07/30/2002<br>08/03/2002 | 6 | Severe/<br>Not related |

Note: Day of AE Start = AE Start Date - Start Date of Double-Blind medication + 1.
* = Serious adverse event.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.5.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients with at least one TEAE | 118 | ( 79.7) | 126 | ( 81.8) | 244 | ( 80.8) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 45 | ( 30.4) | 52 | ( 33.8) | 97 | ( 32.1) |
| FALL | 13 | ( 8.8) | 18 | ( 11.7) | 31 | ( 10.3) |
| INFLICTED INJURY | 12 | ( 8.1) | 15 | ( 9.7) | 27 | ( 8.9) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 7 | ( 4.7) | 11 | ( 7.1) | 18 | ( 6.0) |
| PAIN | 5 | ( 3.4) | 6 | ( 3.9) | 11 | ( 3.6) |
| FATIGUE | 2 | ( 1.4) | 5 | ( 3.2) | 7 | ( 2.3) |
| CHEST PAIN | 4 | ( 2.7) | 2 | ( 1.3) | 6 | ( 2.0) |
| ASTHENIA | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 1.9) | 5 | ( 1.7) |
| FEVER | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 1.9) | 5 | ( 1.7) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 3 | ( 2.0) | 2 | ( 1.3) | 5 | ( 1.7) |
| SYNCOPE | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.3) | 4 | ( 1.3) |
| SEPSIS | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 3 | ( 1.0) |
| ALLERGIC REACTION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| HERNIA NOS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| OEDEMA | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| ALLERGY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| CYST NOS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| INFECTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| INFECTION FUNGAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| INFECTION VIRAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| LEG PAIN | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| OEDEMA DEPENDENT | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| RIGORS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| SCAR | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 48 | ( 32.4) | 40 | ( 26.0) | 88 | ( 29.1) |
| AGITATION | 15 | ( 10.1) | 14 | ( 9.1) | 29 | ( 9.6) |
| DEPRESSION | 10 | ( 6.8) | 9 | ( 5.8) | 19 | ( 6.3) |
| CONFUSION | 8 | ( 5.4) | 7 | ( 4.5) | 15 | ( 5.0) |
| INSOMNIA | 9 | ( 6.1) | 6 | ( 3.9) | 15 | ( 5.0) |
| SOMNOLENCE | 6 | ( 4.1) | 5 | ( 3.2) | 11 | ( 3.6) |
| HALLUCINATION | 5 | ( 3.4) | 4 | ( 2.6) | 9 | ( 3.0) |
| ANXIETY | 5 | ( 3.4) | 3 | ( 1.9) | 8 | ( 2.6) |
| ANOREXIA | 4 | ( 2.7) | 2 | ( 1.3) | 6 | ( 2.0) |
| DELUSION | 3 | ( 2.0) | 2 | ( 1.3) | 5 | ( 1.7) |
| ALZHEIMER'S DISEASE | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.0) |
| APATHY | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.0) |
| EMOTIONAL LABILITY | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| AGGRESSIVE REACTION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| DELIRIUM | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| MANIC REACTION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| NERVOUSNESS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| SLEEP DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| APPETITE INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| COGNITIVE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| DEPRESSION PSYCHOTIC | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PARANOID REACTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PARONIRIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PSYCHOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| SNORING | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 40 | ( 27.0) | 36 | ( 23.4) | 76 | ( 25.2) |
| DIARRHOEA | 14 | ( 9.5) | 10 | ( 6.5) | 24 | ( 7.9) |
| NAUSEA | 6 | ( 4.1) | 7 | ( 4.5) | 13 | ( 4.3) |
| VOMITING | 5 | ( 3.4) | 7 | ( 4.5) | 12 | ( 4.0) |
| CONSTIPATION | 2 | ( 1.4) | 7 | ( 4.5) | 9 | ( 3.0) |
| DYSPEPSIA | 3 | ( 2.0) | 4 | ( 2.6) | 7 | ( 2.3) |
| TOOTH DISORDER | 3 | ( 2.0) | 4 | ( 2.6) | 7 | ( 2.3) |
| ABDOMINAL PAIN | 3 | ( 2.0) | 3 | ( 1.9) | 6 | ( 2.0) |
| FAECAL INCONTINENCE | 1 | ( 0.7) | 4 | ( 2.6) | 5 | ( 1.7) |
| GASTROENTERITIS | 3 | ( 2.0) | 2 | ( 1.3) | 5 | ( 1.7) |
| FLATULENCE | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| GASTRITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| TOOTH CARIES | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| ACHALASIA CARDIAE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| DIVERTICULOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| DYSPHAGIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| ERUCTATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| GASTROESOPHAGEAL REFLUX | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| GI NEOPLASM BENIGN | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| GINGIVITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| HAEMORRHAGE RECTUM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| HAEMORRHOIDS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| OESOPHAGITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PEPTIC ULCER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| STOMATITIS ULCERATIVE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| TOOTH ACHE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n | <br>(%) | MEM (N = 154)<br>n | <br>(%) | Total (N = 302)<br>n | <br>(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 32 | ( 21.6) | 41 | ( 26.6) | 73 | ( 24.2) |
| DIZZINESS | 13 | ( 8.8) | 13 | ( 8.4) | 26 | ( 8.6) |
| GAIT ABNORMAL | 5 | ( 3.4) | 11 | ( 7.1) | 16 | ( 5.3) |
| HEADACHE | 7 | ( 4.7) | 4 | ( 2.6) | 11 | ( 3.6) |
| TREMOR | 2 | ( 1.4) | 6 | ( 3.9) | 8 | ( 2.6) |
| ATAXIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.0) |
| NEURALGIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| STUPOR | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.0) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| HYPERKINESIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| HYPOREFLEXIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| COMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| DYSAESTHESIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| HYPOAESTHESIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| NEUROPATHY PERIPHERAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| SPEECH DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| VERTIGO | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n | <br>(%) | MEM (N = 154)<br>n | <br>(%) | Total (N = 302)<br>n | <br>(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 17 | ( 11.5) | 19 | ( 12.3) | 36 | ( 11.9) |
| BACK PAIN | 7 | ( 4.7) | 6 | ( 3.9) | 13 | ( 4.3) |
| ARTHRALGIA | 3 | ( 2.0) | 7 | ( 4.5) | 10 | ( 3.3) |
| MYALGIA | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.0) |
| ARTHRITIS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| ARTHROPATHY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| ARTHROSIS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| BONE DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| MUSCLE WEAKNESS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| OSTEOPOROSIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| TENDINITIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| SYNOVITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 11 | ( 7.4) | 25 | ( 16.2) | 36 | ( 11.9) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 5 | ( 3.4) | 8 | ( 5.2) | 13 | ( 4.3) |
| COUGHING | 3 | ( 2.0) | 7 | ( 4.5) | 10 | ( 3.3) |
| RHINITIS | 3 | ( 2.0) | 5 | ( 3.2) | 8 | ( 2.6) |
| DYSPNOEA | 1 | ( 0.7) | 5 | ( 3.2) | 6 | ( 2.0) |
| PNEUMONIA | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 1.9) | 4 | ( 1.3) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.0) |
| PHARYNGITIS | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.0) |
| RESPIRATORY INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| SINUSITIS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| AIRWAYS OBSTRUCTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| ASTHMA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| BRONCHITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| BRONCHOSPASM | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| HYPERTENSION PULMONARY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| LARYNGITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PLEURAL EFFUSION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PNEUMONITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PULMONARY INFILTRATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 9 | ( 6.1) | 26 | ( 16.9) | 35 | ( 11.6) |
| RASH | 1 | ( 0.7) | 6 | ( 3.9) | 7 | ( 2.3) |
| RASH ERYTHEMATOUS | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 4.5) | 7 | ( 2.3) |
| CELLULITIS | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.3) | 4 | ( 1.3) |
| HYPERKERATOSIS | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 1.9) | 4 | ( 1.3) |
| SKIN DRY | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.0) |
| HERPES ZOSTER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| NAEVUS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| PRURITUS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| PSORIASIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| SKIN DISORDER | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| SKIN ULCERATION | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| BULLOUS ERUPTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| DERMATITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| SKIN DISCOLOURATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| SKIN EXFOLIATION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| SKIN NODULE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| VERRUCA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 14 | ( 9.5) | 16 | ( 10.4) | 30 | ( 9.9) |
| URINARY TRACT INFECTION | 8 | ( 5.4) | 8 | ( 5.2) | 16 | ( 5.3) |
| URINARY INCONTINENCE | 5 | ( 3.4) | 5 | ( 3.2) | 10 | ( 3.3) |
| CYSTITIS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| HAEMATURIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| RENAL CYST | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| MICTURITION FREQUENCY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PYELONEPHRITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| RENAL CALCULUS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 10 | ( 6.8) | 16 | ( 10.4) | 26 | ( 8.6) |
| WEIGHT DECREASE | 3 | ( 2.0) | 7 | ( 4.5) | 10 | ( 3.3) |
| WEIGHT INCREASE | 1 | ( 0.7) | 4 | ( 2.6) | 5 | ( 1.7) |
| DEHYDRATION | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.0) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| HYPERGLYCAEMIA | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 3 | ( 1.0) |
| DIABETES MELLITUS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| HYPOKALAEMIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| GLUCOSE TOLERANCE ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| GOUT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| LOW DENSITY LIPOPROTEIN INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 6 | ( 4.1) | 17 | ( 11.0) | 23 | ( 7.6) |
| HYPERTENSION | 2 | ( 1.4) | 7 | ( 4.5) | 9 | ( 3.0) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 0.7) | 4 | ( 2.6) | 5 | ( 1.7) |
| CARDIOMEGALY | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| ECG ABNORMAL SPECIFIC | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| HEART MURMUR | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| CARDIAC FAILURE LEFT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| ECG ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| HEART DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| HYPOTENSION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PULSE WEAK | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n | (%) | MEM (N = 154)<br>n | (%) | Total (N = 302)<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 9 | ( 6.1) | 7 | ( 4.5) | 16 | ( 5.3) |
| BRADYCARDIA | 4 | ( 2.7) | 2 | ( 1.3) | 6 | ( 2.0) |
| TACHYCARDIA | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.3) | 4 | ( 1.3) |
| ARRHYTHMIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| ARRHYTHMIA ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| BUNDLE BRANCH BLOCK | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| PALPITATION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| QT PROLONGED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| T WAVE INVERSION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| TACHYCARDIA SUPRAVENTRICULAR | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| VISION DISORDERS | 7 | ( 4.7) | 9 | ( 5.8) | 16 | ( 5.3) |
| CATARACT | 2 | ( 1.4) | 4 | ( 2.6) | 6 | ( 2.0) |
| BLEPHARITIS | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.0) |
| CONJUNCTIVITIS | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.0) |
| VISION ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| EYE PAIN | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| MACULA LUTEA DEGENERATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| XEROPHTHALMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 5 | ( 3.4) | 7 | ( 4.5) | 12 | ( 4.0) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 2 | ( 1.4) | 4 | ( 2.6) | 6 | ( 2.0) |
| MITRAL INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 3 | ( 1.0) |
| ANGINA PECTORIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| CORONARY ARTERY DISORDER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| AORTIC VALVE INCOMPETENCE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| HEART VALVE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148) n | (%) | MEM (N = 154) n | (%) | Total (N = 302) n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NEOPLASM | 9 | ( 6.1) | 2 | ( 1.3) | 11 | ( 3.6) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.0) |
| NEOPLASM NOS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 0.7) |
| BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| LIPOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 5 | ( 3.4) | 1 | ( 0.6) | 6 | ( 2.0) |
| EAR DISORDER NOS | 4 | ( 2.7) | 1 | ( 0.6) | 5 | ( 1.7) |
| TINNITUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 3.9) | 6 | ( 2.0) |
| PURPURA | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 5 | ( 1.7) |
| THROMBOCYTOPENIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 3 | ( 2.0) | 2 | ( 1.3) | 5 | ( 1.7) |
| ANEURYSM | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 0.7) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| PERIPHERAL GANGRENE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| PERIPHERAL ISCHAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| THROMBOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| VEIN VARICOSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 3 | ( 2.0) | 1 | ( 0.6) | 4 | ( 1.3) |
| ANAEMIA | 3 | ( 2.0) | 1 | ( 0.6) | 4 | ( 1.3) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.3) | 4 | ( 1.3) |
| PROSTATIC DISORDER | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.3) | 4 | ( 1.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.6
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, and Treatment Group
Safety Population (MMSE<20)

| Body System<br>Preferred Term | PBO (N = 148)<br>n | (%) | MEM (N = 154)<br>n | (%) | Total (N = 302)<br>n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.0) |
| CHOLELITHIASIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| HEPATOMEGALY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| SGPT INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| MONILIASIS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 0.7) |
| AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| SWEATING INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.3) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |
| LEUKOCYTOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.3) |

Note: Percentages calculated as 100x(n/N)
N = Number of patients in the named population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.6.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Patients with at least one TEAE | 42 | ( 28.4) | 61 | ( 41.2) | 15 | ( 10.1) | 43 | ( 27.9) | 61 | ( 39.6) | 22 | ( 14.3) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 18 | ( 12.2) | 25 | ( 16.9) | 2 | ( 1.4) | 22 | ( 14.3) | 23 | ( 14.9) | 7 | ( 4.5) |
| FALL | 3 | ( 2.0) | 10 | ( 6.8) | 0 | ( 0.0) | 11 | ( 7.1) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) |
| INFLICTED INJURY | 6 | ( 4.1) | 5 | ( 3.4) | 1 | ( 0.7) | 5 | ( 3.2) | 7 | ( 4.5) | 3 | ( 1.9) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 4 | ( 2.7) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 10 | ( 6.5) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PAIN | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) |
| FATIGUE | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) |
| CHEST PAIN | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ASTHENIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| FEVER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| SYNCOPE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| SEPSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) |
| ALLERGIC REACTION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HERNIA NOS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ALLERGY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CYST NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION FUNGAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION VIRAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEG PAIN | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| OEDEMA DEPENDENT | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RIGORS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| SCAR | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 18 | ( 12.2) | 27 | ( 18.2) | 3 | ( 2.0) | 18 | ( 11.7) | 18 | ( 11.7) | 4 | ( 2.6) |
| AGITATION | 4 | ( 2.7) | 8 | ( 5.4) | 3 | ( 2.0) | 6 | ( 3.9) | 7 | ( 4.5) | 1 | ( 0.6) |
| DEPRESSION | 6 | ( 4.1) | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 4.5) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| CONFUSION | 5 | ( 3.4) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) |
| INSOMNIA | 5 | ( 3.4) | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| SOMNOLENCE | 4 | ( 2.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| HALLUCINATION | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| ANXIETY | 3 | ( 2.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) |
| ANOREXIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DELUSION | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ALZHEIMER'S DISEASE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| APATHY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| EMOTIONAL LABILITY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| AGGRESSIVE REACTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DELIRIUM | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| MANIC REACTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| NERVOUSNESS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SLEEP DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| APPETITE INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COGNITIVE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DEPRESSION PSYCHOTIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PARANOID REACTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PARONIRIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PSYCHOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SNORING | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 24 | ( 16.2) | 13 | ( 8.8) | 3 | ( 2.0) | 19 | ( 12.3) | 16 | ( 10.4) | 1 | ( 0.6) |
| DIARRHOEA | 7 | ( 4.7) | 6 | ( 4.1) | 1 | ( 0.7) | 7 | ( 4.5) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| NAUSEA | 5 | ( 3.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| VOMITING | 3 | ( 2.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| CONSTIPATION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPEPSIA | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH DISORDER | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| ABDOMINAL PAIN | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| FAECAL INCONTINENCE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| GASTROENTERITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| FLATULENCE | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTRITIS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH CARIES | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ACHALASIA CARDIAE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DIVERTICULOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPHAGIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ERUCTATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTROESOPHAGEAL REFLUX | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GI NEOPLASM BENIGN | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| GINGIVITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHAGE RECTUM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHOIDS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OESOPHAGITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| PEPTIC ULCER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STOMATITIS ULCERATIVE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH ACHE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 18 | ( 12.2) | 11 | ( 7.4) | 3 | ( 2.0) | 22 | ( 14.3) | 16 | ( 10.4) | 3 | ( 1.9) |
| DIZZINESS | 9 | ( 6.1) | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 12 | ( 7.8) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| GAIT ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 6 | ( 3.9) | 4 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) |
| HEADACHE | 6 | ( 4.1) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) |
| TREMOR | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) |
| ATAXIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| NEURALGIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| STUPOR | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERKINESIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOREFLEXIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| DYSAESTHESIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOAESTHESIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEUROPATHY PERIPHERAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SPEECH DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VERTIGO | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 7 | ( 4.7) | 9 | ( 6.1) | 1 | ( 0.7) | 5 | ( 3.2) | 12 | ( 7.8) | 2 | ( 1.3) |
| BACK PAIN | 2 | ( 1.4) | 4 | ( 2.7) | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 1.9) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRALGIA | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| MYALGIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| ARTHROPATHY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHROSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| BONE DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE WEAKNESS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| OSTEOPOROSIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TENDINITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SYNOVITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 9 | ( 6.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 16 | ( 10.4) | 8 | ( 5.2) | 1 | ( 0.6) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 4 | ( 2.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| COUGHING | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| RHINITIS | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPNOEA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PNEUMONIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PHARYNGITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RESPIRATORY INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SINUSITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AIRWAYS OBSTRUCTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ASTHMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHOSPASM | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERTENSION PULMONARY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LARYNGITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PLEURAL EFFUSION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PNEUMONITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PULMONARY INFILTRATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 6 | ( 4.1) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 15 | ( 9.7) | 10 | ( 6.5) | 1 | ( 0.6) |
| RASH | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| RASH ERYTHEMATOUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| CELLULITIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| HYPERKERATOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DRY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HERPES ZOSTER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| NAEVUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PRURITUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PSORIASIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN ULCERATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| BULLOUS ERUPTION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DERMATITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DISCOLOURATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN EXFOLIATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN NODULE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VERRUCA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 7 | ( 4.7) | 5 | ( 3.4) | 2 | ( 1.4) | 7 | ( 4.5) | 8 | ( 5.2) | 1 | ( 0.6) |
| URINARY TRACT INFECTION | 4 | ( 2.7) | 3 | ( 2.0) | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 1.9) | 4 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) |
| URINARY INCONTINENCE | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| CYSTITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATURIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL CYST | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| MICTURITION FREQUENCY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PYELONEPHRITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| RENAL CALCULUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 5 | ( 3.4) | 5 | ( 3.4) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 9 | ( 5.8) | 2 | ( 1.3) |
| WEIGHT DECREASE | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| WEIGHT INCREASE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| DEHYDRATION | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERGLYCAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) |
| DIABETES MELLITUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| HYPOKALAEMIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| GLUCOSE TOLERANCE ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GOUT | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LOW DENSITY LIPOPROTEIN INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 4 | ( 2.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 10 | ( 6.5) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) |
| HYPERTENSION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIAC FAILURE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| CARDIOMEGALY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| ECG ABNORMAL SPECIFIC | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART MURMUR | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIAC FAILURE LEFT | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ECG ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTENSION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PULSE WEAK | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 6 | ( 4.1) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| BRADYCARDIA | 3 | ( 2.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TACHYCARDIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ARRHYTHMIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARRHYTHMIA ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BUNDLE BRANCH BLOCK | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PALPITATION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| QT PROLONGED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| T WAVE INVERSION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TACHYCARDIA SUPRAVENTRICULAR | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VISION DISORDERS | 5 | ( 3.4) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 5 | ( 3.2) | 3 | ( 1.9) | 1 | ( 0.6) |
| CATARACT | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) |
| BLEPHARITIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| CONJUNCTIVITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| VISION ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EYE PAIN | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MACULA LUTEA DEGENERATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| XEROPHTHALMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) |
| MITRAL INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) |
| ANGINA PECTORIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CORONARY ARTERY DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AORTIC VALVE INCOMPETENCE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART VALVE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| NEOPLASM | 3 | ( 2.0) | 4 | ( 2.7) | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEOPLASM NOS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| LIPOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 5 | ( 3.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| EAR DISORDER NOS | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| TINNITUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PURPURA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOCYTOPENIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| ANEURYSM | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERIPHERAL GANGRENE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| PERIPHERAL ISCHAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| THROMBOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VEIN VARICOSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANAEMIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| PROSTATIC DISORDER | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.7
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Severity
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | | Mod | | Sev | | Mild | | Mod | | Sev | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CHOLELITHIASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEPATOMEGALY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SGPT INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| MONILIASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SWEATING INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKOCYTOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |

Note: Mod = Moderate, Sev = Severe
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most severe occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.7.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Patients with at least one TEAE | 80 | ( 54.1) | 37 | ( 25.0) | 1 | ( 0.7) | 80 | ( 51.9) | 45 | ( 29.2) | 1 | ( 0.6) |
| BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS | 39 | ( 26.4) | 6 | ( 4.1) | 0 | ( 0.0) | 46 | ( 29.9) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) |
| FALL | 10 | ( 6.8) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 16 | ( 10.4) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| INFLICTED INJURY | 12 | ( 8.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 14 | ( 9.1) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS | 7 | ( 4.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 11 | ( 7.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PAIN | 5 | ( 3.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FATIGUE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| CHEST PAIN | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ASTHENIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| FEVER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA PERIPHERAL | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SYNCOPE | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SEPSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ALLERGIC REACTION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HERNIA NOS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ALLERGY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CYST NOS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION FUNGAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| INFECTION VIRAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEG PAIN | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OEDEMA DEPENDENT | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RIGORS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SCAR | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| PSYCHIATRIC DISORDERS | 22 | ( 14.9) | 25 | ( 16.9) | 1 | ( 0.7) | 23 | ( 14.9) | 17 | ( 11.0) | 0 | ( 0.0) |
| AGITATION | 7 | ( 4.7) | 7 | ( 4.7) | 1 | ( 0.7) | 9 | ( 5.8) | 5 | ( 3.2) | 0 | ( 0.0) |
| DEPRESSION | 8 | ( 5.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 3.9) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| CONFUSION | 1 | ( 0.7) | 7 | ( 4.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| INSOMNIA | 4 | ( 2.7) | 5 | ( 3.4) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| SOMNOLENCE | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 4.1) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| HALLUCINATION | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANXIETY | 3 | ( 2.0) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANOREXIA | 1 | ( 0.7) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| DELUSION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| ALZHEIMER'S DISEASE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| APATHY | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| EMOTIONAL LABILITY | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AGGRESSIVE REACTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DELIRIUM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MANIC REACTION | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| NERVOUSNESS | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SLEEP DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| APPETITE INCREASED | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| COGNITIVE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DEPRESSION PSYCHOTIC | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PARANOID REACTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PARONIRIA | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERSONALITY DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PSYCHOSIS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SNORING | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS | 26 | ( 17.6) | 14 | ( 9.5) | 0 | ( 0.0) | 26 | ( 16.9) | 10 | ( 6.5) | 0 | ( 0.0) |
| DIARRHOEA | 7 | ( 4.7) | 7 | ( 4.7) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 4.5) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| NAUSEA | 4 | ( 2.7) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| VOMITING | 4 | ( 2.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| CONSTIPATION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPEPSIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH DISORDER | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ABDOMINAL PAIN | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FAECAL INCONTINENCE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| GASTROENTERITIS | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FLATULENCE | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTRITIS | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH CARIES | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ACHALASIA CARDIAE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DIVERTICULOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPHAGIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ERUCTATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GASTROESOPHAGEAL REFLUX | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GI NEOPLASM BENIGN | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GINGIVITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHAGE RECTUM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMORRHOIDS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OESOPHAGITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PEPTIC ULCER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STOMATITIS ULCERATIVE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TOOTH ACHE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 18 | ( 12.2) | 14 | ( 9.5) | 0 | ( 0.0) | 20 | ( 13.0) | 20 | ( 13.0) | 1 | ( 0.6) |
| DIZZINESS | 4 | ( 2.7) | 9 | ( 6.1) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 8 | ( 5.2) | 0 | ( 0.0) |
| GAIT ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 4.5) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| HEADACHE | 5 | ( 3.4) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| TREMOR | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) |
| ATAXIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEURALGIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| STUPOR | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CEREBROVASCULAR DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERKINESIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOREFLEXIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARPAL TUNNEL SYNDROME | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| DYSAESTHESIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ENCEPHALOPATHY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) |
| HYPOAESTHESIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEUROPATHY PERIPHERAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SPEECH DISORDER | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VERTIGO | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS | 17 | ( 11.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 18 | ( 11.7) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| BACK PAIN | 7 | ( 4.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRALGIA | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 4.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYALGIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHRITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHROPATHY | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTHROSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BONE DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCLE WEAKNESS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| OSTEOPOROSIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TENDINITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MUSCULOSKELETAL DISORDER | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SYNOVITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS | 10 | ( 6.8) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 25 | ( 16.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| UPPER RESP TRACT INFECTION | 5 | ( 3.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 5.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| COUGHING | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 4.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RHINITIS | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DYSPNOEA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PNEUMONIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PHARYNGITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RESPIRATORY INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SINUSITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AIRWAYS OBSTRUCTION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ASTHMA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BRONCHOSPASM | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERTENSION PULMONARY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LARYNGITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PLEURAL EFFUSION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PNEUMONITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PULMONARY INFILTRATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| SKIN AND APPENDAGES DISORDERS | 9 | ( 6.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 23 | ( 14.9) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| RASH | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RASH ERYTHEMATOUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| CELLULITIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERKERATOSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DRY | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| HERPES ZOSTER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NAEVUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PRURITUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PSORIASIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN ULCERATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BULLOUS ERUPTION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DERMATITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN DISCOLOURATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN EXFOLIATION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| SKIN NODULE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VERRUCA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| URINARY SYSTEM DISORDERS | 12 | ( 8.1) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 14 | ( 9.1) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| URINARY TRACT INFECTION | 8 | ( 5.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 8 | ( 5.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| URINARY INCONTINENCE | 3 | ( 2.0) | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| CYSTITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HAEMATURIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL CYST | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL FUNCTION ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MICTURITION FREQUENCY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PYELONEPHRITIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RENAL CALCULUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS | 6 | ( 4.1) | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 10 | ( 6.5) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) |
| WEIGHT DECREASE | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) |
| WEIGHT INCREASE | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| DEHYDRATION | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERCHOLESTEROLAEMIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERGLYCAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| DIABETES MELLITUS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOKALAEMIA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GLUCOSE TOLERANCE ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| GOUT | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| LOW DENSITY LIPOPROTEIN INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL | 6 | ( 4.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 15 | ( 9.7) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| HYPERTENSION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 7 | ( 4.5) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIAC FAILURE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIOMEGALY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ECG ABNORMAL SPECIFIC | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART MURMUR | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARDIAC FAILURE LEFT | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ECG ABNORMAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| HEART DISORDER | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HYPOTENSION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PULSE WEAK | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS | 6 | ( 4.1) | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 5 | ( 3.2) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) |
| BRADYCARDIA | 2 | ( 1.4) | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TACHYCARDIA | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARRHYTHMIA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARRHYTHMIA ATRIAL | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| BUNDLE BRANCH BLOCK | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| FIBRILLATION ATRIAL | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| PALPITATION | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| QT PROLONGED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| T WAVE INVERSION | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TACHYCARDIA SUPRAVENTRICULAR | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VISION DISORDERS | 7 | ( 4.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 9 | ( 5.8) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CATARACT | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 4 | ( 2.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BLEPHARITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CONJUNCTIVITIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VISION ABNORMAL | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EYE PAIN | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MACULA LUTEA DEGENERATION | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| XEROPHTHALMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS | 4 | ( 2.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 3.9) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| MYOCARDIAL INFARCTION | 1 | ( 0.7) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) |
| MITRAL INSUFFICIENCY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 3 | ( 1.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANGINA PECTORIS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CORONARY ARTERY DISORDER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AORTIC VALVE INCOMPETENCE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEART VALVE DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| NEOPLASM | 9 | ( 6.1) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BASAL CELL CARCINOMA | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CARCINOMA SQUAMOUS | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| NEOPLASM NOS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKAEMIA LYMPHOCYTIC | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LIPOMA | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS | 5 | ( 3.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| EAR DISORDER NOS | 4 | ( 2.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| TINNITUS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 6 | ( 3.9) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PURPURA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 5 | ( 3.2) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOCYTOPENIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANEURYSM | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ARTERIOSCLEROSIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERIPHERAL GANGRENE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PERIPHERAL ISCHAEMIA | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| THROMBOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| VEIN VARICOSE | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| RED BLOOD CELL DISORDERS | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| ANAEMIA | 3 | ( 2.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| PROSTATIC DISORDER | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

Table 8.8
Incidence of Treatment Emergent Adverse Events by Body System, Preferred Term, Treatment Group and Relationship
Safety Population (MMSE<20)

| Body System / Preferred Term | Placebo (N = 148) | | | | | | Memantine (N = 154) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NRL | | PRE | | REL | | NRL | | PRE | | REL | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS | 2 | ( 1.4) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| CHOLELITHIASIS | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| HEPATOMEGALY | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SGPT INCREASED | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| MONILIASIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 2 | ( 1.3) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| SWEATING INCREASED | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.7) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| WHITE CELL AND RES DISORDERS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |
| LEUKOCYTOSIS | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) | 1 | ( 0.6) | 0 | ( 0.0) | 0 | ( 0.0) |

Note: NRL = Not Related, PRE = Possibly Related, REL = Related
If a patient had more than one occurrence in the same event category, only the most related occurrence was counted.
N = Number of patients included in respective population, n = Number of patients with treatment emergent adverse events.

Program: V:\Merz\Overall\Safety\Auswertung\MD10_12\final\Table 8.8.sas
Created: 03SEP2008

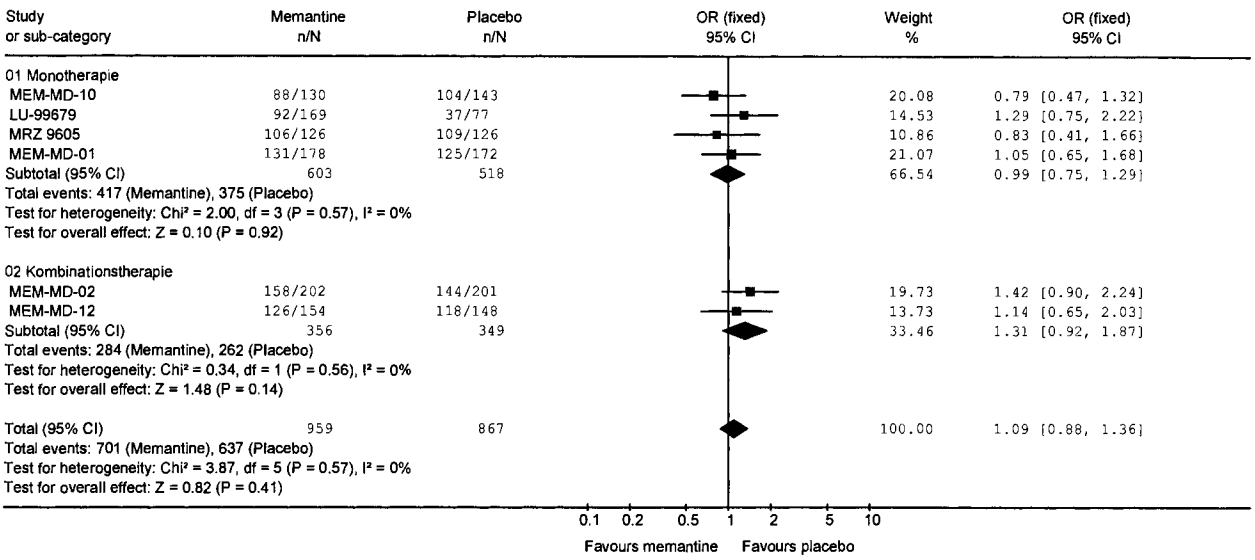



Abbildung 1: Meta-Analyse Patienten mit einem unerwünschten Ereignis
(Safety-Population, MMSE < 20)

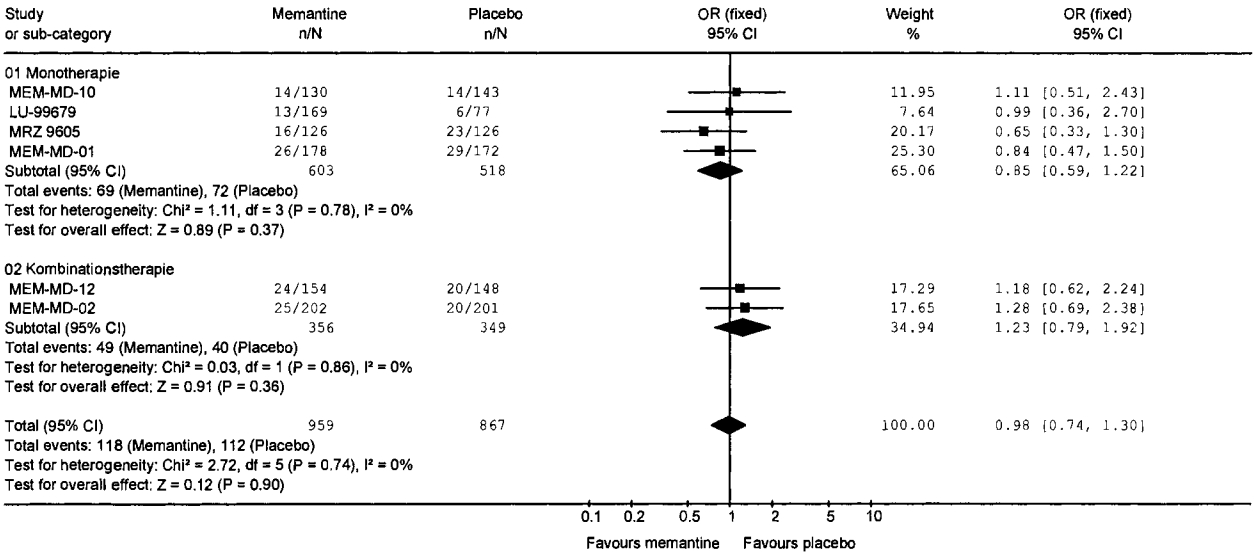



Abbildung 2: Meta-Analyse Patienten mit einem schwerwiegendem unerwünschten Ereignis
(Safety-Population, MMSE < 20)

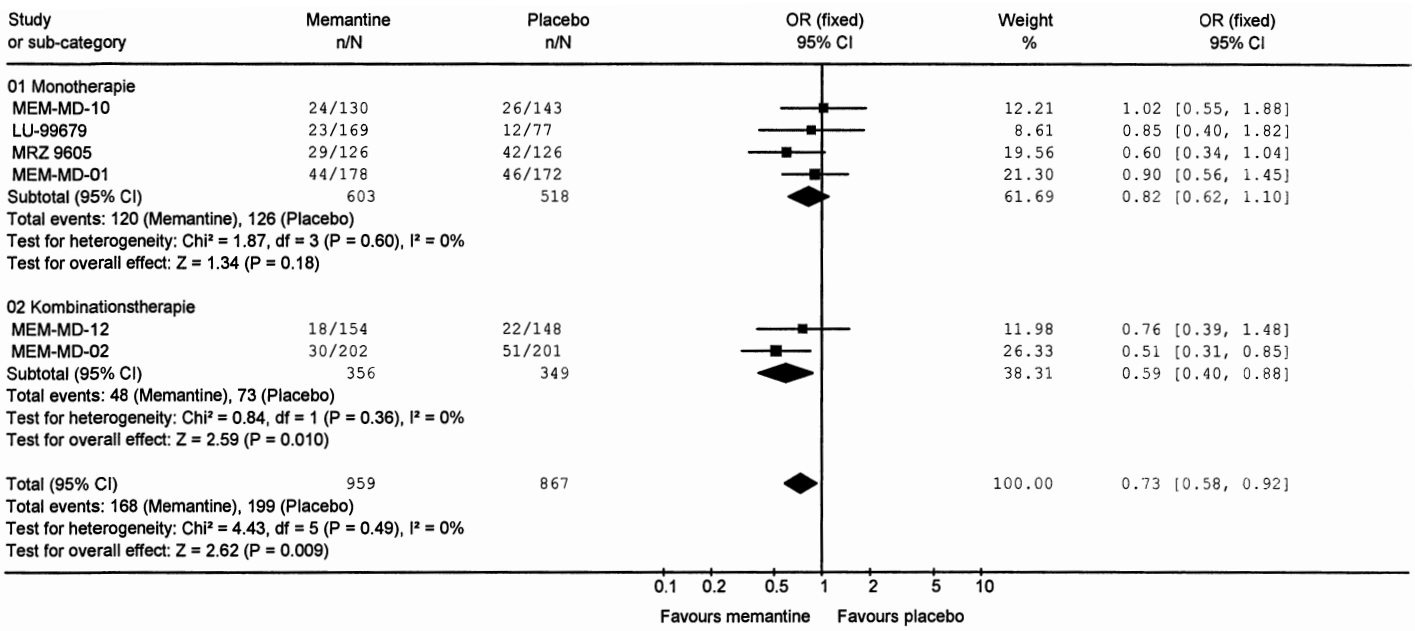



Abbildung 3: Meta-Analyse Patienten mit Studienabbruch jeglicher Ursache (Safety-Population, MMSE < 20)

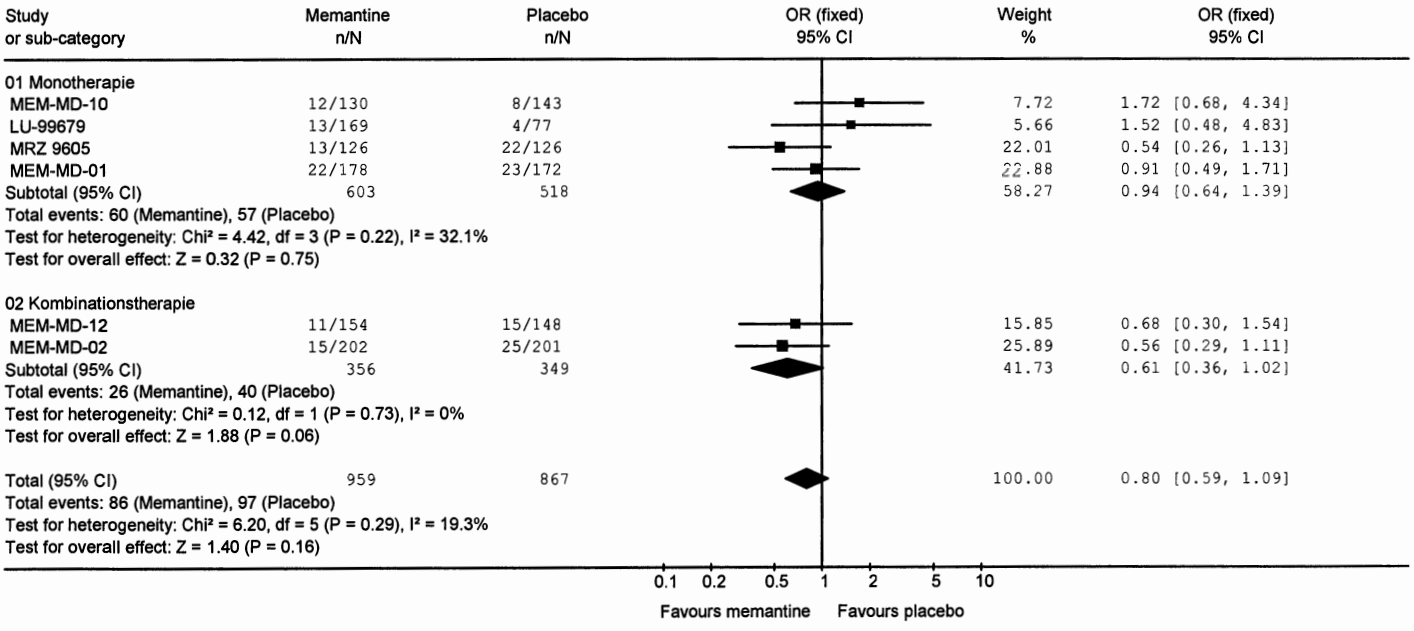



Abbildung 4: Meta-Analyse Patienten mit Studienabbruch bedingt durch ein unerwünschtes Ereignis (Safety-Population, MMSE < 20)

Forest Research Institute
A Division of Forest Laboratories, Inc.

# *Inter-Office Memorandum*

| | |
|---|---|
| *To:* | *Central Files (CDIC)* |
| *From:* | *Juliana Setyawan, PharmD, James Perhach, PhD* |
| *Subject:* | *Addendum to Clinical Study Reports MEM-MD-01, -02, -10, and -12* |
| *Date:* | *September 5, 2008* |

The Resource Utilization in Dementia (RUD) questionnaire was designed to collect data from the caregiver for several non-clinical outcomes such as healthcare resource utilization by patient and caregiver, caregiver's productivity, and changes in patient residential status (Wimo et al., 1998). The pre-specified data collection using the RUD instrument was conducted only at baseline and at the last visit (end of study). No additional assessments were collected.

RUD data was to be analyzed and reported separately from the clinical trial data as specified in the protocol of studies MEM-MD-01, -02, -10, and -12.

For important outcome variables such as caregiver time, approximately 50% of the patients either only had a single data point (at baseline or at last study visit), or were missing data at both measurement time points. The proportion of patients with a complete pair of data points (baseline/last visit) ranged between 35 - 50%. The pattern and extent of missing data as described above was consistently observed across all of the above trials.

Due to the very large proportion of missing observations it was determined that the data collected could not be analyzed. The proportion of missing observation is so large that any imputation method would be unreliable and would provide results that could not be interpreted with confidence. Since no additional data was collected in the middle of the trial, any missing observation at the end of treatment cannot be imputed. For example, if one wanted to use LOCF imputation method, the only observation that would be available is the baseline observation. This observation cannot inform the analysis on the effect of treatment.

Since the RUD is a caregiver-based questionnaire using the recall method, it is not possible to retrospectively clarify missing data as is the practice for the monitoring and collection of clinical data. Hence, the RUD data was neither queried nor cleaned, further contributing to the difficulty of analysis and interpretation.

The intention of data collection and analysis using the RUD questionnaire was to determine the total burden of Alzheimer's disease from the societal perspective. Since the extent of missing data in most components of the RUD was very high, any attempt to analyze the data would not be successful in providing a fair and unbiased estimation of the overall Alzheimer's disease burden to the society. In consideration of the above cited deficiencies in the RUD data, it was concluded that analysis of RUD datasets collected from the above trials should not be performed.

09/05/08

Juliana Setyawan, PharmD
Assistant Director
Health Outcomes

Date

5 Sep 2008

James Perhach, PhD
Executive Director
Clinical Development

Date

Forest Research Institute
A Division of Forest Laboratories, Inc.

# *Inter-Office Memorandum*

| | |
|---|---|
| *To:* | *Central Files (CDIC)* |
| *From:* | *Juliana Setyawan, PharmD, James Perhach, PhD* |
| *Subject:* | *Addendum to Clinical Study Report MEM-MD-01* |
| *Date:* | *September 5, 2008* |

The Resource Utilization in Dementia (RUD) questionnaire was designed to collect data from the caregiver for several non-clinical outcomes such as healthcare resource utilization by patient and caregiver, caregiver's productivity, and changes in patient residential status (Wimo et al., 1998). The pre-specified data collection using the RUD instrument was conducted only at baseline and at the last visit (end of study). No additional assessments were collected.

RUD data was to be analyzed and reported separately from the clinical trial data as specified in the protocol of study MEM-MD-01.

For important outcome variables such as caregiver time, approximately 50% of the patients either only had a single data point (at baseline or at last study visit), or were missing data at both measurement time points. The proportion of patients with a complete pair of data points (baseline/last visit) ranged between 35 - 50%.

Due to the very large proportion of missing observations it was determined that the data collected could not be analyzed. The proportion of missing observation is so large that any imputation method would be unreliable and would provide results that could not be interpreted with confidence. Since no additional data was collected in the middle of the trial, any missing observation at the end of treatment cannot be imputed. For example, if one wanted to use LOCF imputation method, the only observation that would be available is the baseline observation. This observation cannot inform the analysis on the effect of treatment.

Since the RUD is a caregiver-based questionnaire using the recall method, it is not possible to retrospectively clarify missing data as is the practice for the monitoring and collection of clinical data. Hence, the RUD data was neither queried nor cleaned, further contributing to the difficulty of analysis and interpretation.

The intention of data collection and analysis using the RUD questionnaire was to determine the total burden of Alzheimer's disease from the societal perspective. Since the extent of missing data in most components of the RUD was very high, any attempt to analyze the data would not be successful in providing a fair and unbiased estimation of the overall Alzheimer's disease burden to the society. In consideration of the above cited deficiencies in the RUD dataset collected in this trial, it was concluded that this analysis should not be performed.

Juliana Setyawan, PharmD
Assistant Director
Health Outcomes

09/05/08
Date

James Perhach, PhD
Executive Director
Clinical Development

5 Sep 2008
Date

Forest Research Institute
A Division of Forest Laboratories, Inc.

# *Inter-Office Memorandum*

| | |
|---|---|
| *To:* | *Central Files (CDIC)* |
| *From:* | *Juliana Setyawan, PharmD, James Perhach, PhD* |
| *Subject:* | *Addendum to Clinical Study Report MEM-MD-02* |
| *Date:* | *September 5, 2008* |

The Resource Utilization in Dementia (RUD) questionnaire was designed to collect data from the caregiver for several non-clinical outcomes such as healthcare resource utilization by patient and caregiver, caregiver's productivity, and changes in patient residential status (Wimo et al., 1998). The pre-specified data collection using the RUD instrument was conducted only at baseline and at the last visit (end of study). No additional assessments were collected.

RUD data was to be analyzed and reported separately from the clinical trial data as specified in the protocol of study MEM-MD-02.

For important outcome variables such as caregiver time, approximately 50% of the patients either only had a single data point (at baseline or at last study visit), or were missing data at both measurement time points. The proportion of patients with a complete pair of data points (baseline/last visit) ranged between 35 - 50%.

Due to the very large proportion of missing observations it was determined that the data collected could not be analyzed. The proportion of missing observation is so large that any imputation method would be unreliable and would provide results that could not be interpreted with confidence. Since no additional data was collected in the middle of the trial, any missing observation at the end of treatment cannot be imputed. For example, if one wanted to use LOCF imputation method, the only observation that would be available is the baseline observation. This observation cannot inform the analysis on the effect of treatment.

Since the RUD is a caregiver-based questionnaire using the recall method, it is not possible to retrospectively clarify missing data as is the practice for the monitoring and collection of clinical data. Hence, the RUD data was neither queried nor cleaned, further contributing to the difficulty of analysis and interpretation.

The intention of data collection and analysis using the RUD questionnaire was to determine the total burden of Alzheimer's disease from the societal perspective. Since the extent of missing data in most components of the RUD was very high, any attempt to analyze the data would not be successful in providing a fair and unbiased estimation of the overall Alzheimer's disease burden to the society. In consideration of the above cited deficiencies in the RUD dataset collected in this trial, it was concluded that this analysis should not be performed.

Juliana Setyawan, PharmD
Assistant Director
Health Outcomes

09/05/08
Date

James Perhach, PhD
Executive Director
Clinical Development

5 Sep 2008
Date

Forest Research Institute
A Division of Forest Laboratories, Inc.

# *Inter-Office Memorandum*

| | |
|---|---|
| *To:* | *Central Files (CDIC)* |
| *From:* | *Juliana Setyawan, PharmD, James Perhach, PhD* |
| *Subject:* | *Addendum to Clinical Study Report MEM-MD-10* |
| *Date:* | *September 5, 2008* |

The Resource Utilization in Dementia (RUD) questionnaire was designed to collect data from the caregiver for several non-clinical outcomes such as healthcare resource utilization by patient and caregiver, caregiver's productivity, and changes in patient residential status (Wimo et al., 1998). The pre-specified data collection using the RUD instrument was conducted only at baseline and at the last visit (end of study). No additional assessments were collected.

RUD data was to be analyzed and reported separately from the clinical trial data as specified in the protocol of study MEM-MD-10.

For important outcome variables such as caregiver time, approximately 50% of the patients either only had a single data point (at baseline or at last study visit), or were missing data at both measurement time points. The proportion of patients with a complete pair of data points (baseline/last visit) ranged between 35 - 50%.

Due to the very large proportion of missing observations it was determined that the data collected could not be analyzed. The proportion of missing observation is so large that any imputation method would be unreliable and would provide results that could not be interpreted with confidence. Since no additional data was collected in the middle of the trial, any missing observation at the end of treatment cannot be imputed. For example, if one wanted to use LOCF imputation method, the only observation that would be available is the baseline observation. This observation cannot inform the analysis on the effect of treatment.

Since the RUD is a caregiver-based questionnaire using the recall method, it is not possible to retrospectively clarify missing data as is the practice for the monitoring and collection of clinical data. Hence, the RUD data was neither queried nor cleaned, further contributing to the difficulty of analysis and interpretation.

The intention of data collection and analysis using the RUD questionnaire was to determine the total burden of Alzheimer's disease from the societal perspective. Since the extent of missing data in most components of the RUD was very high, any attempt to analyze the data would not be successful in providing a fair and unbiased estimation of the overall Alzheimer's disease burden to the society. In consideration of the above cited deficiencies in the RUD dataset collected in this trial, it was concluded that this analysis should not be performed.

Juliana Setyawan, PharmD
Assistant Director
Health Outcomes

09/05/08
Date

James Perhach, PhD
Executive Director
Clinical Development

5 Sep 2008
Date

Forest Research Institute
A Division of Forest Laboratories, Inc.

# *Inter-Office Memorandum*

| | |
|---|---|
| *To:* | *Central Files (CDIC)* |
| *From:* | *Juliana Setyawan, PharmD, James Perhach, PhD* |
| *Subject:* | *Addendum to Clinical Study Report MEM-MD-12* |
| *Date:* | *September 5, 2008* |

The Resource Utilization in Dementia (RUD) questionnaire was designed to collect data from the caregiver for several non-clinical outcomes such as healthcare resource utilization by patient and caregiver, caregiver's productivity, and changes in patient residential status (Wimo et al., 1998). The pre-specified data collection using the RUD instrument was conducted only at baseline and at the last visit (end of study). No additional assessments were collected.

RUD data was to be analyzed and reported separately from the clinical trial data as specified in the protocol of study MEM-MD-12.

For important outcome variables such as caregiver time, approximately 50% of the patients either only had a single data point (at baseline or at last study visit), or were missing data at both measurement time points. The proportion of patients with a complete pair of data points (baseline/last visit) ranged between 35 - 50%.

Due to the very large proportion of missing observations it was determined that the data collected could not be analyzed. The proportion of missing observation is so large that any imputation method would be unreliable and would provide results that could not be interpreted with confidence. Since no additional data was collected in the middle of the trial, any missing observation at the end of treatment cannot be imputed. For example, if one wanted to use LOCF imputation method, the only observation that would be available is the baseline observation. This observation cannot inform the analysis on the effect of treatment.

Since the RUD is a caregiver-based questionnaire using the recall method, it is not possible to retrospectively clarify missing data as is the practice for the monitoring and collection of clinical data. Hence, the RUD data was neither queried nor cleaned, further contributing to the difficulty of analysis and interpretation.

The intention of data collection and analysis using the RUD questionnaire was to determine the total burden of Alzheimer's disease from the societal perspective. Since the extent of missing data in most components of the RUD was very high, any attempt to analyze the data would not be successful in providing a fair and unbiased estimation of the overall Alzheimer's disease burden to the society. In consideration of the above cited deficiencies in the RUD dataset collected in this trial, it was concluded that this analysis should not be performed.

09/05/08

Juliana Setyawan, PharmD
Assistant Director
Health Outcomes

Date

5 Sep 2008

James Perhach, PhD
Executive Director
Clinical Development

Date

**Ergebnisse NPI-D (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo, MMSE < 20, Monotherapie**

| Studie (Dauer) | Gruppe | N[a] | Mittlere Differenz zu Baseline (SD) | Gruppenunterschied zu Placebo<br>Differenz [95 % -KI] | Richtung des Effektes | p-Wert Gruppenunterschied zu Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MRZ-96O5 (28 weeks) | Memantin | *122* | *1,52 (8,03)* | 1,52[b]<br>*[-0,56; 3,59][c]* | ↘ | *0,116* |
| | Placebo | *119* | *0,00 (8,33)* | | | |
| LU99679 (24 Wochen) | Memantin | 163 | –0,45 (4,87) | –0,01[d]<br>[-1,5; 1,5][d] | ⇔ | 0,989[d] |
| | Placebo | 71 | –0,39 (6,21) | | | |
| MEM-MD-10 (24 Wochen) | Memantin | 123 | 0,22 (6,16) | –1,07[d]<br>[-2,7; 0,6][d] | ↗ | 0,199[d] |
| | Placebo | 136 | 1,51 (8,04) | | | |
| MEM-MD-01 (24 Wochen) | Memantin | 161 | –0,6 (7,57) | 0,47[d]<br>[-1,0; 2,0][d] | ↘ | 0,532[d] |
| | Placebo | 154 | –0,81 (7,4) | | | |

**Ergebnisse NPI-D (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo, MMSE < 20, Kombinationstherapie**

| Studie (Dauer) | Gruppe | N[a] | Mittlere Differenz zu Baseline (SD) | Gruppenunterschied zu Placebo<br>Differenz [95 % -KI] | Richtung des Effektes | p-Wert Gruppenunterschied zu Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MEM-MD-12 (24 Wochen) | Memantin | 149 | 0,85 (6,43) | 0,16[d]<br>[-1,2; 1,6][d] | ↘ | 0,824[d] |
| | Placebo | 142 | 0,51 (6,18) | | | |
| MEM-MD-02 (24 Wochen) | Memantin | 193 | –0,03 (6,39) | –1,22[d]<br>[-2,5; 0,0][d] | ↗ | 0,059[d] |
| | Placebo | 189 | 1,2 (7,14) | | | |
| MEM-MD-02 (MMSE 10-14) | Memantin | 102 | –0,36 (6,70) | –0,84[d]<br>[-2,5; 0,8][d] | ↗ | 0,307[d] |
| | Placebo | 120 | 0,43 (6,79) | | | |

*kursiv:* Angaben laut Studienbericht
a: Anzahl ausgewerteter Patienten
b: berechnet als Mittelpunkt des Konfidenzintervalls (Angabe fehlt im Studienbericht)
c: Wilcoxon-Mann-Witney-Test
d: ANCOVA adjustiert für Baseline und Zentrum

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

KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, MMSE: Mini Mental State Examination
NPI D: Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale

MERZ PHARMACEUTICALS

Merz Pharmaceuticals GmbH · Postfach 11 13 53 · D-60048 Frankfurt am Main

Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt am Main
Telefon: 0 69 / 15 03– 224
Telefax: 0 69 / 15 03– 1445
Sebastian.krempien@merz.de
http://www.merz.de

Frau
Dr. Yvonne-Beatrice Schüler
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen – IQWiG –
Abteilung Arzneimittelbewertung
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

27.1.2009

**Nutzenbewertung von Memantin bei Alzheimer Demenz (A05- 19C)**

Sehr geehrte Frau Dr. Schüler,

wir beziehen uns auf die Email von Frau Dr. Wieseler vom 16. Januar 2009, mit der sie uns gebeten hatte, bis 28. Januar 2009 weitere Studieninformationen zu Memantine zur Verfügung zu stellen sowie auf die Email vom 22. Januar, mit der sie uns darüber informierte, bei der Datenübermittlung Sie anzusprechen

Sie hatten für die Studien MRZ9605, MEM-MD-01 und MEM-MD-02 in moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz Subgruppen- und Interaktionsanalysen für Schweregrade der Demenz und Behandlungsgruppen erbeten. Im einzelnen finden Sie im Anhang folgende Daten:

Anhang 1: Analysen zur Studie MRZ9605 mit Daten zu den Endpunkten SIB, ADCS-$ADL_{19}$, NPI, NPI-D und CIBIC-plus getrennt nach Baseline MMSE (Baseline MMSE 10 und größer sowie Baseline-MMSE <10) sowie Interaktionstests bezogen auf Schweregrad der Alzheimer-Demenz und Memantine-Behandlung.

Anhang 2: Analysen zur Studie MEM-MD-01 mit Daten zu den Endpunkten SIB, ADCS-$ADL_{19}$, NPI, NPI-D und CIBIC-plus getrennt nach Baseline MMSE (Baseline MMSE 10 und größer sowie Baseline-MMSE <10) sowie Interaktionstests bezogen auf Schweregrad der Alzheimer-Demenz und Memantine-Behandlung.

Anhang 3: Analysen zur Studie MEM-MD-02 mit Daten zu den Endpunkten SIB, ADCS-$ADL_{19}$, NPI, NPI-D und CIBIC-plus getrennt nach Baseline MMSE (Baseline MMSE 10 und größer sowie Baseline-MMSE <10) sowie Interaktionstests bezogen auf Schweregrad der Alzheimer-Demenz und Memantine-Behandlung.

Anhang 4: Sicherheitsdaten der Studien MRZ9605, MEM-MD-01 und MEM-MD-02 (Todesfälle, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse). Im Prüfplan war bzgl. der Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit keine konfirmatorische sondern deskriptive Statistik zum Vergleich der Behandlungsgruppen vorgesehen. Daher haben wir von Interaktionstests bezüglich dieser Parameter abgesehen.

Anhang 5: Eine Darstellung der moderaten und schweren AD-Patientendaten der Zulassungsstudien (MRZ 9605, MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12, Lu99679) für die Parameter CIBIC-plus, SIB, ADCS-$ADL_{19}$ und NPI.

Bereits während der Anhörung am 13.01.09 hatten wir die Alzheimer-Demenz als Kontinuum diskutiert, welches sich für die Bereiche Kognition und Alltagspraktische Fähigkeiten aufgrund der klinischen Spannbreite nicht mit einem durchgehenden Instrument abbilden lässt. Subgruppenanalysen bezogen auf einzelne Schweregrade sind unseres Erachtens methodisch kritisch zu bewerten.

Wie bereits in der mündlichen Erörterung erwähnt, ist es für die Nutzenbewertung von Memantine in seinem zugelassenen Indikationsgebiet aus unserer Sicht unumgänglich, die gesamte Datenlage für die moderate bis schwere Alzheimer-Demenz zu berücksichtigen. Vor diesem Hintergrund finden wir die beigefügte Metaanalyse sehr hilfreich, ermöglicht sie doch die Bewertung der von den Zulassungsstudien zur Verfügung gestellten Evidenz auf einen Blick.

Wie am 07.01.09 per E-Mail mitgeteilt, wird der Abschlußbericht der Studie MEM-MD-22 derzeit von der Firma Forest erstellt; vor dessen Finalisierung sind die Daten nicht freigegeben.

Sollten Sie zu den Daten noch Rückfragen haben, stehen wir, gerne auch im Rahmen einer mündlichen Erörterung, zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Merz Pharmaceuticals GmbH

| | i.A. | i.A. |
|---|---|---|
| Dr. med. A. Gebauer | Dr. med. S. Krempien | Dr. med. Y. Wirth |
| Chief Scientific Officer | Senior Medical Expert | Senior Medical Statistician |



037105

**Anhang 1: Analysen zur Studie MRZ9605 mit Daten zu den Endpunkten SIB, ADCS-ADL$_{19}$, NPI, NPI-D und CIBIC-plus getrennt nach Baseline MMSE (Baseline MMSE 10 und größer sowie Baseline-MMSE <10) sowie Interaktionstests bezogen auf Schweregrad der Alzheimer-Demenz und Memantine-Behandlung.**

**Tab. 1: Adjustierte Differenz vs. Baseline, getrennt nach Behandlungsarm (Memantin oder Plazebo) und Schweregrad (moderat oder schwer)**

| Skala | Behand-lung | Schwere-grad | N | Estimate ± SE |
|---|---|---|---|---|
| SIB | Memantin | Moderat | 45 | 1.59 ± 2.26 |
| SIB | Memantin | Schwer | 79 | -5.92 ± 1.70 |
| SIB | Plazebo | Moderat | 50 | -5.75 ± 2.00 |
| SIB | Plazebo | Schwer | 73 | -11.89 ± 1.65 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | Memantin | Moderat | 45 | -0.77 ± 1.06 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | Memantin | Schwer | 79 | -5.36 ± 0.82 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | Plazebo | Moderat | 50 | -4.29 ± 0.95 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | Plazebo | Schwer | 73 | -6.26 ± 0.82 |
| NPI | Memantin | Moderat | 44 | 0.95 ± 2.49 |
| NPI | Memantin | Schwer | 76 | 3.00 ± 1.90 |
| NPI | Plazebo | Moderat | 49 | 3.67 ± 2.23 |
| NPI | Plazebo | Schwer | 70 | 4.41 ± 1.96 |
| CIBIC-plus | Memantin | Moderat | 43 | 4.22 ± 0.18 |
| CIBIC-plus | Memantin | Schwer | 75 | 4.78 ± 0.14 |
| CIBIC-plus | Plazebo | Moderat | 48 | 4.73 ± 0.16 |
| CIBIC-plus | Plazebo | Schwer | 70 | 4.93 ± 0.14 |
| NPI-D | Memantin | Moderat | 45 | 1.78 ± 1.12 |
| NPI-D | Memantin | Schwer | 77 | 0.36 ± 0.88 |
| NPI-D | Plazebo | Moderat | 50 | -0.04 ± 1.02 |
| NPI-D | Plazebo | Schwer | 69 | 0.84 ± 0.89 |

**Tab. 2: Wirksamkeit, getrennt nach Schweregrad (moderat oder schwer) und Test auf Interaktion**

| Skala | Memantinvs. Plazebo in | | Test auf Interaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | moderat (Diff ± SE) | schwer (Diff ± SE) | Estimate ± SE | p-Wert |
| SIB | 7.34 ± 2.63 | 5.97 ± 2.05 | 1.37 ± 3.40 | 0.6881 |
| ADCS-$ADL_{19}$ | 3.52 ± 1.36 | 0.90 ± 1.06 | 2.62 ± 1.76 | 0.1390 |
| NPI | -2.72 ± 3.25 | -1.41 ± 2.56 | -1.31 ± 4.19 | 0.7548 |
| CIBIC-plus | -0.51 ± 0.24 | -0.16 ± 0.18 | -0.35 ± 0.31 | 0.2531 |
| NPI-D | 1.82 ± 1.47 | -0.48 ± 1.16 | 2.30 ± 1.91 | 0.2289 |

## Anhang 2: Analysen zur Studie MEM-MD-01 mit Daten zu den Endpunkten SIB, ADCS-ADL$_{19}$, NPI, NPI-D und CIBIC-plus getrennt nach Baseline MMSE (Baseline MMSE 10 und größer sowie Baseline-MMSE <10) sowie Interaktionstests bezogen auf Schweregrad der Alzheimer-Demenz und Memantine-Behandlung.

**Tab. 3: Adjustierte Differenz vs. Baseline, getrennt nach Behandlungsarm (Memantin oder Plazebo) und Schweregrad (moderate oder schwer)**

| Skala | Behand-lung | Schwere-grad | N | Estimate ± SE |
|---|---|---|---|---|
| SIB | Memantin | Moderat | 96 | 1.19 ± 1.09 |
| SIB | Memantin | Schwer | 75 | -5.23 ± 1.27 |
| SIB | Plazebo | Moderat | 101 | -0.58 ± 1.05 |
| SIB | Plazebo | Schwer | 64 | -5.61 ± 1.45 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | Memantin | Moderat | 96 | -0.61 ± 0.66 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | Memantin | Schwer | 75 | -2.15 ± 0.75 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | Plazebo | Moderat | 101 | -0.82 ± 0.64 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | Plazebo | Schwer | 64 | -3.40 ± 0.81 |
| NPI | Memantin | Moderat | 91 | -3.11 ± 1.55 |
| NPI | Memantin | Schwer | 70 | -0.50 ± 1.73 |
| NPI | Plazebo | Moderat | 95 | -3.23 ± 1.52 |
| NPI | Plazebo | Schwer | 59 | 0.61 ± 1.91 |
| CIBIC-plus | Memantin | Moderat | 96 | 4.11 ± 0.11 |
| CIBIC-plus | Memantin | Schwer | 75 | 4.43 ± 0.12 |
| CIBIC-plus | Plazebo | Moderat | 100 | 4.20 ± 0.11 |
| CIBIC-plus | Plazebo | Schwer | 63 | 4.90 ± 0.13 |
| NPI-D | Memantin | Moderat | 91 | 0.20 ± 0.78 |
| NPI-D | Memantin | Schwer | 70 | 0.42 ± 0.88 |
| NPI-D | Plazebo | Moderat | 95 | -0.69 ± 0.79 |
| NPI-D | Plazebo | Schwer | 59 | 0.67 ± 0.96 |

**Tab. 4: Wirksamkeit, getrennt nach Schweregrad (moderat oder schwer) und Test auf Interaktion**

| Skala | Memantinvs. Plazebo in | | Test auf Interaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | moderat (Diff ± SE) | schwer (Diff ± SE) | Estimate ± SE | p-Wert |
| SIB | 1.77 ± 1.42 | 0.38 ± 1.70 | 1.40 ± 2.21 | 0.5279 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | 0.21 ± 0.87 | 1.25 ± 1.04 | -1.04 ± 1.35 | 0.4400 |
| NPI | 0.12 ± 2.06 | -1.11 ± 2.49 | 1.24 ± 3.23 | 0.7028 |
| CIBIC-plus | -0.09 ± 0.14 | -0.47 ± 0.17 | 0.38 ± 0.22 | 0.0865 |
| NPI-D | 0.88 ± 0.98 | -0.26 ± 1.21 | 1.14 ± 1.57 | 0.4696 |

## Anhang 3: Analysen zur Studie MEM-MD-02 mit Daten zu den Endpunkten SIB, ADCS-ADL$_{19}$, NPI, NPI-D und CIBIC-plus getrennt nach Baseline MMSE (Baseline MMSE 10 und größer sowie Baseline-MMSE <10) sowie Interaktionstests bezogen auf Schweregrad der Alzheimer-Demenz und Memantine-Behandlung.

**Tab. 5: Adjustierte Differenz vs. Baseline, getrennt anch Behandlungsarm (Memantin oder Plazebo) und Schweregrad (moderate oder schwer)**

| Skala | Behand-lung | Schwere-grad | N | Estimate ± SE |
|---|---|---|---|---|
| SIB | Memantin | Moderat | 109 | 1.92 ± 0.83 |
| SIB | Memantin | Schwer | 89 | -0.29 ± 0.96 |
| SIB | Plazebo | Moderat | 124 | -0.04 ± 0.78 |
| SIB | Plazebo | Schwer | 72 | -6.52 ± 1.03 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | Memantin | Moderat | 109 | -1.12 ± 0.60 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | Memantin | Schwer | 89 | -2.93 ± 0.66 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | Plazebo | Moderat | 125 | -2.42 ± 0.56 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | Plazebo | Schwer | 72 | -4.80 ± 0.74 |
| NPI | Memantin | Moderat | 107 | -0.87 ± 1.18 |
| NPI | Memantin | Schwer | 86 | 0.70 ± 1.31 |
| NPI | Plazebo | Moderat | 121 | 2.09 ± 1.11 |
| NPI | Plazebo | Schwer | 68 | 6.77 ± 1.48 |
| CIBIC-plus | Memantin | Moderat | 109 | 4.19 ± 0.10 |
| CIBIC-plus | Memantin | Schwer | 89 | 4.67 ± 0.11 |
| CIBIC-plus | Plazebo | Moderat | 124 | 4.52 ± 0.09 |
| CIBIC-plus | Plazebo | Schwer | 72 | 4.90 ± 0.12 |
| NPI-D | Memantin | Moderat | 107 | -0.53 ± 0.66 |
| NPI-D | Memantin | Schwer | 86 | 0.58 ± 0.75 |
| NPI-D | Plazebo | Moderat | 121 | 0.46 ± 0.63 |
| NPI-D | Plazebo | Schwer | 68 | 2.52 ± 0.82 |

**Tab. 6: Wirksamkeit, getrennt nach Schweregrad (moderat oder schwer) und Test auf Interaktion**

| Skala | Memantinvs. Plazebo in | | Test auf Interaktion | |
|---|---|---|---|---|
| | moderat (Diff ± SE) | schwer (Diff ± SE) | Estimate ± SE | p-Wert |
| SIB | 1.96 ± 1.07 | 6.23 ± 1.30 | -4.27 ± 1.68 | 0.0116 |
| ADCS-ADL$_{19}$ | 1.31 ± 0.81 | 1.87 ± 0.98 | -0.57 ± 1.27 | 0.6550 |
| NPI | -2.96 ± 1.62 | -6.07 ± 1.98 | 3.11 ± 2.56 | 0.2248 |
| CIBIC-plus | -0.33 ± 0.13 | -0.22 ± 0.16 | -0.11 ± 0.21 | 0.6168 |
| NPI-D | -0.99 ± 0.85 | -1.93 ± 1.04 | 0.94 ± 1.37 | 0.4903 |

Anhang 4: Sicherheitsdaten

| Studie | | Gruppe | N° | Todesfälle N (%) | Patient mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis N (%) | Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%) | Patient mit mindestens einem unerwünschten Ereignis N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MRZ9605 | Moderate | Memantine | 45 | 1 (2) | 4 (9) | 4 (9) | 35 (78) |
| | | Placebo | 52 | 1 (2) | 8 (15) | 6 (12) | 43 (83) |
| | Severe | Memantine | 81 | 1 (1) | 12 (15) | 9 (11) | 71 (88) |
| | | Placebo | 74 | 4 (5) | 15 (20) | 16 (22) | 66 (89) |
| | | | | | | | |
| MEM-MD01 | Moderate | Memantine | 100 | 2 (2) | 17 (17) | 13 (13) | 76 (76) |
| | | Placebo | 105 | 1 (1) | 19 (18) | 13 (12) | 71 (68) |
| | Severe | Memantine | 78 | 3 (4) | 9 (12) | 9 (12) | 55 (71) |
| | | Placebo | 67 | 2 (3) | 10 (15) | 10 (15) | 54 (81) |
| | | | | | | | |
| MEM-MD02 | Moderate | Memantine | 111 | 0 (0) | 15 (14) | 6 (5) | 84 (76) |
| | | Placebo | 127 | 2 (2) | 14 (11) | 18 (14) | 89 (70) |
| | Severe | Memantine | 91 | 1 (1) | 10 (11) | 9 (10) | 74 (81) |
| | | Placebo | 74 | 0 (0) | 6 (8) | 7 (10) | 55 (74) |

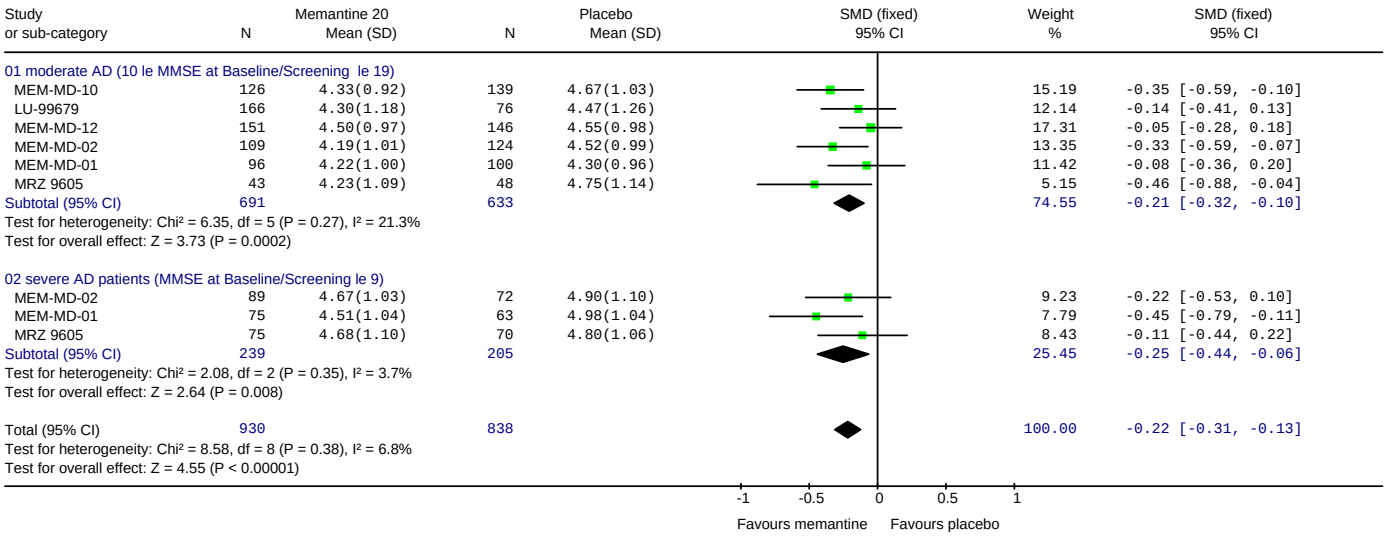



Abb. 1: Klinisches Globalurteil (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für CIBIC-Plus aus 6 Studien, Mittelwerte größer 4 indizieren Verschlechterung.

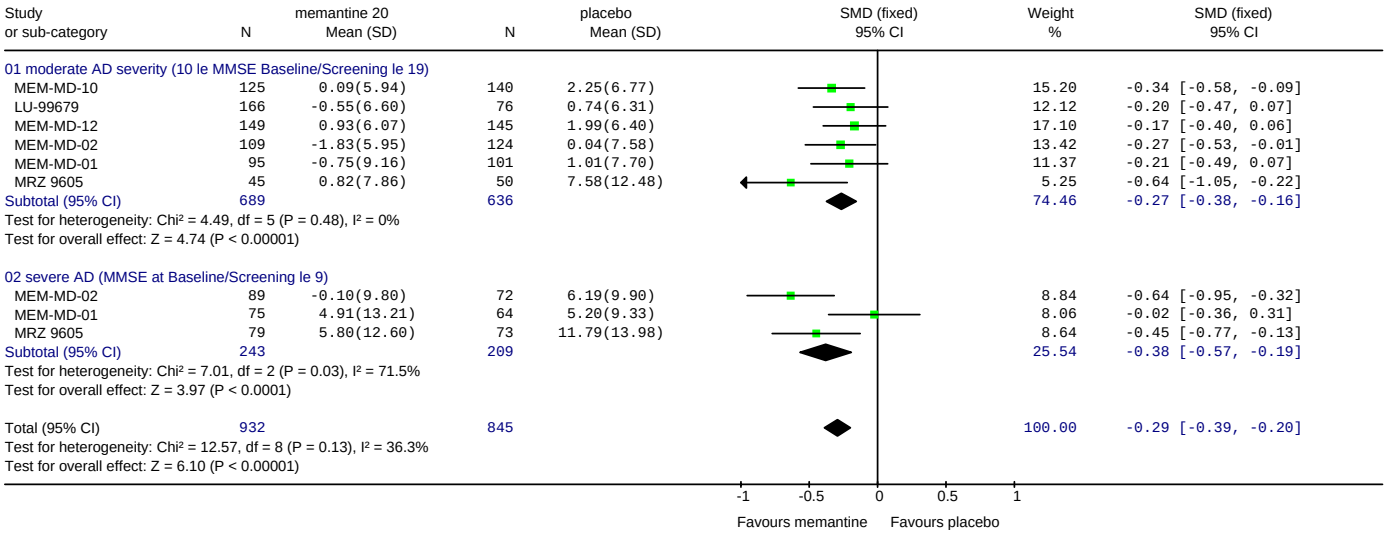



Abb.2: Kognitive Leistungsfähigkeit (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für ADAScog/ SIB aus 6 Studien, positive Mittelwerte indizieren Verschlechterung bzgl. ADAScog und SIB.

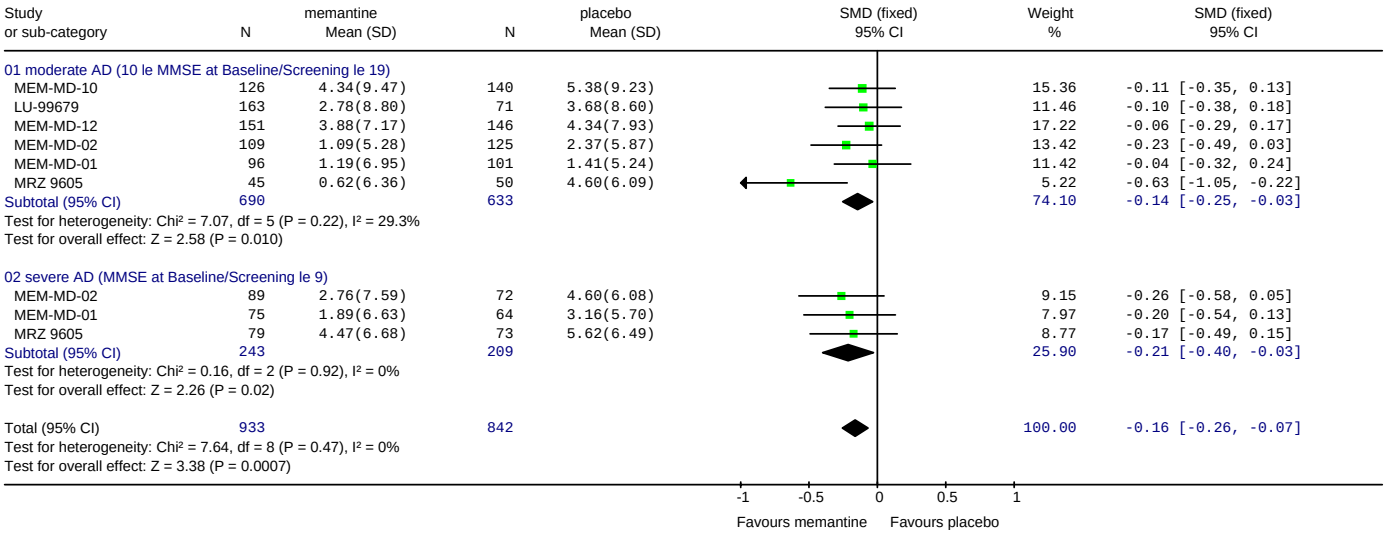



Abb. 3: Alltagspraktische Fähigkeiten (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für ADCS-ADL aus 6 Studien, positive Mittelwerte indizieren Verschlechterung.

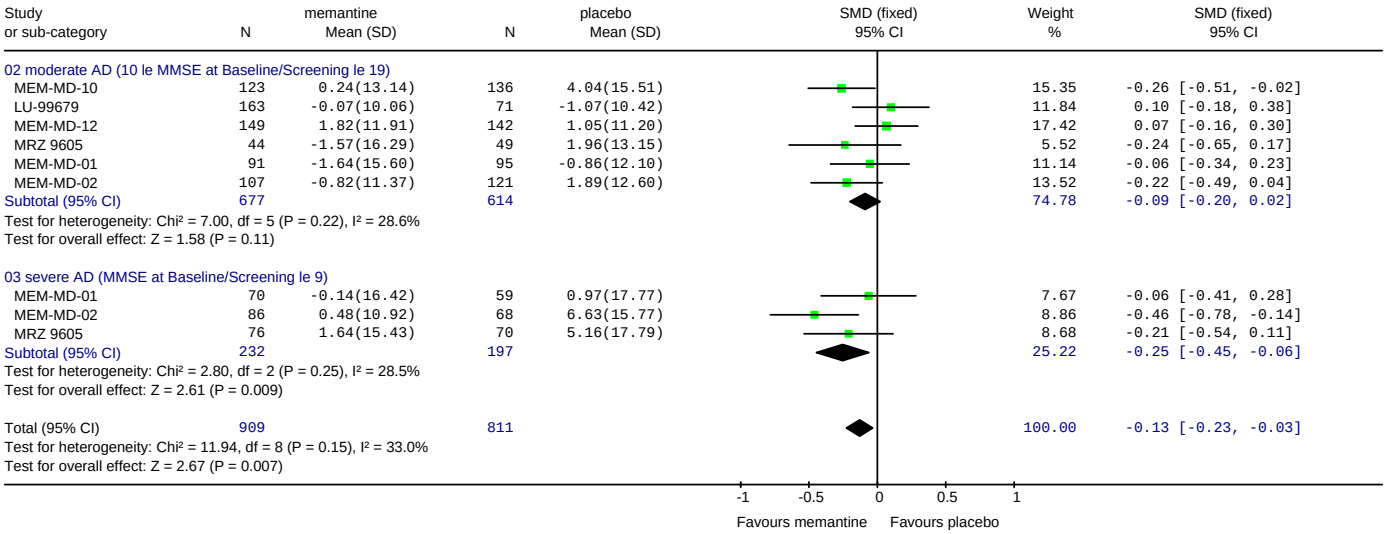



Abb. 4: Psychopathologische Symptome (ITT-LOCF; Baseline MMSE < 20), erhoben für NPI aus 6 Studien, positive Mittelwerte indizieren Verschlechterung.

## A 1.11 Novartis Pharma GmbH Deutschland

**Autoren:**
Färber, Lothar, Dr.
Sieder, Christian
Tracik, Ferenc, Dr.

**Adresse:**
Dr. Ferenc Tracik
Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg

# Stellungnahme
# der Novartis Pharma GmbH
# zum IQWiG-Vorbericht A05-19C
# „Memantin bei Alzheimer Demenz“


**Zusammenfassung**
Zur Behandlung von Patienten mit Alzheimer Demenz sollten aus unserer Sicht sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Therapieverfahren zur Anwendung kommen, die genannten Therapieansätze dürfen somit nicht als Gegensätze gesehen, sondern müssen als sich ergänzende Strategien betrachtet werden. Wird ungeachtet dieser Tatsache dennoch angestrebt, Vergleiche zwischen medikamentösen und nichtmedikamentösen Verfahren durchzuführen, so müssen diese fair erfolgen, was vergleichbare Bewertungsparameter, aber z.B. auch vergleichbare Zeiträume hinsichtlich der Recherche nach relevanten Studien voraussetzt.
Desweiteren konnte die vom IQWiG durchgeführte Bewertung der Studienqualität an mehreren Stellen nicht nachvollzogen werden. Die Interpretation der Ergebnisse aus Metaanlysen anhand der einfachen Dichotomität „signifikant – nicht signifikant“ ist aus unserer Sicht wenig hilfreich, wenn nicht gar irreführend. Unklar bleibt auch, warum Studien nur aufgrund mangelnder Safety-Daten für eine spezielle Subgruppe nicht in die Bewertung einbezogen wurden.
Weiterhin ist bei Betrachtung der Alzheimer Demenz zu beachten, dass Lebensqualitätsindikatoren in diesem Bereich bislang nur unzureichend validiert sind und deshalb z.B. in Übersichten nicht gleichberechtigt mit kognitiven und behavioralen Skalen aufgeführt werden sollten. Zudem sind – aufgrund des geplanten zweistufigen Verfahrens zur Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung – bereits in der isolierten Nutzenbewertung gesundheitsökonomische Standards, wie sie z.B. durch den Einsatz von Modellierungen des Patientennutzens zum Ausdruck kommen, zu berücksichtigen.


## 0. Vorbemerkung

Eine erfolgversprechende Behandlung von Patienten mit Alzheimer Demenz setzt aus unserer Sicht eine Therapiestrategie voraus, die sowohl auf den Einsatz medikamentöser als auch nichtmedikamentöser Therapieoptionen setzt. Dies entspricht sowohl aktuell verfügbaren Leitlinien zur Behandlung von Demenzerkrankungen als auch der Sichtweise der Deutschen Alzheimer Gesellschaft (vgl. z.B. deren Stellungnahme zum Vorbericht der IQWiG-Bewertung A05-19A „Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz“). Medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapieoptionen der Alzheimer Demenz stehen somit nicht im Wettbewerb miteinander, sondern stellen sich ergänzende und verstärkende Elemente einer Therapiestrategie im Sinnes eines multimodalen Therapiekonzepts dar.

## 1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

### 1.1. Bewertung der Studienqualität

Bei allen 4 eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich der Studien- und Publikationsqualität 'grobe Mängel' konstatiert, wobei in 3 dieser 4 Studien reklamiert wurde, dass die Gesamtabbruchrate > 20% sei. Hierzu ist anzumerken, dass Abbruchraten dieser Größenordnung in dieser Population (geriatrische, demente, multimorbide Patienten) zu erwarten sind, sie lassen sich kaum vermeiden und deuten in keinem Fall auf einen Mangel in der Studiendurchführung hin. Eine Abwertung der Studien aus diesem Grund ist nicht nachvollziehbar. Die ungewöhnlich niedrigen Abbruchraten in der Studie 10116 sind dagegen eher suspekt, ebenso die auffällig niedrige Rate von unerwünschten Ereignissen.

Die schlechte Beurteilung der Studienqualität von 3 der eingeschlossenen Studien (MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605) wird zusätzlich damit begründet, dass die Erhebung der Endpunkte RUD und NPI-D zwar geplant, aber in den Studienberichten bzw. Publikationen nicht dargestellt worden seien. Im Detail handelt es sich bei der RUD um eine Messung des Ressourcenverbrauchs, der NPI-D ist eine Skala zur Messung der Lebensqualität der betreuenden Angehörigen. Beide Zielgrößen sind in den Studien bestenfalls als untergeordnete sekundäre Endpunkte anzusehen. Weiterhin wird im Berichtsplan zum vorliegenden Vorbericht (Version 2.0) zwar die Lebensqualität der betreuenden Angehörigen als ‚zusätzliche' Zielgröße genannt, der Ressourcenverbrauch sollte hingegen ohnehin nicht betrachtet werden.
In diesem Zusammenhang fällt weiterhin auf, dass in genanntem Berichtsplan keine Definition zur Kategorisierung der Studienqualität angegeben wird. Zieht man vergleichbare Berichtspläne als Beispiel heran, wie z.B. den Berichtsplan 2.0 zum Auftrag A05-09 (Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie), so werden nach der dortigen Definition 'grobe Mängel' konstatiert, wenn "die Gesamtaussage (der Studie) grundsätzlich in Frage zu stellen" sei. Inwiefern dies durch die fehlende Dokumentation zweier untergeordneter Endpunkte gegeben sein soll, bleibt unverständlich.
Weiterhin wurden in Studie 10116 in einem Studienzentrum inkonsistente Daten festgestellt. Die Datenauswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip unter Einschluss aller Daten, sowie zusätzlich, als Sensitivitätsanalyse, unter Ausschluss der Daten dieses Zentrums sowie von Drop-outs und Ausreißern. Dieses Vorgehen ist international üblich und entspricht guter biometrischer Praxis.
Die vom IQWiG aufgestellte Forderung nach einer weiteren Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Daten des suspekten Zentrums aber unter Einschluss von Drop-outs und Ausreißern ist aus unserer Sicht unbegründet. Das Fehlen der entsprechenden Auswertung rechtfertigt nicht die Abwertung der Studienqualität. Insbesondere stellt die vorliegende Auswertung keine Abweichung vom ITT Prinzip dar, wie in Tabelle 10 behauptet wird.

### 1.2. Studienergebnisse

Bei der Interpretation der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte aus den Metaanalysen der eingeschlossenen Studien fokussiert sich das IQWiG auf p-Werte und Signifikanzgrenzen. Dieses Vorgehen mag für eine konfirmatorische Auswertung einer einzelnen, prospektiv geplanten Studie angemessen sein, für eine retrospektive Evidenzsynthese im Rahmen eines systematischen Reviews ist diese streng konfirmatorische Methodik jedoch nicht angebracht.
Hier sollte der Fokus stattdessen auf der Abschätzung von Effektgrößen und deren Unsicherheiten liegen, wobei p-Werten dann höchstens eine deskriptive Bedeutung zukommt. Es bleibt offen, warum überhaupt Konfidenzintervalle berechnet werden, wenn bei der Interpretation lediglich auf die einfache Dichotomität „signifikant – nicht signifikant" abgestellt wird.
Davon abgesehen wäre die Interpretation eines p-Wertes von 0,057 (!, S. 47) bzw. von 0,085 (S. 55 bei einem fast komplett rechts der Null liegenden Konfidenzintervall) einfach nur als „nicht signifikant" bzw. „kein Hinweis", selbst in einem konfirmatorischen Studiensetting unangemessen, im Kontext eines retrospektiven Reviews ist diese Interpretation schlicht falsch und grob irreführend.

## 2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

---

## 3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

---

## 4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

### 4.1. Vergleichbarkeit der Teilaufträge A05-19A bis A05-19D

Wie bereits im Rahmen der Vorbemerkung zum Ausdruck gebracht, bedarf die Therapie der Alzheimer Demenz eines multimodalen Therapieansatzes, bei dem sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Therapieansätze zum Einsatz kommen. Sollen ungeachtet dieser Tatsache dennoch Vergleiche zwischen verschiedenen medikamentösen Behandlungsalternativen (Auftrag A05-19A: Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz, Auftrag A05-19B: Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz, Auftrag A05-19C: Memantin bei Alzheimer Demenz) sowie zwischen medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieoptionen (Auftrag A05-19D: Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz) angestrebt werden, so müssen diese Vergleiche fair erfolgen, um dem Gemeinsamen Bundesausschuss eine objektive Basis für seine Entscheidung zu liefern.

Im konkreten Fall des Vorberichts „Memantin bei Alzheimer Demenz“ wurden zwar Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien definiert, die vergleichbar sind mit denjenigen Kriterien, die auch bei der Bewertung der Cholinesterasehemmer zu Anwendung gekommen sind, allerdings ist auch eine erhebliche zeitliche Diskrepanz zwischen diesen beiden Bewertungsverfahren festzustellen.

Im Abschlussbericht zu den Cholinesterasehemmern, der am 07.02.2007 fertig gestellt wurde, wird auf S. 16 erklärt, dass die letzte Nachrecherche für dieses Bewertungsverfahren am 12.06.2006 stattgefunden hat. Im aktuellen Vorbericht zum Verfahren A05-19C (Memantin bei Alzheimer Demenz) wird hingegen als Zeitpunkt für die letzte durchgeführte Recherche der 17.12.2007 (Vorbericht S. 14) angegeben. Im Hinblick auf den Aktualitätsgrad der Literaturrecherche ergibt sich somit eine Diskrepanz von etwa 1,5 Jahren. In diesem Zeitraum generierte Daten z.B. zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Cholinesterasehemmer können daher im Falle einer vergleichenden Betrachtung nicht berücksichtigt werden.

Ganz konkret möchten wir auf eine mittlerweile in der EU und USA zugelassene transdermale Applikationsform von Rivastigmin (Exelon® 4,6 mg/24 Stunden und 9,5 mg/24 Stunden transdermales Pflaster) hinweisen. In der zur Zulassung führenden klinischen Studie (Winblad et al. 2007) konnte gezeigt werden, dass die Nebenwirkungsrate unter der transdermalen Applikation von Rivastigmin dramatisch gesenkt werden konnte – insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen lagen auf Placeboniveau. Desweiteren konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit der transdermalen Applikationsform der der Exelon®-Kapseln entspricht, insbesondere im Hochdosisbereich (sh. Fachinformation Seite 3, Tabelle 2) bei signifikant besserem Nebenwirkungsprofil.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Bewertungsverfahren A05-19A und A05-19C ergibt sich im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit. Im Berichtsplan 1.0 war zunächst vorgesehen, die Arzneimittelsicherheit anhand unerwünschter therapieassoziierter Ereignisse (UEs) zu bewerten, was im Einklang mit anderen Bewertungsverfahren (Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz und Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz) steht. Das Amendment 2 zum Berichtsplan (und ebenso der Berichtsplan Version 2.0) sieht hingegen die Beurteilung der Arzneimittelsicherheit anhand von ‚unerwünschten Arzneimittelwirkungen' (UAWs) vor. Diese Änderung – die zudem ohne jegliche Begründung erfolgte – ist vor dem genannten Hintergrund nicht nachvollziehbar.

Aus unserer Sicht machen die Unterschiede hinsichtlich der Aktualität der jeweiligen Teilaufträge und hinsichtlich der Berücksichtigung der Arzneimittelsicherheit erneut deutlich, dass die jeweiligen Bewertungsverfahren nur einzeln betrachtet werden können, eine vergleichende Entscheidung des G-BA über die Teilaufträge A05-19A bis A05-19D ist deshalb auf Basis der IQWiG-Bewertungen nicht möglich.

### 4.2. Studienselektion

Von 11 identifizierten, potenziell relevanten Studien wurden 4 komplett aus der Bewertung ausgeschlossen, weil in diesen, abweichend vom deutschen Zulassungsstatus, auch Patienten mit einer milden AD eingeschlossen waren. Obwohl die Hersteller eine

Subgruppenanalyse der Efficacy-Daten der Patienten mit moderater AD zu Verfügung stellten, wurden diese nicht berücksichtigt, da eine entsprechende Subgruppenanalyse der Safety-Daten nicht vorlag. Es ist nicht nachvollziehbar, warum vorhandene Evidenz zur Efficacy ignoriert wird, nur weil aus diesen Studien keine Safety-Daten für die spezielle Subgruppe erhältlich sind.
Das IQWiG bewertet in seinem Vorbericht jede Zielgröße separat und trennt dabei auch zwischen Efficacy und Safety, um erst am Schluss zu einer zusammenfassenden Risk-Benefit-Bewertung zu gelangen.
Im Rahmen einer Metaanalyse gibt es aus unserer Sicht keinen Grund, wonach für die Bewertung der einzelnen Zielgrößen immer genau dieselben Studien verwendet werden müssten. Dies hieße ja umgekehrt, dass Studien nicht berücksichtigt werden können, sobald sie einen der untersuchten Endpunkte nicht enthalten. Dieses Vorgehen ist methodisch unsinnig und unbegründet, es widerspricht allen Prinzipien der Erstellung von Metaanalysen und den Prinzipien der EBM. Abgesehen davon ist in dieser Indikation nicht nachvollziehbar, dass bei Safety-Untersuchungen ein grob unterschiedliches Risikoprofil für die Patienten mit leichter- im Vergleich zu denen mit moderater Demenz erwartet wird und deshalb aus der Safety-Auswertung der Gesamtpopulation keinerlei Schlüsse auf die Safety in der Subgruppe gezogen werden könnten.

### 4.3. Zielgröße Lebensqualität

Zunächst möchten wir an dieser Stelle ausdrücklich die Tatsache begrüßen, dass im Rahmen des Vorberichts auch auf den Parameter Lebensqualität eingegangen wird und somit diesbezüglich eine Vorgabe des SGB V hinsichtlich der Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte umgesetzt wird.
Gleichzeitig muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit Alzheimer Demenz – im Gegensatz zu kognitiven und behavioralen Skalen – methodisch unzureichend validiert ist (auf S. 8 des Vorberichts weist das IQWiG selbst auf entsprechende Probleme hin). Mehrere Studien zeigen bereits bei unbehandelten Patienten ein uneinheitliches Bild der Bewertung der Lebensqualität durch Erkrankte und Angehörige. Die Hälfte der Caregiver von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung bewertet die Lebensqualität des Patienten anders als sie einschätzen, dass der Patient dies selbst tun würde (Karlawish 2001).
Aus unserer Sicht sollte deshalb speziell bei der Betrachtung der Alzheimer Demenz – und damit bei allen oben genannten Teilaufträgen – aus methodischen Gründen darauf verzichtet werden, dieses Maß mit anderen patientenrelevanten Therapiezielen, wie z.B. Kognition, in den gleichen Kontext zu setzen (wie in der Übersichtstabelle 30 geschehen).

### 4.4. Methodik der Kosten-Nutzen-Bewertung: Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Standards in der Nutzenbewertung

Durch das GKV-WSG erhielt das IQWiG die Möglichkeit neben einer Nutzenbewertung auch eine Kosten-Nutzen-Bewertung durchzuführen, ein erster Methodenvorschlag des IQWiG zur genauen Ausgestaltung von Kosten-Nutzen-Bewertungen liegt derweilen vor. Im Rahmen dieses Methodenvorschlags sieht das IQWiG generell ein zweistufiges Verfahren vor. Dabei soll stets zuerst eine isolierte Nutzenbewertung durchgeführt werden, nur im Falle eines vom IQWiG festgestellten Zusatznutzens (basierend auf den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin) ist im Anschluss eine Kosten-Nutzen-Bewertung möglich, bei der auch die internationalen Standards der Gesundheitsökonomie Berücksichtigung finden sollen.
Wir möchten zwar an dieser Stelle nicht unsere generelle Kritik an der Methodik zur Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen wiederholen, dennoch aber kurz darstellen, warum sich durch das vorgeschlagene zweistufige Verfahren auch entscheidende Rückwirkungen auf die Nutzenbewertungsverfahren des IQWiG ergeben können.
Das Grundproblem liegt dabei in möglichen Unterschieden zwischen der Nutzendefinition der evidenzbasierten Medizin und der Nutzendefinition der Gesundheitsökonomie. Der Nutzen einer Therapie wird im Rahmen der Gesundheitsökonomie häufig mit Hilfe von Modellierungen bestimmt. Auf diesem Weg ist es möglich, die aus Studien gewonnenen Daten an die Versorgungsalltag anzunähren. In diesem Zusammenhang kann z.B. die Extrapolation von Studienergebnissen über einen längeren Zeitraum erfolgen oder andere

wichtige Parameter der Versorgungsrealität, wie z.B. Compliance, können modelliert werden. Die evidenzbasierte Medizin fokussiert hingegen v.a. auf die Ergebnisse aus klinischen Studien. In der Folge kann sich deshalb der Nutzen einer Therapie (insbesondere im Sinne eines Zusatznutzens gegenüber Vergleichstherapien) der aufgrund einer Modellierung der Versorgungsrealität festgestellt wurde, deutlich von den Ergebnissen klinischer Studien unterscheiden.
Diese Tatsache gewinnt vor dem Hintergrund des vom IQWiG geplanten zweistufigen Prozesses eine besondere Relevanz. So wäre es denkbar, dass auf diesem Weg ein Arzneimittel von der Versorgung ausgeschlossen wird, obwohl ein Zusatznutzen im Versorgungsalltag vorliegt, der z.B. in Modellen hätte gezeigt werden können.
Da zunächst davon auszugehen ist, dass das IQWiG am geplanten zweistufigen Prozess festhält, ist aus unserer Sicht der Einsatz von Modellierungen auch im Rahmen von isolierten Nutzenbewertungen zwingend erforderlich. Dies ist dann natürlich nicht nur für das Verfahren A05-19C, sondern auch für alle anderen Bewertungen im Rahmen des Gesamtauftrags Demenz zu fordern.

## 5. Literaturverzeichnis

Fachinformation Exelon® transdermales Pflaster.

Karlawish JH et al., The relationship between caregivers' global ratings of Alzheimer's disease patients' quality of life, disease severity, and the caregiving experience. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 1066-1070.

Winblad B 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: 456-467.

## A 1.12 RICE – The Research Institute for the Care of Older People

**Autoren:**
Jones, Roy, Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. Roy Jones
RICE – The Research Institute for the Care of Older People
The RICE Centre, Royal United Hospital
Bath BA13NC,
United Kingdom

EINGEGANGEN
10. Sep. 2008

RICE

**Stellungnahme zum Vorbericht des deutschen IQWIG (A05– 19C)**

Ich bin Facharzt für Geriatrie und verfüge über eine mehr als 20jährige Erfahrung in der Leitung einer Memory-Klinik. Ich war in dieser Zeit an Studien zur medikamentösen Therapie der Alzheimer und anderen Demenzen beteiligt und konnte an einer signifikanten Anzahl meiner Patienten mit Alzheimer Demenz einen eindeutigen Nutzen durch Cholinesterasehemmer und Memantine-Behandlungen feststellen. Ich ergreife die Möglichkeit für eine Stellungnahme zum Vorbericht des IQWIG zu Memantine, weil ich befürchte, dass die derzeitigen Schlussfolgerungen des Vorberichtes falsch sind und dazu führen können, dass den deutschen Patienten und ihren Familien der potenzielle Nutzen von Memantine verweigert werden könnte.

Meiner Meinung nach gewichtet dieser Vorbericht nicht ausreichend die klinischen Studiendaten, die die Wirkungen von Memantine auf die Alltagsaktivitäten (ADL) stützen. Für Fachleute, die Menschen mit Alzheimer Demenz jeden Tag erleben, war es sehr schwierig, den Laien die Auswirkungen zu vermitteln, die eine geringe Leistungsverbesserung bei den Alltagsverrichtungen für den Patienten und seine Familie haben kann – zum Beispiel die Fähigkeit einer Person, selbstständig zu essen und zur Toilette zu gehen. Ich denke, dass dies möglicherweise erklärt, warum Berichte – einschließlich dieser aktuellen IQWIG-Vorberichtes– manchmal als sehr skeptisch erscheinen gegenüber der bestehenden pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten für Alzheimer Patienten. Auf Grundlage der verfügbaren Publikationen und meiner persönlichen Erfahrung aus der klinischen Praxis mit Antidemenzmedikamenten teile ich diese Haltung nicht, sondern bin vielmehr der Ansicht, dass Memantine einen wertvollen Teil der bestehenden Behandlungsoptionen für Alzheimer-Patienten ausmacht.

Messungen der ADL zählen sicher zu den relevantesten Parametern zur Evaluierung der Behandlungsvorteile bei Alzheimer Demenz und stehen, was nicht überraschend ist, in dem Methodenpapier des IQWIG zur Evaluierung von Anti-Demenz-Behandlungen an oberster Stelle der Liste möglicher Evaluationsparameter.

Die funktionalen Fähigkeiten von Alzheimer Patienten sind für ihre sozialen Interaktionen von

RICE (The Research Institute for the Care of Older People) | The RICE Centre | Royal United Hospital | Combe Park Bath | BA1 3NG | T: +44 (0) 1225 476 420 | F: +44 (0) 1225 463 403 | www.rice.org.uk | E: info@rice.org.uk
Company Ltd by Guarantee no: 2979617 | Reg Charity no: 1042559

wesentlicher Bedeutung, legen den Grad ihrer persönlichen Unabhängigkeit fest und reduzieren die Last der Pflegenden, was für beide Seiten eine Verbesserung der Lebensqualität mit sich bringt (formelle Lebensqualitätsskalen waren für eine Anwendung bei Alzheimer schwer zu entwickeln und müssen die Lebensqualität der an Alzheimer erkrankten Person und ihrer Pflegeperson bewerten). In klinischen Studien wurden eine Reihe von validierten Bewertungsskalen verwendet, wie zum Beispiel ADCS-ADL Inventory (Galasko et al, 1997) oder DAD (Gélinas et al, 1999), die zu einer behördlichen Zulassung von Antidementiva führten. Diesen Instrumenten gemein ist in der Regel, dass sie auf Aussagen des Umfeldes basieren, d.h., sie vertrauen auf Beobachtungen des Pflegenden. Im Gegensatz dazu werden klinische Einstufungsinstrumente, die ADL-Leistungen abdecken, wie das Functional Assessment Staging Instrument (FAST) der Gruppe von Barry Reisberg (Auer and Reisberg, 1997), von einem erfahrenen Arzt bewertet.

In den Memantinestudien zur Alzheimer Erkrankung wird der Leistungsgrad des Patienten bei zahlreichen Aspekten der Alltagstätigkeiten in der Regel mittels ADCS-ADL Inventory und in manchen Studien unter zusätzlichem Einschluss von FAST bewertet. In der Reisberg-Studie bildete ADCS-ADL Inventory eines von zwei primären Wirksamkeitsparametern und FAST war unter den sekundären Endpunkten. Beide Skalen zeigten kontinuierlich eine statistisch signifikante Behandlungseffekt von Memantine im Vergleich zu Placebo.

Für ein besseres Verständnis der potenziellen Relevanz dieser Wirkungen können einige methodische Überlegungen hilfreich sein, für die als Beispiel der ADCS-ADL Inventory hinzugezogen wird. Dieser Inventory schließt 19 Items für die schwerer erkrankte Population und 23 Items für die leicht bis moderat erkrankten Alzheimerpatienten ein. Die 19-Punkte-Version verfügt über einen breiteren Bereich grundlegender ADL, wie zum Beispiel Pflegen, zur Toilette gehen, Baden, während die 23-Item-Version auch kognitive, mehr fordernde instrumentelle Fähigkeiten einschließt, wie Lesen, Einkaufen gehen oder eine Verabredung einhalten.

Für jeden Bereich gibt es zwei bis fünf definierte Ebenen, mit denen die einzelne Leistung des Patienten beschrieben wird. Der interviewte Pflegende wird zuerst gefragt, ob der Patient in den letzten vier Wochen eine spezifische Tätigkeit versucht hat, und er muss dann die genaueste Definition aus einem Satz von Beschreibungen auswählen. Zum Beispiel sind einige Punkte über definierte Unahängigkeitsstufen beschrieben: Tätigkeit nicht versucht (niedrigste Bewertung), mit physischer Hilfe ausgeführt, unter Aufsicht oder unabhängig

(höchste Bewertung). Ein Übergang von einer Stufe zur anderen führt zu einer Ein-Punkt-Änderung in der Gesamtbewertung – was wenig erscheinen mag, in praktischer Sicht aber eine relevante Änderung für den Pflegenden bedeutet. Ob ein Patient in der Lage ist, selbstständig zur Toilette zu gehen oder ob er/sie dafür beaufsichtigt werden muss oder sogar physische Hilfe benötigt, hat ganz offensichtliche Auswirkungen für den Pflegenden und die Familien, selbst wenn keine weiteren ADL-Änderungen aufgetreten sind.

Die Relevanz der Behandlungswirkungen kann des Weiteren verdeutlicht werden, wenn man die Änderungen der Gesamtbewertung auf einer ADL-Skala in Daten übersetzt, die aus pharmako-ökonomischen Bewertungen stammen, wie zum Beispiel der Zeit des Pflegenden. Im Fall von Memantine wurden Daten aus beiden Bereichen erlangt und in den Studien von Reisberg et al. im Jahr 2003 (für die klinischen Ergebnisse) und von Wimo et al. im Jahr 2003 veröffentlicht, letztere präsentierte die pharmako-ökonomischen Ergebnisse. Es muss betont werden, dass diese Studie eine der wenigen ist, in der klinische und pharmako-ökonomische Daten innerhalb desselben Protokolls einer randomisierten, placebokontrollierten, klinischen Alzheimerstudie erhoben wurden. Weitere Einzelheiten zu den Wirkungen der Memantine-Behandlung auf die ADL in dieser Studie wurden von Doody et al. (2004) veröffentlicht.

Nach einer sechsmonatigen doppelt-blinden Behandlung stellte sich bei den Patienten der Memantine-Gruppe eine signifikant geringere Verschlechterung der ADL-Fähigkeiten im Vergleich zur Placebogruppe ein. Der Nutzen war über alle einzelnen ADCS-ADL-Items hinweg konstant, bei denen Memantine für alle der 19 einzelnen Items einen numerischen Vorteil gegenüber Placebo zeigte (Doody et al., 2004). Im Hinblick auf die pharmako-ökonomischen Daten aus dieser Studie zeigten die zwei Behandlungsarme einen beträchtlichen Vorteil der Memantine-Behandlung hinsichtlich des Zeitaufwands des Pflegenden während der Studie. Durchschnittlich benötigten die Pflegenden der Patienten unter Memantine 52 Stunden pro Monat weniger Zeit für den Patienten als die der Placebogruppe (Wimo et al., 2003). Dieses Ergebnis (die Einsparung für den Pflegenden von durchschnittlich mehr als 1,5 Stunden pro Tag) sollte nicht vernachlässigt werden und deutet darauf hin, dass die Wirkungen auf die ADL qualitativ sehr wichtig sind, auch wenn oberflächlich betrachtet die Größe der Gesamtwirkung möglicherweise nicht so groß scheint.

Aus einer anderen Perspektive untersuchten Rive et al. (2004) die Folgen dieser ADL-Effekte im Hinblick auf potenzielle Änderungen der persönlichen Autonomie. Sie definierten

Autonomie mittels eines Algorithmus auf Grundlage der individuellen ADCS-ADL-Items und schätzten dann die Wirkung von Memantine mittels eines logischen Regressionsmodells, kontrolliert nach confounding Faktoren, auf den Autonomiestatus der Patienten in der 28. Woche. Unter Anwendung der beobachteten Änderungen in der Reisberg-Studie war es nach diesem Modell für die mit Memantine behandelten Patienten dreimal wahrscheinlicher, dass sie nach der 28. Woche noch autonom waren. Dies ist ebenfalls eine wichtige Beobachtung, die mit meinen Erfahrungen mit Memantine in der alltäglichen klinischen Praxis übereinstimmt.

*Werden die funktionalen Wirkungen von Memantine über Studien hinweg verglichen,* zeigt sich der Nutzen für die ADL am deutlichsten in jenen Studien, in denen Patienten in den fortgeschrittenen Stadien der Alzheimer Krankheit eingeschlossen wurden und die die 19-Item-Version der ADL Inventory verwendeten. Zwei der drei sechsmonatigen Studien, die Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz eingeschlossen hatten, zeigten statistisch signifikante Wirkungen von Memantine auf die ADCS-$ADL_{19}$. Die Publikation von Doody et al. (2004) präsentiert eine Single-Item ADL-Analyse aus einer zuvor durchgeführten europäischen Studie (Winblad and Poritis, 1999), in welche nur Patienten der schweren Krankheitsstadien eingeschlossen wurden (MMSE unter 10). In dieser 12 Wochen dauernden Studie wurde die Memantine-Behandlung an institutionalisierten Patienten mit Alzheimer und vaskulärer Demenz untersucht, deren mittlere MMSE-Bewertung bei Studienbeginn unter 7 Punkte lag. Zwei der eingesetzten Messinstrumente deckten die funktionalen Leistungen der Patienten ab. Die Pflegeabhängigkeits-Subskala des BGP-Scores war eine der beiden primären Endpunkte dieser Studie und einer der sekundären Endpunkte war die G2-Skala – eine modifizierte Version der Scandinavian-Ferm-Skala. Beide Skalen zeigten einen signifikanten Behandlungsnutzen von Memantine im Vergleich zu Placebo, und die Single-Item-Analyse der G2-Skala zeigte die deutlichsten Effekte bei einer Reihe von grundlegenden ADL, wie zum Beispiel die Fähigkeit aufzustehen, sich anzuziehen, zu essen, zu trinken und zur Toilette zu gehen. Ebenfalls in dieser Studie führte die Memantine-Behandlung zu einer Verbesserung der klinisch relevanten Tätigkeiten des Alltags.

Es ist meiner Ansicht nach bedauerlich, dass die Studie von Winblad und Poritis von der IQWIG-Bewertung wegen ihrer nur 12-wöchigen Dauer ausgeschlossen wurde. Diese Studie bietet zusätzliche nützliche Nachweise für den funktionalen Nutzen der Memantine-Behandlung, selbst bei Patienten mit schwerer Demenz in einer institutionellen Einbindung. Diese Studie zeigt auch, dass der Nutzen von Memantine bereits nach nur 4

Behandlungswochen ersichtlich wird. In Abschnitt 4.1.5 des Berichtes wird erwähnt, dass die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach 12 Wochen eine Kontrolle empfiehlt, um den therapeutischen Erfolg festzustellen. Somit erscheint es widersinnig, willkürlich nur jene Studien in diesen Bericht einzuschließen, die eine mindestens sechzehnwöchige Beobachtung durchgeführt haben, weil "die EMEA normalerweise eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten für die Bewertung von kurzfristigen Wirkungen eines Anti-Demenz-Arzneimittels als praktisch erachtet". Wenn also die Position der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft angenommen wird, dann ist es essentiell, 12-wöchige Wirksamkeitsdaten zu erheben, daher sollte auch diese Studie mit in die Bewertung einbezogen werden. Nach meinem Verständnis war die Studie ebenfalls Teil des ursprünglichen europäischen Zulassungdossiers, welches zur Zulassung von Memantine durch die EMEA führte- ein weiterer Grunde zum Einschluss der Studie in die IQWiG-Bewertung.

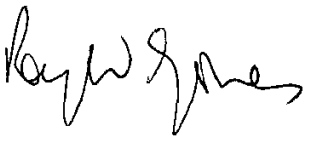
Als Co-Autor einer publizierten Meta-Analyse von Memantine in moderater bis schwerer Alzheimer Erkrankung (Winblad et al., 2007) bin ich überrascht, dass diese Studie ebenfalls durch den Vorbericht aus Gründen ausgeschlossen wird, die unter der Überschrift "Ausschlussgründe E4 und A3" genannt sind: keine randomisierten, kontrollierten Studien/nicht kontrollierte, Open-Label, Follow-up-Studien. In Tabelle 4 wird angegeben, dass diese Veröffentlichung wegen einer unvollständigen Analyse einer Untergruppe ausgeschlossen wird, wahrscheinlich, weil die Untergruppe definiert war als Patienten mit einer MMSE-Bewertung zur Baseline/Screening Visitie von <20. Erneut scheint dies eine nicht sachdienliche und willkürliche Entscheidung zu sein, berücksichtigt man, dass wir in unserem Papier angeben, dass diese Untergruppe "nach einer Diskussion mit der europäischen Behörde" ausgewählt wurde.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Memantine eine wichtige und nützliche Therapieoption darstellt zu den sehr eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten, die derzeit für Patienten mit Alzheimer Demenz zur Verfügung stehen. Bis heute konnte lediglich für Cholinesterasehemmer und Memantine eindeutig in klinischen Studien und in der klinischen Praxis ein Nutzen für die Patienten nachgewiesen werden. Memantine ist zweifellos für einige Patienten hilfreich, bei denen es die kognitiven Fähigkeiten und die Alltagsaktivitäten verbessern oder, noch wichtiger, ihre Verschlechterung verzögern kann. Es kann Agitation und Aggression verbessern und das Neu-Auftreten dieser Verhaltenssymptome reduzieren (womit die Notwendigkeit des Einsatzes von toxischeren

Medikamenten wie den typischen und atypischen Antipsychotika reduziert wird). Und es kann den Zeitaufwand der Pflegenden reduzieren, die einen Patienten versorgen (um durchschnittlich 1,5 Stunden pro Tag), was ebenfalls eine sehr wichtige Beobachtung aus meiner klinischen Praxis ist. Als Facharzt der Geriatrie bin ich insbesondere von der guten Verträglichkeit von Memantine beeindruckt: Das Unbedenklichkeitsprofil macht das Arzneimittel insbesondere für meine eher schwachen älteren Patienten geeignet, bei denen die gastrointestinalen Nebenwirkungen der Cholinesterasehemmer ausgesprochen unerwünscht sind. Abschließend bin ich der Ansicht, dass dieser Vorbericht limitiert wird durch das Versäumnis, alle relevanten Daten einzuschließen, darunter auch die Studien über eine Dauer von 12 Wochen.

Bath, den 8. September 2008

< SIGNATURE >



**Referenzen:**

Auer S, Reisberg B. The GDS/FAST staging system. Int Psychogeriatr 1997; 9 Suppl 1: 167-171.

Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Moebius HJ. Specific Functional Effects of Memantine Treatment in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord 2004*; 18: 227-32

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.

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.

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

Winblad B, Poritis N. Memantine in Severe Dementia: Results of the M-BEST Study. Int J Geriat Psychiatry 1999; 14: 135-46

Wimo A, Winblad B, Stoeffler A, Wirth Y, Moebius HJ. Resources Utilisation and Cost Analysis of Memantine in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. Pharmacoeconomics 2003; 21[5]: 327-40

## A 1.13 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

**Autoren:**
Schiffner-Rohe, Julia
Thole, Henning
Wahler, Steffen, Dr.

**Adresse:**
Julia Schiffner-Rohe
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin

Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

**Stellungnahme des VFA zum Vorbericht „Memantin bei Alzheimer Demenz“ (A05-19C)**

Der gemeinsame Bundesausschuss hat am 22.02.2005 das IQWiG mit der „Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten, Memantin und nichtmedikamentösen Behandlungen bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich untereinander“ beauftragt. Hierzu hat das IQWiG am 14.08.08 seinen Vorbericht zum Subauftrag A05-19C (Memantin bei Alzheimer Demenz) vorgelegt.



Der zugrundeliegende Berichtsplan mit den Amendments vom 20.06.06 und 14.08.07 war zwar offen für schriftliche Stellungnahmen, allerdings fand in diesem Verfahren erstmals für Arzneimittel keine entsprechende mündliche Anhörung zu den eingegangenen Stellungnahmen statt. Das Fehlen dieser Anhörung hat nun augenscheinlich dazu geführt, dass Missverständnisse der Parteien (IQWiG und Hersteller) bezüglich der Methodik und der Datengrundlage, auf der die Evaluation durchgeführt werden sollten, zum Ausschluss einer Reihe von relevanten Studien in der Bewertung geführt haben, wodurch der vorgelegte Vorbericht letztlich fundamental nachgearbeitet werden muss. Um dies für künftige Fälle zu vermeiden, schlägt der VFA vor, mündliche Anhörungen zu allen Dokumenten des IQWiG als Standard einzuführen.

Des Weiteren möchte der VFA auf folgende spezifische Aspekte in der vorgelegten Entwurfsfassung der Nutzenbewertung zu Auftrag A05-19C hinweisen:

## Fehlende Bewertung relevanter Evidenz

1. Bedeutung von Sicherheitsaspekten
   Im Rahmen einer angestrebten Zulassungserweiterung für Memantin von „mittelschwerer bis schwerer AD“ auf „leichte bis schwere AD“ wurden von den Herstellern mehrere Studien durchgeführt (Studiencodes 99679, MD-10, MD-12) und bei der zentralen Zulassungsbehörde eingereicht. Diese Studien decken den Indikationsbereich „leichte bis moderate AD“ ab. Im Laufe des Zulassungsverfahrens wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden seitens des Herstellers nachträglich auf die Indikation „mild AD“ verzichtet und nur die Erweiterung auf „moderate bis schwere AD“ erteilt (siehe EMEA Dokumente[1], S. 15). Für die Zulassungsbehörden waren hier die Subgruppen-

[1] http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ebixa/Ebixa-H-463-II-15-SD.pdf; (abgerufen am 21.08.08; 17:05);
http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/axura/axura.htm

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

Hauptgeschäftsführerin
Cornelia Yzer

analysen („mild AD“ versus „moderate AD“) für Aspekte der Wirksamkeit relevant. Zudem wurden von den Herstellern mehrere Meta-Analysen für die Wirksamkeit von Memantin bei moderater bis schwerer AD gefordert und vorgelegt [2],[3]. Diese vorgelegten Unterlagen waren für die Zulassungsbehörden ausschlaggebend, um die beantragte Indikationserweiterung zu genehmigen. Separate Auswertungen der Sicherheit für die Subpopulation „moderate AD“ waren für Behörden nicht erforderlich, da sich die gepoolten Nebenwirkungsprofile der Studien zu „moderater bis schwerer AD“ nicht von denen der Studien für „mittelschwerer bis schwerer AD“ unterschieden (siehe EMEA Dokumente[4], S. 15). Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG diese Informationen zur safety der Subgruppen „leichte AD“ versus „moderate AD“ als essentielle Bedingung dafür ansieht, Studien in die Bewertung der Wirksamkeit eines Arzneimittels aufzunehmen.



2. Bereitstellung von Analysen durch die Hersteller / Publikationsqualität
   Das IQWiG schließt drei der relevanten Studien aus der Bewertung aus mit dem Hinweis „Es wurden aber keine weiteren subgruppenspezifischen Daten zu unerwünschten Ereignissen zur Verfügung gestellt. Damit wurden für diese zulassungskonformen Subgruppen keine dem CONSORT-Statement entsprechenden Analysen bereitgestellt. Deshalb konnten die 3 Studien nicht in die Nutzenbewertung einfließen“[5]. Aus dieser Aussage leitet sich ab, dass ein „Mangel an Publikationsqualität“, denn nichts anderes ist das (angebliche) Nicht-Einhalten des CONSORT-Statements, zum Ausschluss der Studien geführt hat. Im Methodenpapier des IQWiG findet sich weiter: „Werden in einer Publikation diese Standards nicht eingehalten, so kann dies ein Indikator für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der entsprechenden Studie sein“[6]. Das Verzerrungspotential wiederum ist das relevante Kriterium für die Beurteilung der biometrischen Qualität[7]. Dem Ausschluss der Studien mit „Mangel an Publikationsqualität“ steht allerdings der Berichtsplan gegenüber, wonach Studien auf ihre biometrische Qualität hin bewertet werden und die Aussagen im Rahmen von Sensitivitätsanalysen überprüft werden. Ein Ausschluss von Studien mit (angeblich) mangelnder biometrischer Publikationsqualität per se ist an keiner Stelle vorgesehen.

   Zudem ist dem CONSORT-Statement nicht zu entnehmen, dass auch hinsichtlich der safety-Aspekte Subgruppenanalysen dar-

[2] Winblad et al. (2007) Dement Geriatr Cogn Disord 24:20-27
[3] Wilkinson et al (2007). Dement Geriatr Cogn Disord 2007;24:138–145
[4] http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ebixa/Ebixa-H-463-II-15-SD.pdf; (abgerufen am 21.08.08; 17:05)
[5] Vorbericht A05-19C; Stand 01.08.2008; S. 24f)
[6] Methoden 3.0, S. 92
[7] Siehe Vorbericht A05-19C, S. 39

zustellen seien. Vielmehr erfordert das CONSORT-Statement die „Angabe aller wichtigen unerwünschten Ereignisse oder Nebenwirkungen innerhalb jeder Behandlungsgruppe“, d.h. in diesem Fall ausgewiesen nach Memantine und Placebo.[8] Das CONSORT-Statement zielt vielmehr primär auf eine Optimierung der Qualität von Publikationen bezüglich der Effektivität einer Therapie[9]. Dieser Anspruch wird auch dadurch offensichtlich, dass lediglich ein Item der 22 Punkte umfassenden CONSORT-Checkliste auf die Arzneimittelsicherheit fokussiert. Interessanterweise wurde dieses Item erst bei der Revision der Checkliste im Jahre 2001 in das Statement aufgenommen. Die CONSORT-Gruppe hat diese Problematik der unzureichenden Berücksichtigung der Arzneimittelsicherheit erkannt. Es wurde eine Checkliste mit 10 Empfehlungen publiziert, die auf die Berichterstattung der Verträglichkeit und Arzneimittelsicherheit in Publikationen zielt. In der Empfehlung 9 wird ausgeführt, dass die AEs aus Subgruppenanalysen aufgeführt werden sollten. Diese Literaturquelle wird im Berichtsplan des IQWIG nicht aufgeführt, die Bedeutung der AE-Daten von Subgruppen für die Nutzenbewertung ist daher nicht offensichtlich.



Auch Richtlinien der Zulassungsbehörden für die Auswertung von Subgruppen sehen eine separate Analyse von Sicherheitsdaten nicht vor.

Der vom IQWiG angegebene Grund für einen Ausschluss der Studien ist folglich absolut nicht nachvollziehbar.

3. Vergleich mit anderen Nutzenbewertungen
   Im Falle der Bearbeitung des Auftrags A 04-01A hat das IQWiG ebenfalls retrospektiv Subgruppenanalysen von Studien durchgeführt, um eine Nutzenbewertung vorzunehmen. In diesem Fall werden die Sicherheitsaspekte allerdings nicht separat für die einzelnen Subgruppen dargestellt. Es ist daher auch nicht davon auszugehen, dass die Bewertung separat durchgeführt wurde. Daher ist nicht nachzuvollziehen, dass dies im Falle des vorliegenden Vorberichts a) erforderlich war und b) dessen Fehlen zu so schwerwiegenden Konsequenzen für die Nutzenbewertung geführt hat.

**Bewertung der Studienqualität der berücksichtigten Studien**

Das IQWiG attestiert drei der relevanten Studien aufgrund einer Abbruchrate von über 20% grobe biometrische Mängel: „Bei den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605 fallen die Abbruchraten von über 20 % auf, wobei in den beiden letztgenannten Studien der Anteil der Studienabbrecher in der Placebogruppe den in der Memantingruppe deutlich übersteigt“ [10]. Hierbei ist zum Ei-

[8] Altman et al (2001). Ann Intern Med 134:663-694.
[9] Ioannidis et al (2004). Ann Intern Med 141:781-788.
[10] Vorbericht Memantin, S. 38

nen festzuhalten, dass diese Abbruchrate bei der Indikation Alzheimer Demenz nicht verwunderlich ist, da man es mit einem alten, dementen Patientenkollektiv zu tun hat . Weiter ist festzustellen, dass eine vergleichbare Abbruchrate bei der Bewertung der Studien im Rahmen der Nutzenbewertung der Cholinesterasehemmer (Auftrag A05-19A) oder von Ginkgo biloba (Auftrag A05-19B) nicht zu einer solchen Beurteilung geführt hat[11]. Diese Inkonsistenz der Bewertung innerhalb eines Gesamtauftrags ist nicht nachvollziehbar.

Laut Vorbericht gilt: „Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.“[12] Hinsichtlich der vom IQWiG im Vorbericht angesprochenen Unterschiede in den Abbruchraten zwischen Verum und Placebo ist zu beachten, dass es sich bei Alzheimer Demenz um eine degenerative Erkrankung handelt, die Patienten sich also in ihrem Krankheitsverlauf verschlechtern. Dies ist auch anhand der Ergebnisse der Einzelstudien erkennbar (siehe z.B. Vorbericht, S.48, S.50) Wählt man nun für die ITT-Analyse das LOCF-Prinzip, so schreiben sich „zu positive“ Werte der Studienabbrecher fort. Ist davon eine überproportional höhere Anzahl von Patienten in der Placebo-Gruppe betroffen, so ist es für das zu testende Verum schwerer, einen Effekt nachzuweisen. Die Verzerrung durch die unterschiedlichen drop-out-Raten sind also zu Gunsten von Placebo.



Das IQWiG stellt mit der Bewertung die Behauptung auf, dass „eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde“. Nach den Methoden des Instituts ist jede aufgestellt Behauptung mit Evidenz zu belegen. Die entsprechende Evidenz fehlt im Vorbericht allerdings, die Bewertung ist daher weder transparent noch belegt.

Weiter ist zu beachten, dass die vom IQWiG als grob biometrisch mangelhaft beurteilten Studien MEM-MD-01 und MRZ-9605 Basis für die Zulassung von Memantin bei „mittelschwerer bis schwerer AD“ bei der EMEA waren. Die Bewertung, die im Widerspruch zum Urteil der Zulassungsbehörde steht, erscheint unbegründet und vermessen.

**Einschränkung der Mindeststudiendauer**

Der Vorbericht schränkt sich auf Studien einer Mindestdauer von 16 Wochen ein. Wissenschaftlich kann diese Einschränkung nicht begründet werden, wie sich auch an der Anhörung zum Vorbericht

[11] zum Beispiel A05-19B: Digger et al. mit 23% (Placebo) versus 28% (Verum); A05-19A: Mohs et al. 2001 mit 26% (Pla) versus 28%(Verum)
[12] Vorbericht Memantin, S. 17

zu Auftrag A05-19A gezeigt hat [13]. Auch im vorliegenden Vorbericht wird auf die rein pragmatische Lösung des Instituts verwiesen.
Das für das Institut bindende Methodenpapier 3.0 sieht vor, „Einzelne Aspekte des Nutzens/Schadens können aber durchaus in kürzeren Studien betrachtet werden." Dieses Vorgehen war in der Anhörung zum Vorbericht des Auftrags A05-19A auch zumindest für einige Zielgrößen vorgeschlagen worden. Es ist wissenschaftlich daher nicht nachvollziehbar, weshalb die vorgeschlagene und von Experten getragene Lösung nicht verfolgt wurde und stattdessen an dem „pragmatischen" und wissenschaftlich nicht begründbaren Ansatz festgehalten wurde.



Eine von der Cochrane Collaboration (Minakaran et al, 2008) durchgeführte und kürzlich als Poster vorgestellte Meta-Analyse hat zudem gezeigt, dass die Datenlage kürzerer und längerer Studien vergleichbar ist. Wie bereits in der Stellungnahme zum Berichtsplan vorgebracht, regt der VFA 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. Dabei 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. Sollte das IQWiG diesem Vorschlag nicht folgen wollen, so sind die 12-Wochen-Studien zumindest im Rahmen einer weiteren Sensitivitätsanalyse (analog der im Berichtsplan vorgesehenen für die Studien einer Länge über 6 Monaten) zu berücksichtigen.

**Ausschließliche Berücksichtigung von RCTs**

Wie im Vorbericht vermerkt[14], gibt es für einige Parameter keine Erhebungen mittels der betrachteten RCTs. Das Methodenpapier 3.0 (allgemeine Methoden) sieht explizit die Möglichkeit vor, auch Daten außerhalb von RCTs zu berücksichtigen: „Falls die in dem Berichtsplan definierte Suchstrategie z. B. auf randomisierte kontrollierte Studien beschränkt ist, können im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens trotzdem nicht randomisierte Studien eingereicht werden." [15] Das Methodenpapier fordert allerdings weiter, dass „In solchen Fällen […] aber zusätzlich eine adäquate Begründung für die Validität der kausalen Interpretation der in solchen Studien beschriebenen Effekte erforderlich (ist)", die „mit Beobachtungsstudien, prospektiv oder retrospektiv, […] in der Regel nicht dargestellt werden kann" [16].

[13] Abrufbar unter:
http://www.iqwig.de/download/A05-19A_Abschlussbericht_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf
[14] Vorbericht Memantin, S. 44
[15] Allgemeine Methoden 3.0, S. 17f
[16] Allgemeine Methoden 3.0, S. 45

Demnach werden im Rahmen der Nutzenbewertung dem G-BA Vorteile einer Therapie vorenthalten, nur weil sie die formellen Voraussetzungen nicht erfüllen.

Auf der anderen Seite liegen für die Indikation Alzheimer Demenz zwei qualitativ hochwertige[17] Beobachtungsstudien vor [18,19], die zeigen dass die Behandlung der Patienten mit Memantin zu einer Verlangsamung der Progression bis hin zur Verbesserung einiger Symptome führen kann. Insbesondere bei einer Indikation wie AD sollten diese Ergebnisse in der Nutzenbewertung zumindest Erwähnung finden, bevor ein Pauschalurteil gefällt wird, dass „kein Nutzenbeleg für die Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer Demenz (AD) mit Memantin vor(liegt)“[20]. Nur somit ist eine Beurteilung der gesamten Evidenzlage durch den Entscheidungsträger möglich.



**Berechnung der Effektschätzer bei Heterogenität**

Gemäß Methodenpapier 3.0 behält sich das IQWiG vor, im Falle von hoher Heterogenität keine Effektschätzer zu berechnen. Wann eine hohe Heterogenität vorliegt, ist dabei mit den klassischen Methoden der Statistik schwer zu bestimmen, adäquate Tests existieren nicht. Ein vom IQWiG akzeptiertes Maß für die Heterogenität ist $I^2$, allerdings ist die Schätzung dieses Maßes nur sehr unpräzise und deren Bewertung uneinheitlich gehandhabt. Daher wird im Methodenpapier hierfür auch bewusst kein Schwellenwert angegeben, ab wann die Berechnung des Effektschätzers nicht mehr durchgeführt wird. Vor diesem Hintergrund sind Inkonsistenzen in der Herangehensweise bei den verschiedenen Unteraufträgen des Auftrages A05-19 nicht nachvollziehbar: So wird zum Beispiel im Auftrag A05-19A der Effektschätzer bei einem $I^2$ von bis zu 78% berechnet [21], bei Memantin auf eine Darstellung des Effektschätzers aufgrund hoher Heterogenität ($I^2$=80%) jedoch verzichtet[22]. Der VFA geht davon aus, dass in der überarbeiteten Fassung des Vorberichts die Heterogenität über Aufträge hinweg konsistent behandelt wird. Zudem möchte der VFA anregen, Heterogenität und Effektstärke mittels Bayes-Verfahren zu schätzen, da sich diese als zuverlässiger herausgestellt haben.

---

[17] Entsprechende Bewertung der Qualität siehe Checklisten, die auf der Basis der Empfehlungen des BfArM zur Durchführung von NIS veröffentlicht wurden.
[18] Rainer et al, 2008. Memantine in moderate to severe AD: an observational postmarketing study; in press
[19] Calabrese et al, 2006. PPT 13(2), 64-69
[20] Vorbericht Memantin, S. 91
[21] Vorbericht A05-19A, S. 139, Abb. 40
[22] Vorbericht A05-19C, S. 50

**Bewertung der klinischen Relevanz**

Der Vorbericht stellt die Relevanz der ermittelten Effektgröße von Memantin als add-on-Theapie zu Donepezil mit folgender Begründung in Frage: „Die Effektgröße lag bei etwa einem Fünftel der Größenordnung der Standardabweichung und ist damit in ihrer klinischen Relevanz fraglich." Hierbei ist anzumerken, dass eine klinische Relevanz nicht aus statistischen Kenngrößen ableitbar ist und die Faustregel „$\Delta=0.5\sigma$" nur im Falle fehlenden Expertenwissens für die Fallzahlschätzung von klinischen Studien herangezogen wird. Abgesehen davon ist diese Einschätzung inkonsistent mit Aussagen aus anderen Vorberichten[23].



**Stellenwert von Memantin gegenüber anderen Therapiekonzepten**

Wie bereits in der Stellungnahme zum Berichtsplan dargelegt, ist ein Vergleich der Therapiekonzepte zur Behandlung der Alzheimer Demenz methodisch nicht möglich und daher nicht sinnvoll. Aufgrund der unterschiedlichen Vorgehensweisen innerhalb der vier Subaufträge (A05-19 A bis D) lassen sich lediglich Aussagen pro Subauftrag ableiten. Das Fazit des Vorberichts sollte diesbezüglich umformuliert werden.

[23] Aus dem Abschlussbericht A05-19A:

Zusammenfassend liefern die Studien überwiegend, jedoch nicht durchgehend, Hinweise darauf, dass Galantamin die Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens im Vergleich zu Placebo verringern kann. Die Meta-Analyse aller Studien mit (16–)24 mg Galantamin als nicht retardierte Form (Abbildung 28) bestätigt die nur geringe Heterogenität in den Ergebnissen ($I^2$ = 0,5 %) und zeigt einen kleinen, wenn auch statistisch signifikanten gepoolten Effekt in der Größenordnung von einem Fünftel Standardabweichung (Cohen's d = -0,18; 95 %-KI: -0,26 – -0,10). Dies entspricht auf der DAD-Skala etwa 3 Scorepunkten.

**Fazit**

Die europäische Zulassungsbehörde hat aufgrund der vorliegenden Daten zu Memantin eine Zulassung bei moderater bis schwerer AD erteilt. Grundlage war hierbei ein positives risk-benefit-ratio.
Das IQWiG kommt in seinem Vorbericht hingegen zu dem Ergebnis, dass Memantin lediglich hinsichtlich der Aktivitäten des täglichen Lebens (Monotherapie und add-on zu Donepezil) respektive begleitender psychopathologische Symptome (add-on zu Donepezil) Hinweise auf einen Nutzen zeigt. Dieser Widerspruch ist auf wissenschaftlich und methodisch nicht nachvollziehbare Vorgaben im Rahmen der Nutzenbewertung zurückzuführen, die es zu korrigieren gilt.



Da für den Wirkstoff Memantin keine head-to-head-Vergleichsstudien zur Verfügung stehen, ist aus methodischen Gesichtspunkten die Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zu anderen Wirkstoffen nicht möglich.

SR, 08.09.2008

## A 1.14 Verein zur Förderung der Forschung auf dem Gebiet der experimentellen Neurologie

**Autoren:**
Jellinger, Kurt A., Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. Kurt Jellinger
Institut für Klinische Neurobiologie
Direktor
Kenyongasse 18
A-1070 Wien

# INSTITUT FÜR KLINISCHE NEUROBIOLOGIE

Leiter: Prof. Dr. K. Jellinger
Kenyongasse 18; A-1070 Wien
Tel. und Fax: +43-1-526 65 34 e-mail: kurt.jellinger@univie.ac.at


## Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht Memantin bei Alzheimer-Demenz (A05-19C)

### 1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien:

Zunächst sind folgende grundsätzliche Feststellungen zu Kap. 1 Hintergrund zu machen, die auf eine Einschränkung der Relevanz der Feststellung im Vorbericht zur Beschreibung der zugrunde liegenden Erkrankung (AD) hinweisen:

Zur Epidemiologie ist zu ergänzen: Verdoppelung der Häufigkeit von Demenzen alle 5 Jahre (Knopman DS: Alzheimer type dementia. In "Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders"; Dickson DW et al. ISN Neuropath Press, Basel, 2003: pp. 29-34) sowie die kürzlich festgestellte Prävalenzzunahme der Demenz nach dem 90. Lebensjahr, gleichfalls mit genereller Verdoppelung alle 5 Jahre bei Frauen, nicht bei Männern (Corrada MM et al: Prevalence of dementia after age 90. Neurology 2008;71:337-43)

Die Pathogenese der AD wird im Vorbericht vorwiegend beschränkt auf den APP-Dysmetabolismus, ohne auf neuere Daten zur Neurotoxizität von Aß-Oligomeren (ADDLs) und deren Rolle für die Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen einzugehen (De Felice FG et al: Alzheimer's disease-type neuronal tau hyperphosphorylation induced by Aß oligomers. Neurobiol Aging 2008;29:1334-47). Ferner wird die Bedeutung der Tau-Pathologie für die Demenzentwicklung nicht ausreichend berücksichtigt.

Die Diagnose der AD wird lediglich "vorsintflutlich" beschrieben und berücksichtigt nicht die modernen neurochemischen und bildgebenden Biomarker, die eine weitgehend exakte Frühdiagnose gestatten (siehe z.B.: Hampel H et al: Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of AD. Alzheimers Dement 2008;4:38-48. Clark CM et al: Biomarkers for early detection of Alzheimer pathology. Neurosignals 2008;16:11-18. Lewczuk P et al: Multiplexed quantification of dementia biomarkers in the CSF of patients with early dementias and MCI. Neurobiol Aging 2008;29:812-8. Jellinger KA et al: Biomarkers for early diagnosis of Alzheimer disease. J Cell Mol Med 2008;12:1094-117. u.v.a.m.).

Die Einteilung der Schweregrade von AD-Patienten anhand der Ergebnisse der MMSE-Testung ist sehr wohl üblich und aktueller internationaler Standard. Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb Patienten mit Baseline-MMSE-Werten von < 10 in die Bewertung der Studienergebnisse nicht einbezogen wurden. Auch ist eine Abbruchrate von ca. 20% in Alzheimer-Studien durchaus üblich, wenn man die Art des Krankheitsbildes in Betracht zieht.

Eine weitergehende Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien kann derzeit nicht abgegeben werden, doch soll darauf hingewiesen werden, dass gerade in letzter Zeit noch andere wichtige und rezente Veröffentlichungen zur Anwendung von Memantine bei AD erschienen sind.

**2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien:**

Zur Frage der Mortalität ist grundsätzlich anzumerken, dass mit keiner der derzeit zur Verfügung stehenden Therapieformen eine signifikante Veränderung der Mortalität von AD-Patienten möglich ist, lediglich eine Besserung der Kognition und der psychopathologischen Symptome. Anzuführen wäre eine rezente Studie an einem repräsentativen Sample von mit Memantin behandelten Pat. in Frankreich, wo die 1-Jahres Mortalitätsrate (12.5%) bei vergleichbaren Kohorten (5283 mit Memantin behandelte Pat.) keinen Unterschied zu unbehandelten Pat. bot (Vidal JS: Memantine therapy for AD in real-world practice - an observational study in a large representative sample of French patients. Alzheimer Dis Ass Disorder, 2008;22:125-30).

Berücksichtigt werden sollten auch neuere Daten zur Kombinationsbehandlung der AD mit CI und Memantin gegenüber CI Monotherapie (Atri et al: Alzheimer Dis Assoc Disord 2008; ahead of print, 17 Juni 2008).

**3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für Ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität:**

Im Vorbericht wurde weder auf den Chochrane Review (McShane R., Areosa Sastre A. et al. Memantine for dementia (Review): Cochrane Database Syst. Rev. 2006, Issue 2; CD0003154.pub5) noch auf andere Metaanalysen (Winblad B et al. Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. Dement Geriatr Cogn Disord 2007;24:20-27) eingegangen.

Die Anwendung von Memantine wird auch in ärztlichen Leitlinien und Konsensuspapieren empfohlen (z.B. Konsensusstatement „Demenz“ der Österr. Alzheimer Gesellschaft – Update 2006: Alf C et al, Neuropsychiatrie 2006;20:221-231 oder Waldemar G. et al. Recommendation for the diagnosis and management of AD and other disorders associated with dementia - EFNS guideline: Eur J Neurol 2007;14:e1-26). Diese Konsensuspapiere wurden in der Regel von Fachgesellschaften unter Mitwirkung von Ärzten erstellt, die besondere Erfahrung in der Behandlung von Alzheimer-Patienten besitzen. Ein Einfluss von Arzneimittel-Firmen wird weitgehend ausgeschlossen.

**4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.**

Memantine ist das einzige Antidementivum, welches auf das glutamaterge Botenstoffsystem wirkt. Besonders eindrucksvoll sind Hinweise auf eine neuroprotektive Wirkung, welche sowohl im Experiment als auch neuerdings in der Klinik nachgewiesen werden konnten.

Den Einfluß von Memantine auf die Tau-Pathologie wurde untersucht und publiziert von Li L., Iqbal K. et al. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer type abnormal hyper-phosphorylation of tau and associated neurodegeneration: FEBS Letters 2004;566:261-69.

Die Verbesserung der Plaque-Beladung wurde zuletzt untersucht von Scholtzova H. et al. Memantine leeds to beneficial improvement and amyloid reduction in AD-model tg mice shown by micromagnetic resonance imaging: J Neurosci Res 2008;86:2784-91.

In einer randomisierten, doppelblind und Placebo-kontrollierten Studie berichteten Schmidt R et al. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer’s disease: a pilot study with memantine: JNNP Online First June 27, 2008 eindrucksvoll einen statistisch signifikanten geringeren Rückgang des Glukose-Metabolismus und des Hippocampus-Volumens unter Memantine.

Prof. Dr. Kurt Jellinger/2008-08-24

## A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen

### A 2.1 Förstl, Hans, Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. Hans Förstl
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Ismaningerstraße 22
81675 München

**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München**
Anstalt des öffentlichen Rechts
**Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Förstl**

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München

An das Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
(IQWIG)

EINGEGANGEN
12. Sep. 2008

Briefanschrift 81664 München
Telefon +49 (89) 4140 - 1
Durchwahl +49 (89) 4140 - 4201
Telefax +49 (89) 4140 - 4837
E-Mail hans.foerstl@lrz.tum.de
08.09.2008

***Stellungnahme zum IQWIG-Vorbericht „Memantin bei Alzheimer Demenz" vom 01.08.2008***

Sehr geehrte Damen und Herren,

am 01.08. 2008 wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) der Vorbericht „Memantin bei Alzheimer Demenz" veröffentlicht. Dabei handelt es sich um eine erste Bearbeitung einiger wichtiger Daten zu Memantin, die ich gerne kommentieren will. Dabei kommt es mir vor allem auf die Angaben zum CONSORT-Statement an, aber lassen Sie mich bitte mit einigen anderen Bemerkungen beginnen.

- Erscheinungstermin des Vorberichts ist der 01.08.2008, die Literaturrecherche endet aber Mitte Dezember 2007 und der Beginn der Recherchen ist nicht ausfindig zu machen.
- Es wird mir nicht so recht klar, wie die Relevanz der Studien beurteilt wurde; das Kriterium „von beiden Reviewern als relevant erachtet"(4.2.3) zu werden, erscheint angesichts der geforderten Transparenz und Zielsetzung des IQWIG als recht weich und undurchsichtig.
- Demgegenüber ist die Entscheidung für die Bewertung der Effektstärken nach Cohen nachvollziehbar, aber eben arbiträr und letztlich willkürlich.
- Die Ergebnisse des Berichts weichen von den Einschätzungen namhafter Experten ab – aber dies mag nicht allein durch einen unterschiedlichen Erfahrungshintergrund bedingt sein!

Das IQWIG gibt Interessenten durch den Vorbericht die Chance, zu einigen wichtigen Punkten Stellung zu nehmen und damit auf die Methodik des abschliessenden Berichtes Einfluss zu nehmen. Es liesse sich eine ganze Reihe von Einwänden und Anregungen auflisten, besonders wichtig scheint mir aber im Sinne einer sorgfältigen Evidenzbasierung wirklich das Plädoyer für eine umfassende und kritische Würdigung der verfügbaren Daten.

***CONSORT Statement.*** Im Vorbericht des IQWIG zu Memantin werden drei klinische Studien in der Nutzenbewertung des IQWIG nicht berücksichtigt, da sie nicht dem CONSORT-Statement entsprechen. Hierzu führt das IQWIG aus:
*„Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichtes über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [46] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte."* (Seite 13 des Vorberichtes)
Im Vorbericht werden auf der Basis des CONSORT-Statements drei Studien aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Als Begründung für die Nicht-Berücksichtigung wird ausgeführt:
*„Es wurden aber keine weiteren subgruppenspezifischen Daten zu unerwünschten Ereignissen zur Verfügung gestellt. Damit wurden für diese zulassungskonformen Subgruppen keine dem CONSORT-Statement entsprechenden Analysen bereitgestellt. Deshalb konnten die 3 Studien nicht in die Nutzenbewertung einfließen".* (Seite 24 des Vorberichtes)
Die Nicht-Berücksichtigung dieser drei Studien (MEM-MD-01, MEM-MD-02, MRZ-9605) mit dem CONSORT-Statement zu begründen, erscheint aus folgenden Gründen schwer zu rechtfertigen:

- Das IQWIG wünschte die Zurverfügungstellung „subgruppen-spezifische Daten zu unerwünschten Ereignissen" (Seite 24ff).

- In dem Berichtsplan „Memantin bei Alzheimer Demenz“ wird in einer Fußnote auf das CONSORT-Statement verwiesen (Seite 14). Es wird jedoch nicht ausgeführt, dass die Nicht-Einhaltung bereits eines Punktes des CONSORT-Statements zu einem Ausschluss der Publikation bzw. Studiendaten oder Subgruppenanalyse aus der weiteren Nutzenbewertung führt.
- Eine Besonderheit im Umgang mit dem CONSORT-Statement besteht darin, dass die Termini der Checkliste unterschiedlich interpretiert werden können. Curtis Meinert (1988) führt dies exemplarisch für einzelne Items der CONSORT-Checkliste aus. Somit besteht die Möglichkeit, dass Anwender des CONSORT-Statements die Einzelitems unterschiedlich definieren (Meinert, 1996; Meinert, 1980). Der Punkt 19 des CONSORT-Statements wird erläutert, wobei jedoch nicht ausgeführt wird wie bei Subgruppenanalysen zu verfahren sei. Der von den pharmazeutischen Unternehmen gewählte Ansatz, die Gesamtheit der AE-Daten dem IQWIG zur Verfügung zu stellen, stellt somit die größtmögliche Transparenz für die Beurteilung der Arzneimittelsicherheit dar.
- Mit der Berücksichtigung des CONSORT-Statement wird eine qualitative Verbesserung der Publikationen von RCTs angestrebt. Diese These wurde von Moher et al. (1992) eingehend untersucht. Für die Analyse der Autoren wurden fünf essentielle Items der CONSORT-Checkliste ausgewählt:
    - Inclusion criteria
    - Exclusion criteria
    - Point estimate
    - Deviation from protocol and
    - General interpretation of study findings (Seite 1993)

  Das Item 19 (“Adverse events”) der CONSORT-Checkliste wurde in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Item 19 ist für die qualitative Bewertung der Publikationen, die primär auf einen Therapie-bedingten Selektionsbias fokussiert ist, nicht essentiell. Ein Ausschluss der drei Studien aus der Nutzenbewertung des IQWIG ist damit nicht recht nachvollziehbar.
- Das CONSORT-Statement zielt primär auf eine Optimierung der Qualität von Publikationen bezüglich der Effektivität einer Therapie (Ioannidis et al., 2004). Dieser Anspruch wird auch dadurch offensichtlich, dass lediglich ein Item der 22 Punkte umfassenden CONSORT-Checkliste auf die Arzneimittelsicherheit zielt. Interessanterweise wurde dieses Item erst bei der Revision der Checkliste im Jahre 2001 in das Statement aufgenommen. Die CONSORT-Gruppe hat diese Problematik der unzureichenden Berücksichtigung der Arzneimittelsicherheit erkannt. Es wurde eine Checkliste mit 10 Empfehlungen publiziert, die auf die Berichterstattung der Verträglichkeit und Arzneimittelsicherheit in Publikationen zielt (Ioannidis et al., 2004). In der Empfehlung 9 wird ausgeführt, dass die AEs aus Subgruppenanalysen aufgeführt werden sollten. Diese Literaturquelle wird im Berichtsplan des IQWIG nicht aufgeführt. Somit war die Bedeutung der AE-Daten von Subgruppen für die Nutzenbewertung nicht offensichtlich; daher wurde dem IQWIG ja wohl die Gesamtheit der AE-Daten der betroffenen Studien zur Verfügung gestellt.
- Das überarbeitete CONSORT-Statement wurde mit entsprechenden Erläuterungen publiziert (Altman et al., 2001). Das Item 19 beinhaltet die Dokumentation der Arzneimittelsicherheit („*All important adverse events or side effects in each intervention group.*“). Der Umfang der zu dokumentierenden Daten wird im Abschnitt „Explanation“ (Seite 683) beschrieben. Das Item 19 beinhaltet Informationen zu:
    - Frequency of the main severe adverse events
    - Reasons for treatment discontinuation
    - Number of affected participants
    - Numbers of adverse events
    - Definition for measures of the severity of adverse events (Seite 683)
- Es findet sich kein Hinweis auf die Vorgehensweise bei Subgruppenanalysen. Entsprechend wurde dem IQWIG die Gesamtheit der AE-Daten der betroffenen Studien zur Verfügung gestellt.

- Hogan und Mitarbeiter analysierten die Qualität von Publikationen zur Anwendung von Cholinesterase-Inhibitoren bei Alzheimer Demenz (Hogan et al., 2004). Es wurden eine Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE (Zeitraum: bis Mai 2004; keywords: cholinesterase inhibitor, Alzheimer) durchgeführt, um Publikationen entsprechender RCTs zu identifizieren. Es wurden drei RCTs recherchiert, die bei der Evaluation des IQWIGs zum Nutzen der Cholinesterase-Inhibitoren ebenfalls identifiziert und teilweise in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden:
  - Wilkinson et al. (2002)
  - Wilcock et al., (2003)
  - Jones et al., (2004)

  Keine der drei Publikationen zu den Cholinesterase-Hemmern erfüllte alle Punkte des CONSORT-Statements, dennoch wurde sie aus nachvollziehbaren Gründen und zurecht in die Beurteilung einbezogen:
  - Wilkinson et al. (2002): 21 von 22 (96%)
  - Wilcock et al., (2003): 16 von 22 (73%)
  - Jones et al., (2004): 19 von 22 (86%)
- Das IQWIG beurteilte die Qualität der Publikationen zur Nutzenbewertung von Cholinestase-Inhibitoren ebenfalls über das CONSORT-Statement. Exemplarisch wurden die Publikationen qualitativ re-evaluiert, die nach 2001 publiziert wurden und in der Nutzenbewertung des IQWIGs berücksichtigt wurden. Die Fokussierung auf aktuelle Publikationen wurde gewählt, da bei diesen Veröffentlichungen eine bessere Qualität vermutet wurde als bei älteren Studien. Der Abgleich mit dem CONSORT-Statement zeigte folgende Resultate:

| **Publikation** | **CONSORT-Abgleich** |
|---|---|
| Seltzer et al., 2004 | 15 von 22 Punkten erfüllt |
| Wilcock et al., 2003 | 19 von 22 Punkten erfüllt |
| Erkinuntti et al., 2002 | 19 von 22 Punkten erfüllt |
| Brodaty et al., 2005 | 20 von 22 Punkten erfüllt |
| Rockwood et al., 2006 | 19 von 22 Punkten erfüllt |
| Bullock et al., 2005 | 20 von 22 Punkten erfüllt |
| Feldmann et al., 2001 | 19 von 22 Punkten erfüllt |
| Gauthier et al., 2002 | 18 von 22 Punkten erfüllt |
| Tunet et al., 2003 | 13 von 22 Punkten erfüllt |
| Tariot et al., 2001 | 18 von 22 Punkten erfüllt |

Die hier tabellarisch aufgeführten RCTs wurden also alle in die Nutzenbewertung des IQWIGs inkludiert, obwohl sie das CONSORT-Statement nicht vollständig erfüllten. Auch vor diesem Hintergrund ist nicht nachvollziehbar, dass in der Nutzenbewertung von Memantine Studien exkludiert wurden, die vermeintlich lediglich einem Punkt des CONSORT-Statements nicht erfüllten

Nach meiner Einschätzung wäre es daher methodisch korrekt und fachlich fair, die drei klinischen Studien, die das IQWIG im Vorbericht zur Nutzenbewertung von Memantine noch nicht berücksichtigt hat, in die abschließende Nutzenbewertung des Endberichts einzubeziehen.

Ihr

Hans Förstl
Neurologe & Psychiater

***Referenzen:***


1. Meinert, CL. Beyond CONSORT: Need for Improved Reporting Standards for Clinical Trials, JAMA, May 13, 1998 – Vol. 279, No. 18
2. Meinert, CL. Clinical Trials Dictionary: Terminology and Usage Recommendation. Baltimore, Md: The Johns Hopkins Center for Clinical Trials; 1996
3. Meinert, CL. Terminology – a plea for standardization [editorial]. Control Clin Trials. 1980;1:97-99
4. Moher, David; Jones, Alison; Lepage, Leah; for the CONSORT Group. Use of the CONSORT Statement and Quality of Reports of Randomized Trials – A Comparative Before-and-After Evaluation, JAMA, April 18, 2001 – Vol. 285, No. 15:1992-1995
5. Rennie, Drummond. How to Report Randomized Controlled Trials – The CONSORT Statement. JAMA, August 28, 1996 – Vol. 276, No. 8:649
6. Ioannidis, John P.A.; Evans, Stephen, J.W.; Gøtzsche, Peter C.; O'Neill, Robert T.; Altman, Douglas G.; Schulz, Kenneth; Moher, David; for the CONSORT Group. Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. Ann Intern Med. 2004; 141:781-788
7. Moher, D.; Schulz, K.F.; Altman, D.G.; für die CONSORT Gruppe. Das CONSORT Statement: Überarbeitete Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung von Reports randomisierter Studien im Parallel-Design. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:T16-T20
8. Altman, Douglas C.; Schulz, Kenneth F.; Moher, David; Egger, Matthias; Davidoff, Frank; Elbourne, Diana; Gøtzsche, Peter C.; Lang, Thomas; for the CONSORT Group. The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration. Ann Intern Med. 2001;134:663-694
9. Hogan, David B.; Goldlist, Barry; Naglie, Gary; Patterson, Christopher. Comparison studies of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. The Lancet Neurology, 2004; 3: 622-626
10. Wilkinson, D.G.; Passmore, A.P.; Bullock, R.; et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Int J Clin Pract 2002; 56: 441-446
11. Wilcock, G.; Howe, J.; Coles, H.; et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. Drugs Aging 2003; 20: 777-789
12. Jones, R.W.; Soininen, H.; Hager, K.; et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19: 58-67
13. Rockwood, Kenneth; Fay, Sherri; Song, Xiaowei; MacKnight, Chris; Gorman, Mary; on behalf of the Video-Imaging Synthesis of Treating Alzheimer's Disease (VISTA) Investigators. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. CMAJ 2006; 174 (8): 1099-1105
14. Touchon, Jacques; Bergman, Howard; Bullock, Roger; Rapatz, Günter; Nagel, Jennifer; Lane, Roger. Response to rivastigmine or donepezil in Alzheimer's patients with symptoms suggestive of concomitant Lewy body pathology. Current Medical Research and Opinions, Vol. 22, No. 1, 2006, 49-59
15. Seltzer, Ben; Zolnouni, Parvaneh; Nunez, Margarita; Goldman, Robert; Kumar, Dinesh; Ieni, John; Richardson, Sharon; for the Donepezil "402" Study Group. Efficacy of Donepezil in Early-Stage Alzheimer Disease – A Randomized Placebo-Controlled Trial. Arch Neurol. 2004; 61: 1852-1856
16. Wilcock, Gordon; Howe, Ian; Coles, Hilary; Lilienfeld, Sean; Truyen, Luc; Zhu, Young; Bullock, Roger; and Members of the GAL-GBR-2 Study Group. A Long-Term Comparison of Galantamine and Donepezil in the Treatment of Alzheimer's Disease. Drugs Aging 2003; 20 (10): 777-789
17. Erkinjuntti, Timo; Kurz, Alexander; Gauthier, Serge; Bullock, Roger; Lilienfeld, Sean; Damaraju, ChandrasekharRao Venkata. Efficacy of galantamine in probable vascular demen-

tia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. The Lancet 2002; 359: 1283-1290

18. Brodaty, Henry; Corey-Bloom, Jody; Potocnik, Felix C.V.; Truyen, Luc; Gold, Michael; Damaraju, Chandrasekhar Rao V. Galantamine Prolonged-Release Formulation in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 20: 120-132
19. Feldman, H.; Gauthier, S.; Hecker, J.; Vellas, B.; Subbiah, P.; Whalen, E.; and the Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology 2001; 57: 613-620
20. Gauthier, s.; Feldman, H.; Hecker, J.; Vellas, B.; Emir, B.; Subbiah, P.; on Behalf of the Donepezil MSAD Study Investigators Group. Functional, Cognitive and Behavioral Effects of Donepezil in Patients with Moderate Alzheimer's Disease. Current Medical Research and Opinion, Vol. 18, No. 6, 2002, 347-354
21. Feldman, Howard; Gauthier, Serge; Hecker, Jane; Vellas, Bruno; Emir, Birol; Mastey, Vera; Subbiah, Ponni; and the Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of Donepezil on Maintenance of Activities of Daily Living in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease and the Effect on Caregiver Burden. JAGS 51: 737-744, 2003
22. Bullock, Roger; Touchon, Jacques; Bergman, Howard; Gambina, Giuseppe; He, Yunsheng; Rapatz; Günter; Nagel, Jennifer; Lane, Roger. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. Current Medical Research and Opinion, Vol. 21, No. 8, 2005, 1317-1327
23. Moher, D.; Schulz, K.F.; Altman, D.G.; CONSORT Group. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Clin Oral Investig 2003; 7: 2-7
24. Bullock, Roger; Bergman, Howard; Touchon, Jacques; Gambina, Giuseppe; He, Yunsheng; Nagel, Jennifer; Lane, Roger. Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. Current Medical Research and Opinion, Vol. 22, No. 3, 2006, 483-494
25. Tariot, Pierre N.; Cummings, Jeffrey L.; Katz, Ira R.; Mintzer, Jacobo; Perdomo, Carlos A.; Schwam, Elias M.; Whalen, Edward. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease in the Nursing Home Setting. JAGS 49; 1590-1599, 2001
26. Tune, Larry; Tiseo, Paul J.; Ieni, John; Perdomo, Carlos; Pratt, Raymond D.; Votaw, John R.; Jewart, R.D.; Hoffman, John M. Donepezil HCI (E2020) Maintains Functional Brain Activity in Patients With Alzheimer Disease. Am J Geriatr Psychiatry 2003; 11: 169-177
27. Winblad, B.; Engedal, K.; Soininen, H.; Verhey, F.; Waldemar, G.; Wimo, A.; Wetterholm, A.-L.; Zhang, R.; Haglund, A.; Subbiah, P.; and the Donepezil Nordic Study Group. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. Neurology 2001; 57: 489-495
28. Wimo, Anders; Winblad, Bengt; Shah, Sonali N.; Chin, Warren; Zhang, Richard, McRae, Thomas. Impact of donepezil treatment for Alzheimer's disease on caregiver time. Current Medical Research and Opinion, Vol. 20, No. 8, 2004, 1221-1225
29. Wimo, Anders; Winblad, Bengt; Engedal, Knut; Soininen, Hilkka; Verhey, Frans; Waldemar, Gunhild; Wetterholm, Anna-Lena; Mastey, Vera; Haglund, Anders; Zhang, Richard; Miceli, Robert; Chin, Warren; Subbiah, Ponni; Donepezil Nordic Study Group. An Economic Evaluation of Donepezil in Mild to Moderate Alzheimer's Disease: Results of a 1-Year, Double-Blind, Randomized Trial. Dement Geriatr Cogn Disord 2003; 15: 44-54

## A 2.2 Fritze, Jürgen, Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. Jürgen Fritze
Asternweg 65
50259 Pulheim

**Prof. Dr. med. Jürgen Fritze**
**Arzt für Neurologie & Psychiatrie**
apl. Professor für Psychiatrie
Universität Frankfurt am Main

**D-50259 Pulheim**
**Asternweg 65**
Tel. dienstl. (0221) 9987–1800
Fax dienstl. (0221) 9987–1801
Telefon/Fax (0 22 38) 5 47 81
Mobil-Tel. (0173) 5123250
Mobil-Tel. (0175) 5807199

Pulheim, 09.09.08

**Stellungnahme zum Vorbericht**
**Memantin bei Alzheimer Demenz**

IQWiG legt eine sorgfältige Analyse der IQWiG als Publikation und/oder interner Studienbericht zugänglichen 4 Studien vor. Davon prüften 3 Studien Memantin gegen Placebo als Monotherapie in der zugelassenen Indikation moderate bis schwere Alzheimer-Demenz und eine weitere Memantin im Vergleich zu Placebo adjuvant (“add-on”) zu einer vorbestehenden Therapie mit dem Cholinesterasehemmer Donepezil. Sinngemäß ergibt die IQWiG-Analyse auf dieser Datenbasis, nur bei mittelschwerer Alzheimer-Demenz bestünden Hinweise auf einen Nutzen von Memantin nur auf Ebene der Aktivitäten des täglichen Lebens bzw. – in der add-on-Studie – auch auf kognitiver Ebene.

IQWiG habe nur diese 4 von insgesamt 11 identifizierten Studien berücksichtigen können, i.w. weil für drei Studien die Daten zu Subgruppenanalysen bezüglich der zugelassenen Indikation nicht zugänglich gemacht worden seien bzw. die Studien überhaupt nicht zur Verfügung standen.

IQWiG bescheinigt den berücksichtigten Studien “grobe Mängel”. Ob dies berechtigt ist, mag dahingestellt sein, denn diese Einschätzung basiert i.w. auf der fehlenden Zugänglichkeit der Ergebnisse sekundärer Zielparameter dieser Studien.

Insoweit sind aber die Schlußfolgerungen des IQWiG nachvollziehbar.

Nicht nachvollziehbar ist die Kritik des Vorberichts an der add-on-Studie, daß hier Donepezil in nicht zugelassener Indikation (auch bei schwerer Demenz) eingesetzt wurde, denn in der Studie wurde nicht Donepezil untersucht, sondern Memantin. Auch ist diese Kombinationstherapie nicht explizit zugelassen. Allerdings handelt es sich nur um eine Studie, die der Replikation bedarf. Die Ergebnisse sind – anders als der Vorbericht darlegt – besonders beachtlich (da wegen möglichen Ceiling-Effektes nicht unbedingt zu erwarten). Die Daten der beiden Replikationsstudien

(allerdings hier in nicht zugelassener Indikation von Memantin) konnten IQWiG nicht ausreichend zugänglich gemacht werden.

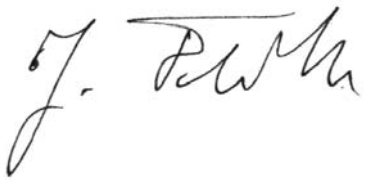
Es erscheint tragisch, daß in einem mehrjährigen Prozeß anscheinend vielfältige Mißverständnisse unmöglich gemacht haben, IQWiG vollständige Daten zumindest zu den Studien, die Grundlage der europäischen und US-amerikanischen Zulassung waren, und hier zumindest bezüglich der zulassungsrelevanten Endpunkte zugänglich zu machen.

Die Öffentlichkeit hat einen Anspruch darauf, daß IQWiG in Kooperation mit den beiden in Deutschland zuständigen pharmazeutischen Unternehmen für den Endbericht die Datenlücken füllt. Daß dies zumindest für 6 der 11 Studien grundsätzlich möglich ist, zeigt die im Bericht zitierte Meta-Analyse von Windblad et al. (2007): IQWiG müßte “nur” der Datenbestand zugänglich gemacht werden, der Winblad et al. zugänglich gemacht wurde.

IQWiG sollten auch die Ergebnisse zu den in den Studienprotokollen benannten sekundären Zielparametern wie “Resource Utilization in Dementia” (RUD) überlassen werden, denn noch schlechter als ein möglicherweise nicht-signifikanter Effekt wäre der Eindruck, solche Ergebnisse sollten unterdrückt werden.

Falls dies nicht gelänge, bliebe eine ziemlich unerträgliche Diskrepanz zwischen den Ergebnissen und Entscheidungen international anerkannter Zulassungsbehörden und den IQWiG-Analysen bestehen, die die Fach- und allgemeine Öffentlichkeit mehr als irritieren dürfte. Auch würde das Evaluationsverfahren des IQWiG absurd, indem bei unzureichend offen gelegten Daten das Ergebnis der Analysen zwangsläufig in Zweifel am Nutzen münden müßte.

Der vielfältig unvollständige Vorbericht ist also als Aufforderung zu verstehen, in gemeinsamer Anstrengung aller Beteiligten einen vollständigen Bericht zu ermöglichen.



Prof. Dr. med. Jürgen Fritze

## A 2.3 Füsgen, Ingo, Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. med. Ingo Füsgen
Lehrstuhl für Geriatrie der Universität Witten-Herdecke
Carnaper Straße 60
42283 Wuppertal

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

Institut 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: prof.fuesgen@antonius.de

08.09.2008/fü-da

# Stellungnahme

Nachfolgend wird zum Vorbericht „Memantine bei Alzheimer-Demenz (Auftragsnummer: A05-19C)“ zu folgender Frage Stellung genommen:

## Entspricht die Bewertung von „Memantine bei Alzheimer-Demenz“ im Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den vorliegenden Fakten?

Diese Frage, ob die vorliegenden Fakten eine entsprechende Wirkung und Wirksamkeit nachweisen oder nicht, spielt eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung, ob es sich bei dem Wirkstoff „Memantine“ um eine sinnvolle und nutzbringende Substanz handelt. Zur Beantwortung der gestellten Frage sind folgende grundsätzliche Fragen vorab zu stellen:

1. Ist die Substanz „Memantine“ als Arzneimittel national und international zur Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassen?

2. Sind die vorgegebenen Ziele und Zielgrößen für die vorliegende Untersuchung nachvollziehbar?

51105 KölnPrivate Universität Witten/Herdecke gGmbH . Vorsitzender des Direktoriums: Dr.h.c. August Oetker . Geschäftsführung: Prof.Dr.Peter Gängler, Dipl.-Kfm. Peter Kallien, Prof.Dr.Dr.Christian Köck, Prof.Elmar Lampson, Prof.Dr. Wolfgang Wintermeyer, ,. Sitz der Gesellschaft: Witten HRB 703 Stadtsparkasse Witten, Konto 10 900, BLZ 452 500 35 . Steuer Nr. 348/5845/0355, Ust.IdNr.: DE 126 880 235

3. Wurde die vorläufige Bewertung der vorliegenden Untersuchungen zu „Memantine“ durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen auf Basis der vorliegenden Daten durchgeführt?

4. Ist die Bewertung einzelner Studien durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen nachvollziehbar?

5. Ist der Bewertung von Sicherheit, Verträglichkeit und Abbruchraten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zuzustimmen?

6. Wie ist das abschließende „Fazit“ des Vorberichtes zu bewerten?

Auf der Grundlage dieser Antworten wird dann die gestellte Frage „Entspricht die Bewertung von „Memantine bei Alzheimer-Demenz“ im Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen den vorliegenden Fakten?“ beantwortet.

An dieser Stelle erscheint es im Zusammenhang mit der Vorgehensweise des IQWiG´s sinnvoll darauf hinzuweisen, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zur Bearbeitung des vorliegenden Vorberichtes ca. 3 Jahre in Anspruch genommen hat, allerdings für die Stellungnahme zu diesem Vorbericht nur einen Zeitraum von ca. 4 Wochen zur Verfügung stellte, der pikanterweise noch die Urlaubszeit in Deutschland betrifft.

1. **Ist die Substanz „Memantine“ als Arzneimittel national und international zur Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassen?**
   Für die Zulassung eines Arzneimittels wird der Nachweis über die klinische Wirksamkeit, pharmakologische Eigenschaften und pharmazeutische Angaben von den Zulassungsbehörden gefordert. Unter diesen Bedingungen ist Memantine in Deutschland und EU-weit zur Behandlung der moderaten bis schweren Beschwerden der Alzheimer-Demenz zugelassen. Die Zulassung erfolgte auf Grund der eingereichten Studien (Axura, EPAR 2005). Dabei stellt Memantine als einziger zugelassener NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Antagonist in der Behandlung der Alzheimer-Demenz ein eigenständiges und wissenschaftlich international anerkanntes Wirkprinzip

dar. Der Einsatz des Medikaments Memantine bedeutet dabei ähnlich wie auch bei anderen Antidementiva keine Heilung der Krankheit, sondern eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes und der Symptomatik. Diese Erkenntnis des Sachstandes wird auf Seite 6 des Vorberichtes dokumentiert. Entsprechend diesen Erkenntnissen wird Memantine regelmäßig in den ärztlichen Standeswerken für die Demenztherapie in Deutschland empfohlen (z. B. Therapieempfehlungen der Deutschen Ärzteschaft 2004).

2. **Sind die vorgegebenen Ziele und Zielgrößen für die vorliegende Untersuchung nachvollziehbar?**
   Auf Seite 9 werden die Ziele der vorliegenden Untersuchung dargestellt. In diesen zwei angesprochenen Zielen ist nur von Nutzenbewertung die Rede. Dies bedeutet, dass die vorliegende Untersuchung die Wirksamkeit des Arzneimittels Memantine in den Mittelpunkt stellt. Weiters wird in beiden angesprochenen Zielen besonders betont, dass patientenrelevante Therapieziele im Vordergrund stehen. Dabei soll eine Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Memantine durchgeführt werden. Langfristig bedeutet in der Medizin ca. 5 Jahre (z. B. Krebstherapie). Für eine fortschreitende Erkrankung wie die Alzheimer-Demenz mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von ca. 8 Jahren, würde dies bei einer Behandlungsindikation bei moderater und schwerer Demenz ein Behandlungsziel über den Tod hinaus bedeuten.

   Die auf Seite 11 und 12 des Vorberichts definierten Größen für eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele sind in Teilen nachvollziehbar und sinnvoll. Dabei ist allerdings zu hinterfragen, wie eine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei einem multimorbiden Älteren spezifisch auf die Einflussnahme eines Antidementivum im Rahmen einer Polymedikation geprüft werden soll? Nicht unerwartet stellt sich auch in der Untersuchung heraus, dass hierüber keine Daten in den vorliegenden Untersuchungen vorlagen. Dies gilt im Übrigen für alle auf dem Markt befindlichen Antidementiva.

   Wenig sinnvoll erscheint auch als Zielgröße die Mortalität bei einer progredient voranschreitenden Erkrankung, wenn nicht ein Herausrechnen der Multimorbidität bei dieser betagten Krankheitsgruppe möglich ist. Da in

der Regel speziell für die Antidementiva-Studien Patienten mit einer möglichst geringen Multimorbidität gesucht werden, um Interaktionen und Einflüsse von Seiten der Multimorbidität bei der Studie zu vermeiden, erscheint auch dies Kriterium wenig sinnvoll. Es ist nicht überraschend, dass sich hier kein spezifischer Hinweis im Vorbericht ergibt. Dies betrifft im Übrigen auch andere Antidementiva-Studien.

Man muss sich an dieser Stelle fragen, warum man solche Zielgrößen überhaupt methodisch aufnimmt, wenn von vornherein eine Fragwürdigkeit bekannt ist.

3. **Wurde die vorläufige Bewertung der vorliegenden Untersuchungen zu „Memantine“ durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen auf Basis der vorliegenden Daten durchgeführt?**
Zur Beurteilung des Nutzens von Memantine sollten alle verfügbaren Studiendaten berücksichtigt werden. Die Entscheidung des IQWiG, klinische Daten aus mehreren Studien (Reisberg 2003, Tariot 2004, Peskind 2006, van Dyck 2007, Porsteinsson 2008, Bakchine 2008), die zur Zulassung von Memantine durch europäische und amerikanische Behörden geführt haben, nicht vollständig in die Bewertung einzuschließen, ist nicht nachvollziehbar. Diese Daten wurden publiziert und liegen nach Auskunft der Hersteller dem IQWiG vor.

Nicht nachvollziehbar sind die Ausschlusskriterien von Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 16 Wochen für die Nutzenbewertung (siehe Seite 13 des Vorberichts). Die Begründung für diese Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen wird auf Seite 12 des Vorberichts gegeben. Man hat einfach einen Mittelwert zwischen den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der EMEA genommen. Es handelt sich dabei um eine willkürliche Entscheidung, die hinterfragt werden muss. Erstens handelt es sich beim Auftraggeber für den Vorbericht um eine Einrichtung des Deutschen Gesundheitswesens „dem Gemeinsamen Bundesausschuss“ und nicht um eine europäische bzw. internationale Institution, und deshalb sollten auch Fragestellungen für Deutschland nach deutschen Bedingungen und Empfehlungen behandelt

werden. An anderer Stelle des Vorberichtes wird demgegenüber eindeutig auf die deutschen Verhältnisse Stellung genommen (Seite 86).

Unabhängig davon sehen andere international tätige Einrichtungen und Institutionen die Einbeziehung von Studien im Hinblick auf die Verlaufsdauer anders. So werden z. B. im Cochrane Review von Memantine (MacShane 2006) randomisierte kontrollierte Studien von 3 Monaten Dauer berücksichtigt.

**4. Ist die Bewertung einzelner Studien durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen nachvollziehbar?**

Die Begründung für grobe Mängel an Studien wegen 20% Studienabbruchrate ist nicht verständlich (siehe Seite 76 des Vorberichts). Zum einen sind dies erwartete Werte in Studien mit multimorbiden geriatrischen Patienten, zum anderen hat das IQWiG im Abschlussbericht zu anderen Antidementiva Studien mit Abbruchraten von 48% nicht mit „grobe Mängel“ klassifiziert (dort zitiert als Bullock et al 2005).

Ebenso verwundert, dass man Teile der Studie MRZ-9605 (Seite 93 des Vorberichts) mit „grobe Mängel“ bezeichnet (siehe Seite 39 des Vorberichts), die in international renommierten Zeitschriften mit peer Review publiziert wurden. Die Studie MRZ-9605 wurde wie üblich bei solch großen und aufwändigen Untersuchungen in Teilen in verschiedenen Zeitschriften publiziert. Dabei richtete man sich ohne Zweifel auch an den Vorgaben der jeweiligen Zeitschrift für eine Publikation aus. Die verschiedenen Publikationen sind als ganzes Ergebnis der Studie unter den jeweiligen Publikationseinschränkungen zu sehen. Ein Herausreißen einzelner Arbeiten mit negativer Bewertung wird solch großen Studien nicht gerecht. Hier sollte man die Originalunterlagen der Studie des Sponsors zur Grundlage nehmen, um in ganzheitlicher Sicht die Studie zu prüfen.

Sicherheitsdaten aus Beobachtungsstudien sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Diese sind insbesondere durch den Praxisbezug und die oft hohen Patientenzahlen für die Beurteilung der Medikamentensicherheit von besonderer Bedeutung. Zwei mir vorliegende Studien (Reisberg et al 2006

und Calabrese et al 2005) sind dabei mit zur Bewertung der Sicherheit von Memantine anzuführen. Diese Studien sind bislang im Vorbericht von IQWiG nicht berücksichtigt worden, da es sich um offene Studien handelt. Um jedoch die Verträglichkeit und Sicherheit eines Arzneimittels zu beurteilen, ist die Verblindung weniger bedeutsam. So vertritt beispielsweise das National Institut of Clinical Excellence (NICE) den Standpunkt, dass „.. RCTs meistens nur ausgewählte Populationen, kurze Zeiträume und spezifische Vergleichssubstanzen untersuchen. Hochqualitative Beobachtungsstudien werden häufig benötigt, um die Daten aus RCTs zu ergänzen“ (NICE 2004).

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Durchführung dieser Beobachtungsstudien im Gegensatz zur Patientenselektion in RCTs ohne die Auswahl von Patienten mit möglichst wenig Begleiterkrankungen und –medikationen erfolgte und diese demnach eine höhere Aussagekraft im Bezug auf die Verträglichkeit und Sicherheit von Memantine bei der Anwendung in der täglichen Praxis haben.

**5. Ist der Bewertung von Sicherheit, Verträglichkeit und Abbruchraten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zuzustimmen?**

Es ist dem Vorbericht zu entnehmen, dass Daten zu unerwünschten Ereignissen einer Memantine-Monotherapie oder –Add-on-Therapie zu Donepezil keinen Hinweis auf ein im Vergleich zu Placebo bzw. Donepezil-Placebo erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen haben. (Seite 77, Seite 91).

Das Sicherheitsprofil von Memantine® ist positiv im Unterschied zu anderen Antidementiva, bei denen im IQWiG-Abschlussbericht ein „dosisabhängiger Schaden durch das Auslösen therapieassoziierter unerwünschter Ereignisse“ festgestellt wurde. Memantine stellt daher eine wichtige Therapieoption für Patienten dar, bei denen z. B. Cholinesterasehemmer nicht wirken (Dantoine et al 2006) oder die wegen unerwünschter Ereignisse nicht vertragen werden.

6. **Wie ist das abschließende „Fazit“ des Vorberichtes zu bewerten?**
   Das IQWiG betont mehrfach im Vorbericht, dass die gebrachten Ergebnisse unter Vorbehalt stehen und diese Bewertung vorläufig ist. Im Kapitel „Fazit“ wird aber apodiktisch im ersten Satz festgelegt: „Es liegt kein Nutzenbeleg für die Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz (AD) mit Memantine vor“. Anschließend werden Hinweise für patientenrelevante Nutzen in bestimmten Therapiebereichen gebracht. Allerdings wird darauf hingewiesen, dass ein großer Teil der erhobenen Daten nicht in die Bewertung einfließen konnte und dass die Effektgröße unklar ist. Für die Therapie mit Memantine als Add-on zu Donezepil liegt im Hinblick auf alltagspraktische Fähigkeiten und begleitende psychopathologische Symptome ein Hinweis auf einen Nutzen bei Patienten mit mittelschwerer Alzheimer-Demenz vor.

   Die Begründung für die Bewertung „unter Vorbehalt“ wird im Abschnitt „Fazit“ damit erklärt, „dass ein großer Teil der erhobenen Daten nicht in die Bewertung einfließen konnte, da sie nicht oder nur unvollständig zur Verfügung standen“. Hier stellt sich für den Außenstehenden die Frage, warum eine solche Situation vorlag? Ein entsprechender Hinweis fehlt.

   Der im Vorbericht im Abschnitt „Fazit“ stehende Satz „die oben getroffenen Aussagen beschränken sich auf den in allen Studien zugrunde liegenden Zeitraum von bis zu 6 Monaten“ muss korrigiert werden. Es muss heißen „... auf den in allen Studien zugrunde liegenden Zeitraum von 16 Wochen bis zu 6 Monaten“.

**Entspricht die Bewertung von „Memantine bei Alzheimer-Demenz“ im Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen den vorliegenden Fakten?**

Der Wirkstoff Memantine ist national und international der einzig zugelassene NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Antagonist in der Behandlung der Alzheimer-Demenz und stellt ein eigenständiges und wissenschaftlich international anerkanntes Wirkprinzip dar. Der Einsatz des Wirkstoffs Memantine bedeutet dabei, ähnlich wie bei anderen Antidementiva auch, keine Heilung der Krankheit, sondern Beeinflussung des Krankheitsverlaufs und der Symptomatik, entsprechend sind auch die Ziele des Vorberichtes definiert. Dabei allerdings sind methodische Vorgaben und Ausschlusskriterien genannt,

die nicht nachvollziehbar sind. So ist weder verständlich der Ausdruck „langfristige Behandlung“ noch die Zielgröße „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ bei einem multimorbiden Älteren und die Zielgröße „Mortalität“ bei einer progredient voranschreitenden Erkrankung (siehe dazu bitte Antwort auf die Frage Nummer 2).

Nicht begründbar sind auch die Ausschlusskriterien von Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 16 Wochen für die Nutzenbewertung (siehe dazu Ausführungen Frage 3). Die vorliegenden Erklärungen, dass man nicht alle vorliegenden Studien in die Beurteilung mit einbezog, sind im Gesamtzusammenhang des Textes nicht folgerichtig. Übrigens, ein Faktum, das international anders gesehen wird (z. B. Cochrane Review) und auch nicht den deutschen Vorstellungen im Gesundheitswesen entspricht (siehe bitte Antwort Frage 3).

Auch die Bewertung der einzelnen Studien durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen kann nicht immer nachvollzogen werden. So ist die Begründung für grobe Mängel an Studien wegen 20% Studienabbruchrate nicht verständlich (siehe Antwort auf Frage 4). Auch verwundert, dass man Teile der Studie MRZ-9605 mit groben Mängeln behaftet bezeichnet, die in international renommierten Zeitschriften mit peer Review publiziert wurden. Ein Rausreißen einzelner Subgruppen widerspricht dem komplexen Krankheitsbild der Demenz und wird einer ganzheitlichen Bewertung auch nicht gerecht. In diesem Sinne ist auch nicht nachvollziehbar, dass man Beobachtungsstudien ausschließt. Gerade sie sind durch den Praxisbezug und die oft hohen Patientenzahlen für die Beurteilung der Medikamentensicherheit von besonderer Bedeutung (siehe dazu Antwort Frage 4).

Es ist zuzustimmen, dass die vorliegenden Daten zum Wirkstoff Memantine® keinen Hinweis bei einem Vergleich zu Placebo bzw. Donepezil-Placebo für ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen ergeben. Vermisst wird dabei allerdings im Fazit, dass Memantine deshalb eine wichtige Therapieoption für Patienten darstellt, bei denen ein anderes wirksames Antidementivum (z. B. Cholinesterasehemmer) nicht wirken oder wegen unerwünschter Ereignisse nicht vertragen wird.

Das abschließend formulierte „Fazit“ des Vorberichts verwirrt mehr, als es aussagt. Auf der einen Seite beginnt das Fazit „es liegt kein Nutzenbeleg für die Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz (AD) mit Memantine vor“, auf der anderen Seite wird von Hinweisen auf einen Nutzen gesprochen. Der gebrachte Hinweis, dass sich die Aussagen nur auf den in allen Studien zugrunde liegenden Zeitraum von bis zu 6 Monaten beziehen, ist im übrigen nicht korrekt, da eine Reihe von Studien nicht mit einbezogen

wurden. Wichtig wäre in solchem Fazit auch darzulegen, warum die vorliegende Untersuchung zu einem anderen Ergebnis kommt als die nationalen und internationalen Zulassungsstellen (siehe dazu Antwort auf die Frage 6).

Wenn man den Vorbericht als Unbeteiligter liest, hat man den Eindruck, dass bei der Erstellung des Vorberichtes eine große Unsicherheit bei der Bewertung bei den Autoren vorlag. Dies wird in dem immer wieder auftauchenden Satzinhalten „unter Vorbehalt“ und dass die „Bewertung vorläufig ist“ deutlich.

Es ist zu fordern, den vorliegenden Vorbericht zu Memantine durch das IQWiG erneut zu bearbeiten. Es sind Daten, die entweder noch nicht zur Verfügung gestanden haben oder bisher bewusst nicht einbezogen wurden, hinzuzuziehen und zu berücksichtigen.

Bei dem Wirkstoff  Memantine handelt es sich bisher um die einzige Pharmakotherapiemöglichkeit, die auch bei schwerer Demenz eingesetzt werden kann. Diese Therapiemöglichkeit abzulehnen, ohne dass wirklich alle zur Verfügung stehenden Studien in die Beurteilung mit einbezogen wurden und eine korrekte nachvollziehbare Beurteilung erfolgt, würde eine bewusste Benachteiligung der an schwerer Demenz Erkrankten in Deutschland gegenüber Kranken in anderen Ländern bedeuten.

Univ.-Prof. Dr. med. Ingo Füsgen

**Literatur:**

Axura, European Public Assessment Report, 2005
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/axura/Axura-H-378-II-11-SD.pdf

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

Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, Nagel J, Lane R. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. Curr Med Res Opin. 2005 Aug;21(8):1317-27.

Calabrese P., Foerstl H., Essner U. Efficacy and Tolerability of Memantine in a Naturalistic AD Population. International Psychogeriatrics 2005; 17: 157-158

Dantoine T., Auriacombe S., Sarazin M., Becker H., Pere J.J., Bourdeix I. Rivastigmine Monotherapy as Combination Therapy With Memantine in Patients With Moderately Severe Alzheimers`s Disease Who Failed to Benefit from Previous Cholinesterase Inhibitor Treatment. Int J Clin Pract 2006, 60, 1: 110-118

Livingston G., Katona C. The Place of Memantine in The Treatment of Alzheimers`s Disease: A Number to Treat Analysis. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19: 919-925

McShane R., Areosa Sastre A., Minakaran N. Memantine for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art.No.: CD003154.pub5.

NICE, Guide to the Methods of Technology Appraisal, April 2004,
http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/TAP_Methods.pdf

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.

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

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.

Reisberg B., Doody R., Stoeffler A., Schmitt F., Ferris S., Moebius H.J. A 24-week openlabel extension study of Memantine in Moderate to Severe Alzheimer Disease. Arch Neurol 2006, 63: 49-54

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

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Demenz, 2004
http://www.akdae.de/35/70_Demenz_2004_3Auflage.pdf

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

## A 2.4 Gauthier, Serge, Dr.

**Adresse:**
Dr. Serge Gauthier
McGill Center for Studies in Aging
6825, boul., LaSalle Blvd.
Montréal (Verdun) Québec
Canada H4H 1R3

Centre McGill
d'études sur
le vieillissement

McGill Centre
for Studies in
Aging

EINGEGANGEN
11. Sep. 2008

# Stellungnahme zum Vorbericht (Auftrag A05-19C)

## Einleitung

Ich verfüge über Fachkenntnisse auf dem Gebiet der Demenz, mit besonderem Forschungsinteresse in den nicht-kognitiven Bereichen, wie beispielsweise in den Bereichen der Alltagsaktivitäten und der Verhaltensauffälligkeiten.

## Allgemeine Anmerkungen zum Vorbericht

Ich bin beeindruckt über den Umfang der Analyse und darüber, dass, obgleich der Gutachter/die Gutachterin, welche/r den Vorbericht verfasste, umfangreiche relevante Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsdaten ausgeschlossen hat, er/sie dennoch in der Lage war, einen Hinweis für einen Nutzen für den Bereich der Alltagsaktivitäten zu bestätigen.

## Spezifische Anmerkungen zu den Effekten von Memantine auf begleitende psychopathologische Symptome (Verhalten) bei Patienten mit Alzheimer Demenz

In diesem Vorbericht benutzt das IQWiG den Gesamt-Summenscore des Neuro-Psychiatric Inventory (NPI- Total Score), um die positiven Wirkungen von Memantine auf das Verhalten zu beurteilen. Die NPI-Skala setzt sich aus verschiedenen Verhaltenssymptome (Einzel-Items) zusammen, der NPI -Total Score birgt daher das Risiko, dass klinisch bedeutsame Effekte innerhalb einer oder mehrerer individueller Verhaltensdomänen nicht aufgedeckt werden können. Basierend auf diesen Erkenntnissen, welche ich übrigens mit dem Entwickler und Hauptautor der NPI-Skala,

**Centre McGill d'études sur le vieillissement • McGill Centre for Studies in Aging**
Hôpital Douglas Hospital
6825, boul. LaSalle Blvd., Montréal (Verdun) Québec, Canada H4H 1R3
Tél.: (514) 766-2010 • Téléc. / Fax: (514) 888-4050
Courriel / E-Mail: info.mcsa@mcgill.ca

Dr. Jeffrey Cummings, teile, sollte daher eine Untersuchung der Wirkung auf Verhaltenssymptomatiken immer eine Analyse der individuellen NPI-Items mit einschließen. Gleichwohl noch relevanter für die klinische Beurteilung im Rahmen der Alzheimer Demenz wäre eine *Verzögerung des Auftretens* einzelner Symptome/Verhaltensstörungen, welche zu Beginn der Behandlung nicht vorlagen (*delay of emergence of individual items*), oder eine Verbesserung jener Symptome/Verhaltensstörungen, welche zu Beginn der Behandlung bereits vorhanden waren (*improvement of individual items*). Beides, Verzögerung des Neu-Auftretens (delay of emergence) und Verbesserung vorhandener Symptome (improvement) sind aus meiner Erfahrung klinisch relevant für Patienten und Pflegepersonal.

Der Vorbericht stellte fest, dass in den randomisierten klinischen Studien mit Memantine die Drop-out Rate innerhalb der Placebo-Gruppe höher war. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse konnte zeigen, dass diese Differenz zum großen Teil dadurch erklärt werden kann, dass in den Placebo-Gruppen Agitation häufiger auftrat, was einen anti-agitativen Effekt von Memantine vermuten lässt. Dies bestätigt auch die Analyse der NPI-Einzelitems der placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Memantine (Referenzen 1 und 2). Hier konnten statistisch signifikante positive Effekte von Memantine gezeigt werden, sowohl in den einzelnen Studien als auch in der Meta-analyse, wenn man die NPI-Einzelitems wie oben beschrieben analysiert (Neu-Auftreten von Symptomen versus Verbesserung bereits existierender Symptomatiken). Diese Beobachtung aus den posthoc Analysen führte zur Planung einer randomisierten, klinischen Studie, welche derzeit in Kanada durchgeführt wird. Ziel dieser Studie ist es, die spezifische Wirksamkeit von Memantine auf den Symptomenkomplex Agitation/Aggressivität zu untersuchen, auch hinsichtlich potentieller Einsparungen im zusätzlichen Gebrauch von Neuroleptika oder anderer psychotroper Medikationen. In der kanadischen Studie wird neben dem NPI auch der Cohen-Mansfield Agitation Index eingesetzt.

Die oben beschriebene Analysemethode zur Untersuchung des mit der Alzheimer'schen Erkrankung assoziierten Verhaltens ist nicht Memantine-spezifisch: Eine ähnliche Analyse einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie mit Donepezil konnte positive Effekte auf Apathie, Depression und Angst bei Patienten im moderaten bis schweren Stadium der Alzheimer'schen Erkrankung aufzeigen (Referenz 3).

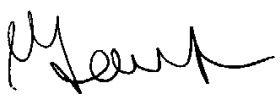
Diese Form der NPI-Analyse (Cluster Analyse, Einzel-Items neuauftretend falls nicht vorhanden, individuelle Items verbessernd falls vorhanden bei Studienbeginn) bildet heute die Methode der Wahl und wird ebenfalls in den sich gerade in Validierung befindlichen NPI-C Score Eingang finden. Auf die Limitationen des NPI-Gesamtsummenscores (Total Scores) wurde bereits in einer früheren Arbeit hingewiesen (Referenz 4).

Schlussfolgerungen

Der Vorbericht erkennt bereits den Hinweis auf einen Nutzen von Memantine auf die Symptome der Alltagsaktivitäten an, und basierend auf den in dieser Stellungnahme diskutierten weiteren Analysen und Ergebnissen wird zusätzliche Evidenz ergänzt bezüglich des Nutzens von Memantine auf Verhaltensauffälligkeiten , im Besonderen auf Agitation und Aggression, sowohl hinsichtlich des Neuauftretens von Symptomen als auch einer Verbesserung bereits existierender Symptomatiken.

Meiner Ansicht nach berechtigen diese klinischen Effekte in zwei nicht-kognitiven Bereichen die Langzeitbehandlung und die Erstattung von Memantine in Deutschland.

Montreal, den 8. September 2008



Serge Gauthier, MD, FRCPC
Professor, Departments of Neurology & Neurosurgery, Psychiatry, Medicine, Center on Aging
McGill University

**Referenzen**


1) Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomized, controlled studies. International Journal of Geriatric Psychiatry, 20; 459-464, 2005.

2) Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. International Journal of Geriatric Psychiatry, 23, 537-545, 2008.

3) Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Ames D, Subbiah P, Whalen E, Emir B. The Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. International Psychogeriatrics, 14, 389-404, 2002.

4) Gauthier S. Use of cholinesterase inhibitors in late stages of Alzheimer's disease. Lancet Neurology, 5, 468-469. 2006.

## A 2.5 Grass-Kapanke, Brigitte, Dr.

**Adresse:**
Dr. Brigitte Grass-Kapanke
Lerchenweg 20
40822 Mettmann

Da ich als Psychologin mit Patienten, die an Demenz in unterschiedlichen Schweregraden erkrankt sind, arbeite, verfolge ich die Evaluierung der Antidementiva durch das IQWiG mit Aufmerksamkeit, da das Ergebnis der Evaluierung Einfluss auf die betroffenen Patienten und ihre Angehörigen haben kann.

Daher möchte ich zu dem Vorbericht zu Memantine einige Anmerkungen äußern:

- Die durch das IQWiG getroffene Auswahl zu bewertender Studien ist eine deutliche Eingrenzung des Datenmaterials. Hier verweise ich auf das Vorgehen der Cochrane Collarboration bei der Evaluation von Memantine, welches sich auf eine deutlich breitere Datenbasis stützt.

- Die Alzheimer Erkrankung verläuft progressiv und mit einem breiten Symptomspektrum. Der Krankheitsverlauf ist mit einer zunehmenden Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten und dem Verlust der Alltagskompetenz verbunden, außerdem können Verhaltensstörungen auftreten. Über den Effekt auf einzelne Aspekte hinaus sollte deshalb gerade im fortgeschrittenen Krankheitsstadium – wie auch in den Leitlinien der AKDÄ (2004) bzgl. der Therapiekontrolle gefordert – eine Abwägung des Nutzens unter gleichzeitiger Einbeziehung unterschiedlicher Symptombereiche erfolgen. In diesem Sinne ist auch das Konzept des ‚clinical worsening' zu verstehen (Wilkinson & Anderson 2007). Eine angemessene Bewertung von z.B. CIBIC-plus Daten käme dieser Sichtweise entgegen.

- Zur Behandlung der Alzheimerkrankheit stehen nur sehr begrenzt Substanzen zur Verfügung. Für Patienten mit Kontroindikationen gegen AchEI hat sich Memantine als Option bewährt. Entsprechend findet sich Memantine in den Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften wider, die einen eindeutigen Effekt von Memantine bei der Behandlung der moderaten bis schweren Demenz sehen (u.a. AKDÄ 2004, DGN-Leitlinie 2005, EFNS-Guideline 2007). Ich selber kann diese Effekte in der täglichen Praxis nachvollziehen.

Hinzufügen möchte ich dieser Stellungnahme einen Hinweis auf nicht-veröffentlichte Sutdien, wie im IQWiG Bericht auf Seite 84/85 zusammengefasst. Meine Einwände beruhen auf meiner Kenntnis veröffentlichter Daten. Eine geänderte Erkenntnislage durch Ergebnisse nicht veröffentlichter Studien bleibt hiervon unberührt.

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AKDÄ) 2004: Therapieempfehlungen der Deutschen Ärzteschaft: Demenz. Arzneiverordnung in der Praxis. 3. Auflage

Riepe, M.W. et al. (2005) Neurodegenerative Demenzen. *In:* Diener, H.C. et al. (2005): Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“, Thieme, S. 144-152.

Waldemar, G. et al. (2007): Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer’s disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Eur J Neurol 14: e1-e26

Wilkinson D. & Andersen H.F. (2007): Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 24: 138-145.

## A 2.6 Lehmacher, Walter, Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. Walter Lehmacher
Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln

UNIKLINIK KÖLN | Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie

IMSIE

**Uniklinik Köln | IMSIE |** 50924 Köln

Köln, 10.09.2008

**Institutsdirektor:**
**Univ.-Prof. Dr. Walter Lehmacher**

Telefon: +49 221 478 6500
Telefax: +49 221 478 6520
Walter.Lehmacher@Uni-Koeln.de

Prof. Dr. L./mu

**Biometrische Stellungnahme zum Vorbericht „Memantin bei Alzheimer Demenz“ des IQWiG vom 01.08.2008**

Zusammenfassung: Der Vorbericht enthält nicht die gesamte bestehende Evidenz, deshalb muss der Endbericht um den Input fehlender Studiendaten bereichert werden. Ferner zeigt der Bericht einige überkritische Bewertungen.

Begründung:

1. Widerspruch zur Entscheidung der Zulassungsbehörden
   Es ist grundsätzlich verblüffend, dass dieser Vorbericht zu einer Einschätzung gelangt, die im Widerspruch zu den Zulassungen der amerikanischen und europäischen Behörden steht, die ihrerseits ja positive Evidenznachweise gesehen haben müssen oder ansonsten unprofessionell gearbeitet hätten.

2. Fehlende Studien
   Sieben Studien sind nicht berücksichtigt.
   Daten der Studie IE-2101 und der Abschlussbericht zur Studie MEM-MD-22 sollten jedoch umgehend industrieseitig verfügbar gemacht werden.
   Studien 99679, MEM-MD-10, MEM-MD-12: Die Efficacy-Daten der zulassungskonformen Subgruppe wurden nicht vom IQWiG betrachtet, weil nur OC-Analysen vorgelegt worden waren in Form einer Publikation einer Meta-Analyse (Winblad) bzw. weil Safety-Daten subgruppenseitig fehlen; dies sollte umgehend nachgeliefert werden.
   Hier ist zu fordern, dass IQWiG und Industrie analog den Usancen der Zulassung kooperieren. Es wäre unverantwortlich, wenn auf Basis dieser Teilmengen an bestehenden Informationen überhaupt eine Entscheidung gefällt wird. Ferner müssen künftig neue Erkenntnisse stetig eingegliedert werden, d. h. solche IQWiG-Berichte müssen zeitnah angepasst werden, indem neue Daten eingepflegt werden.

3. Metaanalysen
   Nachdem nur wenig Information übrig bleibt, werden Metaanalysen „pessimistisch“

durchgeführt; z. B. wird das signifikante Ergebnis zu den ADL-Scores durch Herausnahme einer Studie nicht mehr signifikant und das an sich positive Ergebnis wird nur als Hinweis interpretiert; oder z. B. ein signifikantes Ergebnis zu den kognitiven Leistungen ADCS wird bei dann wegen zu starker Inhomogenität als nicht interpretierbar herabgewürdigt.

4. pp-Analyse
   Man hat völlig darauf verzichtet, pp-Analysen zu würdigen. In den vorliegenden Publikationen sind die Punktschätzer beider Auswertungspopulationen sehr nahe beieinander, aber die Ergebnisse sind wegen der geringeren Streuung statistisch klarer.

5. Abbruchrate
   Es ist nicht richtig, dass bei diesem Krankheitsbild eine Abbruchrate von 20 % bei 24-Wochen-Studien einen „Mangel“ darstellt, insbesondere dann nicht, wenn man auf ITT-Analysen besteht.

6. 16-Wochen-Zeitraum
   Es erscheint willkürlich, diesen Zeitraum zu nehmen; die deutsche Ärzteschaft empfiehlt eine Bewertung der Antidementiva-Behandlung nach 12 Wochen. Vom IQWiG werden mit Ausnahme einer chinesischen Studie (Hu 2006) nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen ausgewertet Die umfangreichen Informationen zu 12-Wochen-Studie sollten auch gewürdigt werden.

Prof. Dr. W. Lehmacher

## A 2.7 Möbius, Hans Jörg, Dr.

**Adresse:**
Dr. Hans Jörg Möbius
Facharzt für Neurologie und Psychiatrie
Krähbühlweg 15
CH-8044 Zürich
Schweiz

EINGEGANGEN
02. Sep. 2008

Dr.med. Hans Jörg Möbius
Facharzt für Neurologie und Psychiatrie
ECPM

Krähbühlweg 15
CH-8044 Zürich

Zürich, den 28. August 2008

# Stellungnahme zum IQWiG Vorbericht (Vorläufige Nutzenbewertung, Auftrag A05-19C) „Memantin bei Alzheimer Demenz" vom 01.08. 2008

Am 01.08. 2008 wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) der Vorbericht „Memantin bei Alzheimer Demenz" veröffentlicht. Darin werden der von dem pharmazeutischen Unternehmen Merz durchgeführten Studie MRZ 9605 „grobe Mängel" unterstellt, und dadurch die Gesamtaussage der Ergebnisse in Zweifel gezogen. Dieser im genannten Vorbericht getroffenen Bewertung zur Qualität der Studie MRZ 9605 kann aus den folgenden Gründen keinesfalls zugestimmt werden.

Die Studie MRZ 9605 wurde unter meiner gesamthaften Leitung der präklinischen und klinischen Forschung der Firma Merz 1997 geplant und 1998-1999 durchgeführt. Dabei wurden die Prinzipien der International Conference of Harmonisation (ICH)-Good Clinical Practice (GCP) beachtet, und die Ethik-Prinzipien der Deklaration von Helsinki in der zuletzt revidierten Fassung eingehalten, sowie alle allgemein akzeptierten Grundlagen randomisierter, kontrollierter klinischer Studien zur Grundlage des Studiendesigns gemacht. Im Vorfeld der Protokollerstellung gab es ergänzend mehrere Abstimmungen mit den zuständigen Behörden (EMEA, FDA). Der erste Patient wurde am 21. August 1998 in die Studie eingeschlossen, der letzte Patient beendete sie am 4. Oktober 1999. Alle Patienten wurden in den USA rekrutiert. Der Studienbericht wurde am 24. Mai 2000 finalisiert. Dessen Qualität wurde im Zentralisierten Zulassungsprozess der EMEA eingehend geprüft und akzeptiert. Diese Daten sind daher ein zentraler Bestandteil der EU Zulassung, die am 16.05.2002 mit der Erteilung der EU Marketing Authorisation durch die EU Kommission abgeschlossen wurde (und fanden ebenso Eingang in die FDA Zulassung 2003). Parallel dazu wurde das Publikationsmanuskript erstellt und einem der weltweit anerkanntesten wissenschaftlichen Journals, dem New England Journal of Medicine (NEJM), zur Veröffentlichung eingereicht. Nach einem intensivem peer-review Prozess erschien die Veröffentlichung am 03.04.2003 im NEJM.

In der Abfolge ihres Erscheinens im Text des Vorberichts sind folgende Fakten relevant für die Bewertung der Meinung des IQWiG:

Unterschiedliche Begrifflichkeit im Studienbericht und der Publikation
„moderately severe" versus „moderate" (IQWiG Vorbericht, Seite 32)

Die Studie war weltweit die erste kontrollierte, randomisierte klinische Phase III Studie, welche Patienten in diesem fortgeschrittenen Stadium der Alzheimer Erkrankung untersuchte. Es war daher methodisches Neuland zu betreten.

Hauptprüfarzt war Professor Barry Reisberg, New York University School of Medicine, welcher grossen Wert legte auf die besondere Berücksichtigung hinsichtlich einer spezifischen Patientengruppe in diesem fortgeschrittenen Spektrum: der „moderately severe" Patientengruppe. Barry Reisberg hat extensiv zur Stadieneinteilung bei Alzheimer'scher Demenz geforscht und seine Schlussfolgerungen für diese vierte, seines Erachtens klinisch distinkte Gruppe publiziert. Auf seinen Wunsch hin wurde dieser Begriff 1997 mit in den Titel des Protokolls aufgenommen und entsprechend auch so in dem Abschluss-Studienbericht im Jahre 2000 übernommen. Dabei ist zu beachten, dass es sich um eine sprachliche Klassifikation zur klinischen Beschreibung der Patienten handelt, der eine Konvention hinsichtlich quantitativer Skalenwerte gegenübersteht (siehe Graphik 1, Reisberg et al, 1994). Die Einschlusskriterien dieser Studie verlangten hinsichtlich des Schweregrades das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Skalenwerte bzw. -grenzen (MMSE, FAST, GDS) aus diesen jeweils validierten Skalierungs-Instrumenten. Am Schweregrad der eingeschlossenen Studienpopulation kann daher wohl kaum Zweifel bestehen, zumal nicht aufgrund der verwendeten verbalen Deskriptionen.

Die nachfolgenden, von der Firma Forest geplanten und durchgeführten Memantine (INN) Studien in USA in der vergleichbaren Studienpopulation (MEM-MD-01 und MEM-MD-02) benutzen bereits in allen Studienunterlagen ausschliesslich den Begriff „moderate", weil es sich bis dahin abgezeichnet hatte, dass sich in der wissenschaftlichen Diskussion die zusätzliche Kategorie „moderately severe" nicht durchsetzen würde und auch nicht von der FDA angewandt würde. Die quantitativen Skalengrenzen dafür waren jedoch nicht oder nur unwesentlich unterschiedlich. Im Rahmen der US-amerikanischen Memantine Zulassung wurde die Notwendigkeit der spezifischen Reisberg'schen Begrifflichkeit „moderately severe" – wie inzwischen zu erwarten - nicht anerkannt. Da dies jedoch an den

Studienpopulationen nichts änderte, erhielt Memantine 2003 in den USA von vorneherein die Zulassung für „moderate to severe Alzheimer's Disease".

Deshalb ändert diese Diskussion der Begrifflichkeiten nichts am tatsächlichen Schweregrad der eingeschlossenen Studienpopulation in Studie MRZ 9605. Sie stellt daher auch keinen Memantine- oder Studien-spezifischen Qualitätsmangel dar, sondern reflektiert die laufende Diskussions- und Anpassungsprozesse im Instrumentarium des wissenschaftlichen Feldes.

Da sich diese Entwicklung zwischen initialem Protokoll Design 1997 und peer review Prozess 2002 ergab, legten dann auch die Mitautoren der Vollpublikation der Studie MRZ-9605 Wert auf die entsprechende, moderne Adaptation und Wahl des Publikationstitels „Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease".

Das IQWiG mag im Nachhinein das Fehlen „einheitlicher Definitionen" beklagen, aber bis auf den heutigen Tag sind im Forschungsfeld Alzheimer lediglich Konventionen für den Kontext Schweregrad – Skalenerfassung üblich. Es exisitieren keine genauen Grenzen im Sinne von cut-off values auf diesen Skalen gegenüber der (Deutschen oder Englischen) Begrifflichkeit. Dieser Umstand stellt jedoch keinen Qualitätsmangel dar.

<u>Abbruchraten von über 20%</u>

Die aus den Abbruchraten von über 20% resultierende Ergebnisunsicherheit führe zur Bewertung der Studie mit „groben Mängeln" (IQWiG Vorbericht, Seite 39)

Ein vergleichender Blick in die heutige Literatur zu Studien in dieser fortgeschrittenen Alzheimer-Population zeigt, dass sich die Abbruchrate in MRZ 9605, die 1998 die erste ihrer Art war, absolut im Rahmen dieser Versuchsanordnung bewegt. Es handelt sich daher nicht um einen Durchführungsmangel bei MRZ 9605, sondern um die klinischen Rahmenbedingungen, innert derer diese Art von Forschung realistisch durchführbar ist. Daraus ist wohl kaum abzuleiten, dass derartige klinische Forschung unterbleiben sollte. Auch auf anderen Feldern klinischer Forschung an Schwerstkranken, wie z.B. in der Onkologie, sind höhere Abbruch-Raten als nach Cochrane Kriterien wünschenswert hinzunehmen – zumal die Beobachtungsdauer der doppel-blinden Phase mit 28 Wochen hier deutlich länger ist. Für der Ersatz fehlender Werte sind Indikations-spezifische Verfahren anzuwenden. Dies ist für die Analyse von MRZ 9605 lege artis erfolgt:

Die Studie MRZ 9605 hatte insgesamt eine Abbruchrate von 28 %; 23% in der Memantine-Gruppe und eine höhere, nämlich 33%, in der Plazebo-Gruppe. Dies findet durchaus Erwähnung im Abschnitt 5.2.3. des Vorberichtes: Mehr Patienten in der Plazebo-Gruppe brachen die Studie, bedingt durch ein unerwünschtes Ereignis, ab.

Die primäre Analyse der Studie sah einen Ersatz fehlender Werte durch den „Last Observation Forward Approach (LOCF)" vor, welcher im Falle eines fehlenden Wertes den Wert der letzten Visite linear und horizontal fortschreibt. Dieses Verfahren führt im Rahmen einer chronisch degenerativen Erkrankung wie der Alzheimer'schen Demenz, in der Regel zu einem Vorteil für die Gruppe mit der höheren Abbruch-Rate – weil eben die zu erwartende Verschlechterung bis zum Studienende aufgrund dieser Methode nicht berücksichtigt wird. Bei einer höheren Abbruchrate in der Plazebo-Gruppe führt dies eher zu einem Nachteil für die Verum-Gruppe. Es ist heute auf diesem Forschungsfeld Allgemeingut, dass daher ein Standard LOCF Ansatz nicht genügt; dies war 1997 keineswegs offensichtlich.

Deshalb wird von massgeblichen Behörden (EMEA, FDA) bei Alzheimer Studien immer auch zusätzlich eine „Observed Cases (OC) analysis" gefordert (EMEA Points to consider on missing data, CPMP/EWP/1776/99), welche einen eher konservativen Ansatz darstellt. Diese OC Analyse war in der 1997 geplanten Studie MRZ 9605 als Sekundäranalyse ohnehin a priori im Statistical Analysis Plan (SAP) bereits spezifiziert, ebenfalls wie eine weitere, dritte, a priori spezifizierte Sekundäranalyse, welche den Ersatz fehlender Werte durch LOCF unter Berücksichtigung der „Retrieved Drop-Out" (RDO) Werte vorsah. Laut Studienprotokoll wurde nämlich ebenfalls a priori vorgesehen, diejenigen Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrachen (und somit die Studienmedikation - Plazebo oder Memantine – vorzeitig beendeten), zu ihren jeweilig individuellen, regulären Studienendpunktvisiten (Woche 28) einzubestellen und zu diesem Zeitpunkt eine reguläre Endpunkt-Visite duchzuführen zwecks Erhebung dieser RDO-Werte. Heute stellt die RDO-Analyse das anerkannter Massen bestmögliche Verfahren zum Ersatz fehlender Werte dar, ist es auch hinzunehmen, dass es praktisch kaum je möglich sein wird, auf diese Weise sämtliche RDO Werte zu erlangen.

Für die gesamthafte Bewertung der Analysen nach den allgemein anerkannten Grundlagen der Evidence Based Medicine (EBM) ist es jedoch wesentlich, dass sich die so erzielten, nebeneinander stehenden Ergebnisse verschiedener Ersatzverfahren für fehlende Messwerte nicht widersprechen (EMEA Points to consider on missing data, CPMP/EWP/1776/99). Genau das ist für MRZ 9605 der Fall, denn alle drei oben erläuterten Verfahren zum Ersatz (unvermeidlich) fehlender Werte zeigten sehr ähnliche, sich wechselseitig co-roborierende Resultate (siehe anliegende Tabellen) für primäre und

sekundäre Endpunkte, sodass es wirklich abwegig ist, hier von Ergebnisunsicherheit zu sprechen.

Table 10.1 provides an overall summary of discontinuations from the study by treatment group.

**Table 10.1: Summary of Discontinuations From the Study by Treatment Group**

| | Placebo | | Memantine | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Variable** | **N** | **(%)** | **N** | **(%)** | **N** | **(%)** |
| Number of Patients Randomised | 126 | | 126 | | | |
| Patients Who Completed the Study | 84 | (67%) | 97 | (77%) | 181 | (72%) |
| Patients Who Discontinued | 42 | (33%) | 29 | (23%) | 71 | (28%) |
| Reasons For Discontinuation | | | | | | |
| Adverse Event | 22 | (17%) | 13 | (10%) | 35 | (14%) |
| Death[a] | 4 | ( 3%) | 1 | ( 1%) | 5 | ( 2%) |
| Consent Withdrawn | 14 | (11%) | 12 | (10%) | 26 | (10%) |
| Protocol Violation | 3 | ( 2%) | 3 | ( 2%) | 6 | ( 2%) |
| Change of Caregiver | 2 | ( 2%) | 0 | | 2 | ( 1%) |
| Lost to Follow-up | 1 | ( 1%) | 3 | ( 2%) | 4 | ( 2%) |
| Other | 12 | (10%) | 4 | ( 3%) | 16 | ( 6%) |

[a]Two additional patients (one in each treatment group) died within 30 days after the last dose of study drug (see Section 12.3)
Note: Patients could have more than one reason for premature termination.
Data Source: Table 1.3 in Section 14.1.

(Quelle: Studienbericht MRZ 9605)

Einsatz von Memantine

„in einem Großteil der Studien erfolgte der Einsatz von Memantin teilweise nicht zulassungskonform" (IQWiG Vorbericht, Seite 76)

Die zitierten Studien sind pivotale Phase III Studien, deren Zweck es ist, die Sicherheit, Tolerabilität, und Wirksamkeit einer Prüfsubstanz in einer zu untersuchenden (neuen) Indikation zu evaluieren. Nur deshalb erfolgt die Genehmigung des IMPD (bzw. IND) durch die zuständigen Behörden und Ethik-Kommissionen. Bei allen vorliegenden kontrollierten Studien wurde Memantine als Prüfmedikation deklariert und eingesetzt. Selbst wenn es zu diesem Zeitpunkt irgendwo eine Zulassung für Memantine für irgendeine Indikation gegeben hätte, hätte dies keinerlei Hindernis für entsprechende Forschung dargestellt – geschweige

denn, das dieser Umstand Anlass geben könnte, deshalb an der Qualität entsprechender Studien zu zweifeln. Diesem Zirkelschluss des Vorberichtes vermag man daher nicht zu folgen.

Besonders problematisch ist es aber, wenn daraus anschliessend eine Selektion der Patientenpopulationen abgeleitet wird. Dieses Verfahren steht im Widerspruch zu den wichtigsten Grundsätzen der EBM - nämlich prospektiv die Studien-Methoden zu definieren, und dann entsprechend alle Daten und Analysen zu berichten. Schlussfolgerungen aus derartigen, post-hoc festgelegten, nicht nachvollziehbaren Subpopulationen sind nach allen Massstäben zeitgemässer Wissenschaft immer mit einem unkontrollierbaren bias behaftet und daher obsolet. Auch die äusserst kritische Cochrane database lehnt solche Methoden für Meta-Analysen ab. Die Bewertung durch cochrane kommt zu einem positiven Ergebnis hinsichtlich der Wirksamkeit von Memantine
(http://www.cochrane.org/reviews/en/ab003154.html).

Es ist nur zu erwarten, dass mit Hilfe substanzieller Eingriffe in die Datengrundlage verschiedener Studien andere „Ergebnisse" durch das IQWiG erzeugbar sind – und es ist nicht nachvollziehbar, wie daraus zum Schluss eine so ganz andere „Nutzenbewertung" wird, ausser durch die Verwendung dieses Begriffs.

Diese derartig erfolgte Selektion des IQWiG aus den verschiedenen, kontrollierten Studien mit Memantine steht im Übrigen nicht nur der Konklusion zahlreicher Zulassungsbehörden entgegen, nach denen Memantine praktisch weltweit zugelassen ist, sondern spricht auch dem Beitrag Hohn, welcher durch jene Patienten und Angehörigen geleistet wurde, deren Daten als Teilnehmer Plazebo-kontrollierter Studien durch das IQWiG nun von einer Berücksichtigung ausgeschlossen werden - und dies sind bis zu 60% !

Definition der ITT-Population
(IQWiG Vorbericht, Seite 79)

Laut statistischem Analyseplan des MRZ 9605 Protokolls wie auch gemäss Studienbericht wurde die ITT Definition als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert. Dies waren je 126 Patienten in den beiden Studienarmen. Diese Definition wurde von Merz als die konservativst mögliche angesehen.

Im Rahmen des peer review Prozesses des NEJM wurde diese Definition von einer Mitautorin, Prof. Rachelle Doody, Houston, Texas, und Reviewern des NEJM jedoch so nicht als die beste ITT Definition in der Alzheimer Indikation akzeptiert; daher bat man Merz, in Abstimmung mit den Koautoren des Protokolls wie der Publikation, Prof. Steve Ferris und Prof. Barry Reisberg, beide New York University School of Medicine, um eine modifizierte Analyse der Efficacy Daten unter Berücksichtigung einer sog. „true ITT" Definition, welche alle randomisierten Patienten einschließt und – zusätzlich - das lineare Fortschreiben eines fehlenden Wertes nur im Falle mindestens einer durchgeführten postbaseline Visite vorsieht. Begründet wurde dieses Vorgehen damit, dass dies so die Standard ITT-LOCF Defintion in klinischen Studien in der Alzheimer Demenz sei und die gleiche Strategie auch in den pivotalen Donepezil, Rivastigmin und Galantamine Studien benutzt wurde. Ferner bezog sich Prof. Doody als Co-Autorin auf item 16 des CONSORT statements.

Zudem wurde im Rahmen des review-Prozesses noch eine weitere, vierte ITT-Sensitivitätsanalyse berechnet, welche den Ersatz aller fehlenden Werte durch den (schlechteren) Mittelwert der Plazebo-Gruppe vorsah (auch in der Memantine Gruppe).

Am Ende ist festzuhalten: Professor Doody und die Reviewer und Editoren des NEJM folgten den Empfehlungen des CONSORT Statements (item 16), welches parallel zum Studienprotokoll konzipiert wurde. Daher wurden umfangreiche zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt und die ITT Definition von der ursprünglichen „klassischen" Definition des Protokolls in diejenige überführt, die zwar aus Sicht von Merz weniger konservativ war, sich aber in der Indikation Alzheimer Demenz zwischenzeitlich als adäquates Verfahren herauskristallisiert hatte. Durch diese Modifikation der ITT-LOCF Definition ergab sich eine Reduktion der Stichprobe gegenüber der initialen LOCF Protokollauswertung bezüglich der CIBIC Messwerte um je 8 Patienten pro Gruppe, und in der ADL Auswertung um 2 Patienten in der Memantine und 3 Patienten in der Plazebo Gruppe. Da sich durch diese Modifikation der ITT Definition in allen Auswertungen für alle Efficacy Parameter nur marginale Unterschiede ergaben, stimmte die Firma Merz den Forderungen der externen Autoren, der peer reviewer und der Editoren des NEJM zu, die Studie unter Angabe auch dieser Zahlen zu publizieren.

Alle Analysen wurden dem Deputy Editor des New England Journal of Medicine und allen sieben Reviewern mit Schreiben vom 24. September 2002 (mit Unterschrift Reisberg und Doody) zur Verfügung gestellt. Zitat aus der Korrepondenz mit dem NEJM: „It is critically important that we convey to our readers the fact that we did more than an Observed Case analysis, and attempted to control appropriately for the inevitable drop-out that is seen in AD

trials. The primary analysis that we report in the current manuscript is a last observation forward analysis on the intent to treat population, defined as all subjects who were randomized and had at least one dose of medication." ... "Importantly, the results do not differ regardless of which the two (ITT-LOCF) replacement strategies is utilizied (see tables 1-7 of this letter for full results). We still mention this per protocol analysis because we believe it is proper to note the analysis which was planned a priori, but do not highlight it in the paper..."

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die geringen Zahlendiskrepanzen der ITT Population auf die Diskussion und Wünsche der externen Autoren, peer reviewers und NEJM Editoren um die Intent to treat Defintion zurückgehen, jedoch die schlussendlichen Konklusionen aus dieser Studie in keiner Weise beeinflusst haben (vgl. Anhang: Tabelle mit den 5 ITT Analysen für alle 7 Efficacy Parameter jeweils für alle oben genannten Varianten der ITT LOCF Definition sowie OC).

Im Gegenteil, die eingeforderten, umfangreichen zusätzlichen Sensitivitätsanalysen belegen die Robustheit der Studienergebnisse von MRZ 9605 im Sinne der EMEA points to consider on missing data, gerade auch unter dem Aspekt, dass eine höhere Abbruch-Rate in der Plazebo Gruppe beobachtet wurde. Alle Beteiligten haben grössten Wert auf einen adäquaten und neutralen Bericht gelegt.

Es ist möglich, dass die geringen Zahlen-Unterschiede zwischen Studien-Report und Publikation Anlass zu Rückfragen gibt, wenn diese Hintergründe nicht bekannt sind.

Ich gehe jedoch davon aus, dass das IQWiG, basierend auf den oben angeführten Tatsachen zum Publikationsablauf der Studie MRZ 9605, und der Robustheit der Ergebnisse, sowie der vollständigen Transparenz aller Analysen, seine vorläufige Beurteilung der Publikationsqualität der Studie MRZ 9605 revidiert.

Mit freundlichem Gruss,

Dr. med. HJ. Möbius

Literatur:


- Reisberg B, et al. N Engl J Med 2003;348:1333-41

- Reisberg B, et al. Alzheimer Dis Assoc Disord 1994; 8(1),188-205.

- **EMEA Points to consider on missing data CPMP/EWP/1776/99** stating regarding the use of LOCF for the substitution of missing values, this paper states: „This method id likely to be acceptable if measurements are expected to be relatively constant over time. However, in clinical situations where measurements are not wxpected to beconstant over time, such as Alzhimer's disease where the patient's condition is expected to deteriote over time, this method is less acceptable."

- The Consort Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials, JAMA 2001; 285:1987-1991

- Sally Hollis, Fiona Campbell: What is meant by intention-to-treat analysis? Survey of published randomised controlled trials, BMJ 1999; 319: 670-674
  (Conclusion section: *"The intention to treat approach is often inadequately described and inadequately applied. Authors should explicitly describe the handling of deviations from randomized allocation and missing responses and discuss the potential effect of any missing response. Readers should critically assess the validity of reported intention to treat analyses.")*

- Kristina Unnebrink: Regulatory guidance for handling missing data in clinical trials: ICH Topic E9, CPMP Points to consider on missing data, FDA recommendations for trials on dementia. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 33/1 (2002), 1-10.

## A 2.8 Riederer, Peter, Prof. Dr., Gerlach, Manfred, Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. Peter Riederer
Kühlenbergstraße 50
97080 Würzburg

**Prof. Dr. Peter Riederer**
**Kühlenbergstr. 50**
**97078 Würzburg**

**Prof. Dr. Manfred Gerlach**
**Georg-Horn-Str. 19**
**97762 Hammelburg**

**09.09.08**

EINGEGANGEN
11. Sep. 2008

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**
**-Stellungnahme zum Vorbericht (A05-19C)-**
**Prof. Dr. med. Peter T.Sawicki**
**Dillenburger Str. 27**

**51105 Köln**

**Betrifft:**
**IQWiG-Vorbericht (eine vorläufige Nutzenbewertung) zu Memantine bei Alzheimer-Demenz**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bezug nehmend auf den obigen Vorbericht erlauben wir uns dazu schriftlich Stellung zu nehmen.

**I. Vorläufige Bewertung von Memantine durch IQWiG**

(1) Klinische Studie MEM-MD-02

Die Ergebnisse zu den Patienten mit Basis-MMSE-Werten < 10 wurden nicht in die Bewertung einbezogen, weil Donepezil für diese Patientengruppe nicht zugelassen ist. Der Ausschluss von 171 der 403 Patienten (Vorbericht Seite 24, 25 bzw. 45) ist meines Erachtens nicht gerechtfertigt, da gerade derartige klinische "naturalistische" Studien, d. h. Medikamentenanwendungen in der Praxis, Aufschluss über Nutzen solcher Medikamente im Vergleich zulassen.

(2) Klassische Studien zu MEM-MD-10, MEM-MD-12 und 99679

(a) Die Nicht-Bewertung dieser drei Studien wegen Nicht-Erfüllung des CONSORT-Statements in Bezug auf zusätzliche Sicherheitsanalysen für die Subpopulation der Patienten mit Basis-MMSE-Werten < 20 (Seite 24/25 des Vorberichtes) ist nicht nachvollziehbar, da der Firma Merz Pharmaceuticals GmbH diese Daten zur Verfügung stehen müssen.
Für die Nutzenbewertung sollten alle verfügbaren Daten herangezogen werden und nicht nur solche, für welche das Medikament zugelassen ist. Gerade derartige Studien liefern wertvolle Hinweise darauf, wie der Nutzen eines Medikamentes unter „naturalistischen Bedingungen" und im Vergleich zu anderen Therapiestrategien zu bewerten ist.

(b) Selbst in der Meta-Analyse von Winblad et al. 2007 sind Daten zur LOCF-Analyse enthalten, wenn auch nicht komplett. Da bekannt ist, dass den Zulassungsbehörden alle Daten zu „Observed Cases" (OC) sowie zu „Last Observed Carried Forward" (LOCF) vorliegen, ist die Anmerkung des IQWiG auf Seite 25 des Vorberichtes, dass die vom IQWiG geforderten LOCF Daten in der Meta Analyse Winblad et al. 2007 nicht enthalten sind,

unverständlich. Nicht alles wird aus unterschiedlichen Gründen publiziert, selbst wenn mehr Daten zur Verfügung stehen.

(3) Abbruchrate

Die Kritik der Abbruchraten von über 20 % hat das IQWiG als „groben Mangel" aller mit Memantine durchgeführten Studien bewertet. Tatsache ist aber, dass die Abbruchraten unter Placebobehandlung höher waren als unter Memantinebehandlung. Tatsache ist auch, dass die Abbruchraten unter Cholinesterasehemmern höher sind als unter Placebo, was aber in diesem Falle vom IQWiG nicht als „grober Mangel" bewertet wurde.

Quality of Life Parameter

Obwohl „Quality of Life-Parameter" zunehmend und auch mit Recht vom IQWiG eingefordert wurden, ist es unverständlich, das in der Nutzenbewertung von Memantine die gute Verträglichkeit des Medikamentes im Vergleich zu anderen Antidementiva keine positive Erwähnung findet.

Auch verwundert es, dass keine ausführlichen Analysen zu „Sicherheit von Memantine" Erwähnung finden.

Ebenso vermisst man die Bewertung von Memantine hinsichtlich Demenz-üblicher Symptome wie Aggression und Agitation.

Unser Resümee ist, dass der vom IQWiG vorgelegte Vorbericht zur Nutzenbewertung von Memantine bei Alzheimer-Demenz einer eingehenden Überarbeitung bedarf, wenn man den tatsächlichen Nutzen dieses Medikamentes feststellen möchte. Dazu gehört auch die Einbeziehung einer neueren Studie von Atri et al., Alzheimer Dis. Assoc. Dis. 17. Juni 2008, Epub.

Die kurze Frist von 4 Wochen zur Stellungnahme des Vorberichtes reicht nicht aus, um die Methodik einschließlich Statistik des Vorberichtes überprüfen zu können.
Wir beantragen unter Bezug auf den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des IQWIG Paragraph 5, Seite 2, Zitat „Sie (die Frist) beträgt mindestens 4 Wochen..."" eine Fristverlängerung zur Durchführung dieser Analysen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. P. Riederer

Prof. Dr. Manfred Gerlach

## A 2.9 Schmidt, Reinhold, Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. Reinhold Schmidt
Medizinische Universität Graz
Neurologische Universitätsklinik Graz
Auenbruggerplatz 22
A-8036 Graz
Österreich

# Stellungnahme von Univ.Prof. Dr. R. Schmidt, Abt. f. Neurologie der Medizinischen Universität Graz.
# IQWiG-Vorbericht „Memantin bei Alzheimer-Demenz" – A05-19C

## 1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien:

Die Folgerungen des Vorberichtes entsprechen nicht der klinischen Erfahrung. Memantine ist seit einigen Jahren ein wertvoller Bestandteil der Therapie vor allem der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz. Die Auswahl der in den Vorbericht eingeschlossenen Studien und Publikationen ist nicht nachvollziehbar und berücksichtigt zu wenig die Bedürfnisse der Patienten und die Anforderungen der Therapeuten. Vor allem werden jene klinischen Studiendaten zu wenig berücksichtigt, die die Effekte von Memantine auf die Fähigkeiten zur Bewältigung der Alltagsprobleme (ADL = Activity of Daily Living) darstellen. In den Studien mit Memantine bei Alzheimer-Demenz wurde die Qualität der Alltagsaktivitäten nach verschiedenen Gesichtspunkten ermittelt, meistens nach der ADCS-ADL-Skala (Galasko et al. 1997, Literatur Nr. 104) oder nach der FAST-Skala (Auer und Reisberg 1997). In der Reisberg-Studie (2003, Literatur Nr. 77) war ADCS-ADL einer von zwei Primärparametern und FAST einer der sekundären Endpunkte. Nach beiden Skalen war die Wirksamkeit von Memantine Placebo statistisch signifikant überlegen.

Der gleiche Pool von 6 Studien, der für die Erstellung des Vorberichtes zur Verfügung stand, wurde in zwei publizierten Metaanalysen ausgewertet (Winblad et al. 2007, Wilkinson et al. 2007). Es wurde keine dieser 6 Studien von der Auswertung ausgenommen, wie dies jedoch im Vorbericht getan wurde. Die klinisch relevante Wirksamkeit von Memantine und vor allem die Verlangsamung der Verschlechterung der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz wurden in beiden Metaanalysen bestätigt.

Der Ausschluss von Studien mit einer Beobachtungsdauer von unter 16 Wochen ist unverständlich. Winblad und Poritis 1999 (Ausschluss A1, Nr. 7) berichteten über die Wirksamkeit

Auenbruggerplatz 1
A-8036 Graz
Österreich

Telefon: +43(316) 385-0
Internet: www.klinikum-graz.at
E-Mail: direktion@klinikum-graz.at



FN 49003 p
DVR 0468533
ATU 28619206
BIC HYSTAT2G

Landeshypothekenbank Steiermark
BLZ 56000
Konto 20241042007
IBAN AT845600020241042007

Leykam Quick, Graz – 2004
1500127

bei schwer dementen Patienten. Erfahrungsgemäß ist ein Ansprechen auf die pharmakologische Therapie der Alzheimer-Demenz nach meiner Erfahrung innerhalb von 4-8 Wochen festzustellen. Der Nutzen von Memantine als Add-on-Therapie zu Donepezil (Cummings et al. 2006, Literatur Nr. 90) wird zwar auch im Vorbericht anerkannt. Es ist aber unverständlich, weshalb die klinische Relevanz der beobachteten Effekte schließlich als fraglich bezeichnet wird.

## 2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien:

Im Vorbericht fehlen einige klinischen Berichte, die 2007 und 2008 publiziert wurden (siehe auch 5. Literaturhinweise). Ein sorgfältiger Review mit der Auswertung des Einflusses von Memantine auf die Verhaltensstörungen moderat bis schwer dementer Patienten basiert auf 6 randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien und zeigt eine eindrucksvolle Wirksamkeit von Memantine (Gauthier et al. 2007). Anders untersuchten Rive et al. (2004, Literatur Nr. 78) die Konsequenzen aus den ADL-Wirkungen auf die möglichen Verbesserungen der persönlichen Autonomie der Patienten der Reisberg-2003-Studie (Literatur Nr. 77). Sie definierten Autonomie mithilfe eines Algorithmus basierend auf den individuellen ADCS-ADL-Werten und schätzten dann den Effekt von Memantine auf den Autonomiestatus der Patienten in Woche 28 anhand eines Regressions Modells unter Berücksichtigung sozioökonomischer Störfaktoren ab. Entsprechend den in der Reisberg-2003-Studie beobachteten Veränderungen wurde für Patienten unter Memantine-Behandlung eine 3-fach höhere Wahrscheinlichkeit nach 28 Wochen noch selbständig zu sein ermittelt.

Der im Vorbericht vorgenommene Ausschluß von offenen Follow-Up-Studien (nach entsprechenden randomisierten Studien) ist auch nicht einsichtig, weil bei allzu langen klinischen Studien bei Alzheimer-Demenz und dem durchschnittlichen Alter der Patienten mit immer größeren Ausfällen gerechnet werden muss. Die längerdauernde, gut dokumentierte Weiterbehandlung kommt der klinischen Praxis am nächsten (z.B. Reisberg at al. 2006). Die bisherigen Ergebnisse zeigen eine Fortsetzung der positiven therapeutischen Resultate der vorhergehenden Studien.

Es gibt sowohl positive als auch kritische Aussagen zur Wirksamkeit bei Patienten mit leichter bis moderater Alzheimer-Demenz (positiv z.B. Peskind et al. 2006, Literatur Nr. 85). Dies sollte im Vorbericht auch berücksichtigt werden.

Eine vor kurzem abgeschlossene eigene klinische Pilot-Studie (randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind) sollte in erster Linie die Sinnhaftigkeit der Kombination verschiedener Ima-

ging-Methoden bei Alzheimer-Patienten zeigen. Diese Studie zeigte aber auch, dass der Rückgang des Glukosemetabolismus unter Memantine innerhalb eines Jahres in allen Gehirnregionen geringer war und vor allem der Verlust an Hippocampus-Volumen unter Memantine sogar deutlich geringer war als unter Placebo (Schmidt et al. 2008). Dies legt eine neuroprotektive Wirkung von Memantine nahe und bestätigt die experimentell belegte Hypothese, dass die Wirkung von Memantine auf den NMDA-Rezeptor sowohl die Neuroprotektion als auch die Umkehrung des Lern- und Gedächtnisdefizits erklären kann (Parsons 2007). Die Rolle der NMDA-Rezeptoren bei der Neurodegeneration ist daher ein indirekter Beweis für die Sinnhaftigkeit der Therapie der Alzheimer-Demenz mit Memantine (Wenk et al. 2006).

Es werden aktuell mehrere Ursachen für die Alzheimer-Demenz und deren Fortschreiten diskutiert. Die Wirksamkeit von Memantin auf mehrere dieser Faktoren ist in experimentellen Ansätzen nachgewiesen worden (z.B. Li et al. 2004, Scholtzova et al. 2008). Diese wichtigen experimentellen Befunde sollten im Vorbericht auch behandelt werden.

### 3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität:

Abgesehen von Metaanalysen (siehe oben), die von durchaus namhaften Autoren veröffentlicht wurden, liegen Konsensus-Statements europäischer und nationaler Gesellschaften vor. Neben einem ausführlichen Cochrane-Review (Issue 2, 2006, McShane et al., Literatur Nr. 55), der Memantine zwar nur einen schwachen Effekt bei moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz bescheinigt, wurde Memantine sowohl in die Therapieempfehlungen der EFNS (Waldemar et al. 2007) als auch in das Konsensusstatement „Demenz" der Österr. Alzheimer Gesellschaft (Update: Alf et al. 2006) als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung sowohl der mittelschweren als auch der schweren Demenz aufgenommen. An der Ausarbeitung und sorgfältigen Abstimmung des letztgenannten Konsensusstatements habe ich selbst gemeinsam mit praktisch allen namhaften österreichischen Neurologen und Psychiatern teilgenommen.

Es sind auch in den letzten Jahren mehrere Publikationen zur Pharmaökonomie der Behandlung der Alzheimer-Demenz mit Memantine erschienen (z.B. Heinen-Kammerer 2006, Anhang C: Literatur Nr. 9). Neben der Steigerung der Lebensqualität der behandelten Patienten gilt vor allem auf die Ersparnis an Pflegeaufwand, das verspätete Einsetzen der Abhängigkeit von fremder Pflege und die spätere Aufnahme in Pflegeheime. Auf die Bewertung dieser Einsparungen möchte ich hier nicht weiter eingegehen.

## 4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung:

Ähnlich dem NICE in UK scheinen die Sachbearbeiter des IQWiG eine große Skepsis gegenüber der Sinnhaftigkeit pharmakologischer Beeinflussung des Krankheitsbildes der Alzheimer-Erkrankung zu besitzen. Auf der Gundlage meiner langjährigen, einschlägigen Erfahrung an zahlreichen Patienten mit Alzheimer-Demenz und in der Kenntnis der mir zugänglichen wissenschaftlichen Publikationen vertrete ich jedenfalls den Standpunkt, dass jede Chance zur Besserung der Lebensqualität und jedes Ausmass der Retardierung des Fortschreitens dieser schweren Erkrankung angestrebt werden muss. Dies geht aus dem Vorbericht nicht hervor.

Graz, 8.September, 2008-09-08

Univ.Prof.Dr.Reinhold Schmidt

## 5. Literaturhinweise:

In obiger Stellungnahme geben die Nummern der Publikationen die jeweilige Ordnungsziffer in der Liste des Kapitels „9. Literatur" wieder. Nachfolgend sind Publikationen aufgelistet, welche im Vorbericht Kapitel „9. Literatur" nicht angeführt sind.


Alf C, Bancher C, …..Schmidt R et al.: Konsensusstatement "Demenz" der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft – Update 2006: Neuropsychiatrie 2006;20 (4): 221-231.

Auer St, Reisberg B: The GDS/FAST Staging System. Int Psychogeriatrics 1997;9 (suppl.1): 167-171.

Gauthier S, Loft H, Cummings J: Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. Int J Geriatr Psych 2007 (online Oct 15, 2007)

Li L, Sengupta A, Haque N, Grundke-Iqbal I, Iqbal K: Memantine inhibits and reverses the Alzheimer type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. FEBS Letters 2004;566: 261-269.

Parsons CG, Stöffler A, Danysz W: Memantine: A NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system – too little activation is bad, too much is even worse. Neuropharmacology 2007;53: 699-723.

Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris St, Möbius HJ: A 24-Week Open-Label Extension Study of Memantine in Moderate to Severe Alzheimer Disease. Arch Neurol 2006;63: 49-54.

Schmidt R, Ropele St, Pendl B, Ofner P, Enzinger Ch, Schmidt H, Berghold A, Windisch M, Kolassa H, Fazekas F: Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer's disease: a pilot study with memanine. J Neurol Neurosurg Psychiatry Online First, June 27, 2008.

Scholtzova H, Wadghiri YZ, Douadi M, Sigurdsson EM, Li YS, Quartermain D, Banerjee P, Wisniewski T: Memantine Leads to Behavioral Improvement and Amyloid Reduction in Alzheimer's-Disease-Model Transgenic Mice Shown as by Micromagnetic Resonance Imaging. J Neurosci Res 2008;86: 2784-91.

Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, Scheltens P, Tariska P, Winblad B: Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Europ J Neurol 2007;14: e1-e26.

Wenk GL, Parsons CG, Danysz W: Potential role of N-methyl-D.aspartate receptors as executors of neurodegeneration resulting from diverse insults: focus on memantine. Behavioural Pharmacol 2006;17: 411-424.

Wilkinson D, Andersen HF: Analysis of the Effect of Memantine in Reducing the Worsening of Clinical Symptoms in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2007;24: 138-145

Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ: Memantine bei moderater bis schwerer Alheimer-Demenz: eine Metaanalyse randomisierter klinischer Studien. Dement Geriatr Cogn Disord 2007;24: 20-27

## A 2.10 Schneider, Wolfgang

**Adresse:**
Wolfgang Schneider
Lübecker Straße 6
50858 Köln

EINGEGANGEN
10. Sep. 2008

**Wolfgang Schneider**

**Lübecker Str. 6**
**50858 Köln (Weiden)**
**☎ 0 22 34 / 76 3 55**

Wolfgang Schneider, Lübecker Str. 6, 50858 Köln (Weiden)

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**
**- Stellungnahme zum Vorbericht A05-19C -**
**Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki**
**Dillenburger Str. 27**

**51105 Köln**

Köln, den 07. September 2008

# Stellungnahme zum Vorbericht A05-19C, Memantin bei Alzheimer Demenz

## Vorbemerkung

Ich möchte zunächst einige Vorbemerkungen machen, die ich bezüglich der Aussagekraft meiner Stellungnahme für wichtig halte.

Ich bin zwar 1. Vorsitzender der Alzheimer Gesellschaft Köln e.V., äußere mich aber nicht im Namen dieser Organisation, sondern gebe diese Stellungnahme ausdrücklich als Privatperson ab.

Als Angehöriger eines an Demenz im Endstadium erkrankten Familienmitgliedes und als regelmäßiger Teilnehmer einer Angehörigengruppe sind mir die Symptome der Alzheimer-Krankheit, die extremen Wesensveränderungen der Erkrankten, die Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung und die physische und psychische Erschöpfung / Erkrankung der pflegenden Angehörigen durch ständige Überlastung – auch durch eigenes Erleben – bekannt.

## Zum Vorbericht habe ich folgende Anmerkungen:

### Patientenrelevante Zielgrößen

Als Angehöriger eines an Alzheimer-Demenz Erkrankten, konnte ich mich selbst von der Wirksamkeit von Antidementiva überzeugen, sowohl der

- Cholinesterasehemmer bei leichter bis moderater als auch von
- Memantin bei moderater bis schwerer Demenz.

Die Beobachtungen, die ich gemacht habe, decken sich weitestgehend mit den Erfahrungen anderer pflegender Angehöriger mit denen ich Kontakt habe.

Dies gilt u.a. für

- Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
- kognitive Leistungsfähigkeit
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- begleitende psychopathologische Symptome
- Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)

Dieser Vorbericht deckt sich aber in keinster Weise mit meinen den eigenen Beobachtungen und Erkenntnissen.

Insbesondere bei den Zielgrößen

- Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
- kognitive Leistungsfähigkeit
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

haben mir pflegende Angehörige signifikante Verbesserungen während der Behandlung mit Memantin beschrieben, während Sie im Vorbericht bei der

- Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens und den alltagspraktischen Tätigkeiten den Nutzen von Memantin auf Patienten mit mittelschwerer Alzheimer Demenz (einer Teilmenge der moderaten Demenz) einschränken,
- kognitiven Leistungsfähigkeit keinen Nutzen einer Memantin-Monotherapie ableiten,
- gesundheitsbezogenen Lebensqualität keinen Nutzen erkennen.

Sehr häufig wird berichtet, dass bei Notfalleinweisungen ins Krankenhaus oder vollstationärer Heimunterbringung (z.B. Verhinderungspflege) als erste Maßnahme jegliche Medikation abgesetzt wird. Innerhalb kürzester Zeit kommt es zu spürbaren Verschlechterungen im Bereich der o.a. Zielgrößen. Werden nach Intervention der Angehörigen / Betreuer nach einiger Zeit die Medikamente wieder verordnet, tritt zwar eine Verbesserung ein aber der ursprüngliche Zustand wird nie wieder erreicht.

Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass die Behandlung mit Memantin sehr wohl von messbarem Nutzen ist. Darüber hinaus lassen sich aber auch Rückschlüsse auf das klinische Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck ableiten.

**Angehörigenrelevante Zielgrößen**

Als Familienangehöriger, der selbst nicht die Hauptpflegeperson ist, habe ich beste Voraussetzungen den pflegenden Angehörigen zu beobachten und bei ihm den positiven Einfluss von Antidementiva, die dem Erkrankten verordnet werden, festzustellen.

Die Lebensqualität der betreuenden Angehörigen ist stark abhängig von der Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens, der kognitiven Leistungsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Erkrankten. Diese drei Faktoren werden u.a. vom patientenrelevanten Nutzen eines Medikamentes, den begleitenden psychopathologischen Symptomen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen beeinflusst.

Auch der Betreuungsaufwand trägt entscheidend zur Lebensqualität des betreuenden Angehörigen bei. Der Umgang mit medikamentös gut eingestellten Demenzkranken ist wesentlich entspannter. Angehörige werden in speziellen Schulungen angehalten „aktivierende Pflege" durchzuführen, d. h. im Vordergrund stehen Anleiten und Beaufsichtigen bei den Tätigkeiten, nicht die Übernahme der Pflege. Dazu ist es aber erforderlich, das die Alltagskompetenz so gering wie möglich beeinträchtigt ist und die kognitive Leistungsfähigkeit so lange wie möglich erhalten bleibt. Und hier berichten die pflegenden Angehörigen, wie bereits oben ausgeführt, den spürbaren Nutzen auch von Memantin.

Dazu trägt auch bei, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Memantin, wie Sie selbst feststellen, fast nicht zu beobachten sind.

Entzieht man dem Erkrankten die verordneten Medikamente und die oben beschriebene Verschlechterung des Zustandes tritt ein, steigt der Betreuungsaufwand rapide u.a. hervorgerufen durch den erhöhten Pflegeaufwand. Das verschlechtert die Lebensqualität der Angehörigen erheblich.

Viele Angehörige setzen große Hoffnung in die Verordnung von Medikamenten, schon allein, um für sich selbst festzustellen, alles menschenmögliche getan zu haben, dem an Alzheimer-Demenz leidenden Familienangehörigen so lange wie möglich ein menschenwürdiges Leben zu ermöglichen. Verweigert man nun die Verordnung der Medikamente, hat das die frühere vollstationäre Pflege des Erkrankten die Folge.

## Auswertung der Studien

### Patienten- und angehörigenrelevanter Nutzen

Bei einigen patientenrelevanten Zielgrößen und den angehörigenrelevanten Zielgrößen kommen Sie zum Ergebnis, dass ein Nutzen nicht erkennbar oder nicht ableitbar ist. Wenn in den Studien, die von Ihnen im Berichtsplan definierten Zielgrößen nicht Gegenstand der Betrachtung waren, ist doch nur die Feststellung zutreffend, dass keine Daten vorliegen. Daraus aber den Schluss zu ziehen, es gäbe keinen Nutzen, ist nicht haltbar.

### Ausschlusskriterien

Schon die Definition der Ausschlusskriterien bietet Anlass zur Kritik. Ich will dies nur an einem Beispiel verdeutlichen:

Ich möchte dazu aus Ziffer 4.1.5 „Sonstige Studiencharakteristika" auszugsweise zitieren:

> „Für die Ersteinstellung von Medikamenten zur Pharmakotherapie kognitiver Störungen wird von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft eine Kontrolle nach 12 Wochen empfohlen, um einen Therapieerfolg abschätzen zu können [45]. Von der

EMEA wird eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten für die Beurteilung der kurzfristigen Wirkungen von Antidementiva als sinnvoll erachtet [29]. Um beiden Empfehlungen gerecht zu werden, wurde für den vorliegenden Bericht eine Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen festgelegt"

Mit der willkürlichen Festlegung einer Beobachtungszeit von 16 Wochen, werden von vorn herein alle Studien von 3 Monaten Dauer (12 Wochen) ausgeschlossen. Wieso wurde nicht sinnvollerweise eine Mindestbeobachtungszeit auf der Basis des kleinsten gemeinsamen Nenners von 12 Wochen Dauer festgelegt. Sie legen einen Bericht der in Deutschland Gültigkeit haben soll vor und schließen die Empfehlungen der Deutschen Ärzteschaft aus! Davon sind allein 8 Studien betroffen.

Wenn ich die tabellarisch aufgelisteten potentiell relevanten Studien richtig gezählt habe, haben Sie 102 Studien im Volltext geprüft und 90 Studien aufgrund der definierten Ausschlusskriterien nicht einbezogen. (= 88%). Als relevant haben Sie 12 Studien identifiziert von denen wiederum nur 4 Studien (33%) in den Bericht eingeflossen sind. Das bedeutet, dass nur 3,9% der Studien, die sich mit Demenz und Alzheimer befassen überhaupt in den Bericht eingeflossen sind. Das halte ich für die Beurteilung über die Wirksamkeit eines Medikaments als eine zu schmale Datenbasis.

**Einbeziehen der Angehörigen**

Sie stellen im Vorbericht fest, dass an einer Alzheimer-Demenz Erkrankte sich häufig nicht mehr adäquat äußern können und dass es durch die krankheitsbedingte fehlende Selbstwahrnehmung zu grober Fehleinschätzung der Beeinträchtigungen und Bedürfnisse kommen kann. Sie stellen dann weiter fest, dass die Wirksamkeit einer Therapie von Angehörigen, Pflegenden oder medizinischen Personal beurteilt werden kann. Die Erfahrungen dieses Personenkreises kommen aber im weiteren Bericht nicht mehr vor. Sie führen aus, dass „von Zulassungsbehörden der Nachweis eines positiven Effektes eines Arzneimittels auf mehr als einer Erfassungsebene erwartet" wird, ziehen aber alle Erkenntnisse ausschließlich aus der Auswertung von Studien.

Ich frage mich, warum Angehörige nicht mit einbezogen worden sind. In Deutschland sind etwa 1.2 Millionen Menschen an einer Demenz erkrankt, die Masse davon an der Alzheimer-Demenz. Man schätzt, dass drei Viertel der Erkrankten zu Hause von Angehörigen gepflegt werden, also von mindestens 800.000 Personen. Darunter befindet sich eine Vielzahl von Erkrankten im moderaten bis schweren Stadium, die zur Zeit mit Memantin therapiert werden.

Sie haben sich im Zuge der Erstellung des Berichtplans mit Vertretern der Deutschen Alzheimer Gesellschaft getroffen, um in die Definition der patientenrelevanten Endpunkte auch die Sicht der Angehörigen einzubeziehen. Wie Sie feststellen handelt es sich bei den Vertretern der Deutschen Alzheimer Gesellschaft um Angehörige von an einer Demenz Erkrankten. Warum wurde diese Organisation nicht bei den angehörigenrelevanten Zielgrößen mit einbezogen?

Warum wurde, als Sie feststellten, dass die einbezogenen Studien keine angehörigenrelevanten Angaben, enthielten, der Berichtsplan nicht geändert und die Deutsche Alzheimer Gesellschaft zu einer Angehörigenbefragung aufgefordert?

Die Formulierungen „Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich keine Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung“ und „Eine direkte Befragung von Betroffenen fand nicht statt“ sind für mich nicht akzeptabel.

Der Deutschen Alzheimer Gesellschaft sind Landesverbände und über 100 regionale Alzheimer Gesellschaften angeschlossen. Diese Gesellschaften führen eine Vielzahl von Selbsthilfe- und Angehörigengruppen (siehe: www .deutsche-alzheimer. de). Darüber hinaus kooperieren sie häufig mit Selbsthilfe- und Angehörigengruppen anderer Organisationen und Netzwerken. Es wäre also ein leichtes gewesen, innerhalb kürzester Zeit, in Zusammenarbeit mit der Deutschen Alzheimer Gesellschaft die fehlenden patienten- und angehörigenrelevanten Daten strukturiert und auswertefähig zu erhalten.

**Bewertung:**

Sie beschreiben die Demenz als „eine chronische und meist progressive Fehlfunktion des Gehirns, die zu einer Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen, zu Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und zu wechselnd ausgeprägten begleitenden psychopathologischen Symptomen führt.“ Was in dieser Beschreibung fehlt ist die Tatsache, dass die Folgen dieser Erkrankung nach durchschnittlich 8 – 10 Jahren unweigerlich zum Tode des Patienten führen. Dieses Wissen belastet den pflegenden Angehörigen zusätzlich, da er erkennt, dass er dieser Krankheit nicht entgegensetzen kann.

Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft und der Forschung gibt es nur wenige Wirkstoffe, die in der Lage sind, die Erkrankung für eine gewisse Zeit zu verlangsamen; Memantin gehört zu diesen Medikamenten.

Wird dem Patienten ein Medikament vorenthalten, dass zur Behandlung der Erkrankung zugelassen ist und seine Wirksamkeit im Zulassungsverfahren nachgewiesen hat, nimmt man ein ungehindertes Forstschreiten der Krankheit und eine schnellere Überlastung / Überforderung der Pflegenden billigend in Kauf. Die Folge ist eine frühere Unterbringung des Erkrankten in einem Pflegeheim. Damit wird gegen die Forderung der Bundesgesundheitsministerin „häusliche Pflege vor stationärer Versorgung“ verstoßen.

Die Entscheidung, die Verordnung eines Medikaments einzig und allein von dem Nutzen abhängig zu machen, den Sie aus den Daten weniger Studien ableiten und die Schlussfolgerung, dass bei fehlenden Daten ein Nutzen nicht vorliegt, halte ich nicht für legitim.

Ich hoffe, dass die Verantwortlichen für die Vergabe des Auftrages zu diesem Bericht und die verantwortlichen Verfasser dieses Berichtes weitere Daten durch die unmittelbare Befragung Betroffener oder mittelbar über Angehörige, Pflegende und Betreuende einholen, um bei den patientenrelevanten Zielgrößen, bei denen keine oder widersprüchliche Daten vorliegen und vor allen Dingen bei den angehörigenrelevanten Zielgrößen sichere und auswertbare Aussagen zu erhalten.

Diese weitergehende Nutzenanalyse muss zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen.

## A 2.11 Schweim, Harald G., Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. Harald G. Schweim
Lehrstuhl Drug Regulatory Affairs
Institut für Pharmazie der Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Str. 3
53121 Bonn

**Univ. - Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim**
**Lehrstuhl für „Drug Regulatory Affairs“ der RFW-Universität Bonn**
**Geschäftsführender Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität Bonn**
Fachapotheker für Arzneimittelinformation und für öffentliches Gesundheitswesen
Lebensmittelchemiker und Medizininformatiker (GMDS/GI)
Ehem. Direktor des Deutschen Instituts für Medizinische Information und Dokumentation
Präsident und Professor des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte a.D.
**Dienstlich/Office:** Gerhard-Domagk-Str. 3, 53121 Bonn
Fon: +49-228-73-6418, Fax: -6343, Direkt: +49-228-240-5783
Mail: schweim@web.de Homepage : http://www.drug-regulatory-affairs.de.vu
**Privat**: Mevissenstr. 8, 50668 KÖLN
Fon: +49-221-73929-75/-72, Fax: -63, Cell: +49-172-4503-544
Homepage : http://www.schweim.de.vu
St. Nr./German Personal Tax No.: 215/5159/1325 (Finanzamt Köln-Mitte)
Umsatz-St.-Nr./German VAT No.: 215/5159/1325 VST (Finanzamt Köln-Mitte)

Bonn, den 04.09.08

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Vorbericht A05-19C -
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Am 04.09.08 vorab per e-mail ohne Anlagen an berichte@iqwig.de

**Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht**

**„Memantine bei Alzheimer Demenz“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der kürzlich erschienene Vorbericht „Memantin bei Alzheimer Demenz“ hat mich sehr in seiner Schlussfolgerung verblüfft und daher möchte ich im Folgenden hierzu Stellung nehmen. Dies tue ich sowohl in Hinsicht auf meine frühere Funktion als Präsident des BfArM, in dessen Amtszeit die Zulassungsentscheidung über Memantin fiel, als auch in meiner jetzigen Funktion als Univ.-Professor für „Drug Regulatory Affairs“, Pharmazeutisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn , dessen „Geschäftsführender Direktor“ ich derzeit bin.



Bankverbindung/Bank-Account : Deutsche Apotheker- und Ärztebank Köln BLZ 30060601 KtNr 0004470729
IBAN: DE25 3006 0601 0004 4707 29 BIC (Swift Code): DAAEDEDD

## Einleitung

Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte am 22. Februar 2005 dem IQWiG den Auftrag A05-19 „Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten und Memantin bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich untereinander“ erteilt. Die Aufgabe der Nutzenbewertung von derartig unterschiedlichen Demenztherapeutika und den daraus resultierenden Therapien ist sicher schon extrem schwierig, ein objektiver Vergleich dieser Therapieoptionen untereinander scheint jedoch unerreichbar. Dies scheint auch das IQWIG so zu sehen, da zumindest bislang kein Vergleich untereinander vorgesehen ist.

## 1. Unterschiedliche Ergebnisse zu Zulassungsbehörden

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Memantin wurde während des Zulassungsverfahrens 2002 bei dem BfArM intensiv geprüft. Das BfArM war und ist eine der europäischen Zulassungsbehörden mit anerkannt breiter eigener Expertise in neurologischen Indikationen. Selbstverständlicher Bestandteil der wissenschaftlichen Bewertung von Memantin waren auch die Ergebnisse zu patientenrelevanten Therapiezielen wie Besserung und Normalisierung von Alltagsfähigkeiten, kognitiver Leistungsfähigkeit und anderen mit der Erkrankung verbundenen Symptomen (insbesondere Verhaltenssymptomen). Diese Parameter betreffen direkt den Patientennutzen und dieser war wesentlicher Bestandteil bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Memantin. Somit wäre zu erwarten gewesen, dass die Zulassungsbehörden und das IQWiG zu sehr ähnlichen Ergebnissen bei Ihrer Beurteilung kommen müssten.

Die heutigen anerkannten Standards und Kriterien für die Durchführung von qualitativ hochwertigen klinischen Studien wurden maßgeblich unter Beteiligung der Zulassungsbehörden erarbeitet und werden von den (kosten)-Nutzen bewertenden Institutionen – wie in Deutschland das IQWIG – üblicherweise ihren Verfahren in Ermangelung eigener Erkenntnis zu Grunde gelegt. Die Qualität und Verwertbarkeit der durchgeführten Zulassungsstudien war bei der Zulassung von Memantin völlig problemlos; keine der Studien wurde aufgrund von Mängeln aus der Bewertung ausge-


Bankverbindung/Bank-Account : Deutsche Apotheker- und Ärztebank Köln BLZ 30060601 KtNr 0004470729
IBAN: DE25 3006 0601 0004 4707 29 BIC (Swift Code): DAAEDEDD

schlossen. Neben dem BfArM und der EMEA haben gleichfalls umfangreich auch andere Zulassungsbehörden weltweit die komplette klinische Evidenz von Memantin überprüft und bewertet und dieses zugelassen. Verwunderlich und nicht nachvollziehbar ist, weshalb vom IQWIG mehrere klinische Studien nicht berücksichtigt wurden. Verfügt das IQWIG hier über „bessere“ Experten oder liegen Fehlinterpretationen bzw. Fehlforderungen vor?

**2. Unterschiedliche Ergebnisse zu anderen evidenzbasierten Publikationen**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Memantin in der Therapie der Alzheimer Demenz wurde auch in der Übersichts-Publikation der Cochrane Collaboration (McShane et al. 2006) bestätigt. Diese Publikation basiert auf international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin, der sich die Cochrane Collaboration streng verpflichtet fühlt. Diese Publikation berücksichtigt ebenfalls mehr Studien als das IQWiG im Memantin-Vorbericht. Angeblich hält sich ja auch das IQWIG voll an die anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin, daher sollte diese methodische Differenz zur Arbeit der Autoren im Auftrag der Cochrane Collaboration im Abschlussbericht erklärt und begründet werden.

**3. Unterschiede zu anderen in internationalen Journalen publizierten Metaanalysen.**

In einer weiteren Metaanalyse wurde die Wirksamkeit von Memantin in den Domänen klinischer Gesamtzustand, Kognition, tägliche Lebensfunktion und Verhalten als statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo im Rahmen der zugelassenen Indikation der moderaten bis schweren Alzheimer Demenz bestätigt (Winblad et al. 2007). Diese Publikation wurde nach einem Review-Prozess durch mehrere anerkannte Wissenschaftler in einem international anerkannten Journal der Demenzforschung publiziert. Die in 2. und 3. genannten Publikationen und deren Methodik sollten vom IQWIG ebenfalls berücksichtigt werden.


Bankverbindung/Bank-Account : Deutsche Apotheker- und Ärztebank Köln BLZ 30060601 KtNr 0004470729
IBAN: DE25 3006 0601 0004 4707 29 BIC (Swift Code): DAAEDEDD

**4. Subgruppenanalysen nach Monotherapie und Kombinationstherapie**

Verwunderlich sind ebenso die vom IQWIG vorgenommenen Subgruppenanalysen nach Monotherapie und Add-On Therapie von Memantin mit Cholinesterasehemmern. Dies ist eine nicht gelabelte – wenn auch nicht ausgeschlossene - Indikation für Memantin. Das IQWIG sollte begründen, wieso dieser Sonderfall für die Beurteilung relevant ist. Eine Analyse der Anwendung von Memantin im zugelassenen Indikationsgebiet fehlt dagegen.

Eine Subgruppenanalyse zu Mono-/Add-On Therapie ist nicht im Berichtsplan vom 24.8.2005 (ebd. S.13) vorgesehen und stellt kein „Heterogenität erzeugendes Merkmal“ dar. Dies erscheint auch logisch und wurde auch aus diesem Grund vom IQWIG bei den anderen bereits bewerteten Therapieformen nicht durchgeführt. Folglich sollte eine Analyse analog den bisherigen Bewertungen die gesamte Patientenpopulation in der zugelassenen Indikation berücksichtigen.

**5. Vergleichbarkeit der Demenztherapien**

Der Auftrag des GBA an das IQWIG der Vergleichbarkeit der Demenztherapien erscheint mir nicht erfüllbar. Der Versuch des IQWiG, dies durch harmonisierte Bewertungsmethoden zu erreichen, ist anzuerkennen aber gleichfalls nicht zielerreichend. Die Anwendung ähnlicher Methoden in den Berichtsplänen zu den verschiedenen Demenztherapien könnte den Eindruck erwecken, dass die Ergebnisse der Berichte vergleichbar seien.

Dies ist jedoch nicht gegeben: Es wurden unterschiedliche Methoden bei der Bewertung der Berichte angewendet (siehe Subgruppenanalysen) und unterschiedliche Studien bewertet (siehe offene Studien im Vorbericht nichtmedikamentöse Therapien). Die zugelassenen Indikationen und damit die behandelten Populationen sind unterschiedlich und nicht vergleichbar. Für die schwere Demenz gibt es z. B. bislang nur ein zugelassenes Wirkprinzip. Die unterschiedlichen Zulassungen für Cholinesterasehemmer und Memantin wurden unter nicht vergleichbaren Studienbedingungen mit nicht vergleichbaren Methoden (z.B ADAScog und SIB) erteilt.

Ein Vergleich zu Cholinesterasehemmern wie auf S. 89 des Vorberichtes zu Me-


Bankverbindung/Bank-Account : Deutsche Apotheker- und Ärztebank Köln BLZ 30060601 KtNr 0004470729
IBAN: DE25 3006 0601 0004 4707 29 BIC (Swift Code): DAAEDEDD

mantin ist daher nicht zulässig, zumal bei diesem Vergleich standardisierte Effektgrößen alltagspraktischer Fähigkeiten mit denen begleitender Psychopathologie verglichen wurden. Zur Vermeidung der Suggestion der Vergleichbarkeit sollten solche Vergleiche unterlassen werden.

**Zusammenfassung:**

Zulassungsbehörden, die Chochrane Collaboration und wissenschaftliche Journals haben weitgehend einheitliche international übergreifende Standards auf Basis der evidenzbasierten Medizin. Alle diese unterschiedlichen Organisationen kommen unter Einbeziehung der zahlreichen verfügbaren Daten zu dem Schluss, dass Memantin patientenrelevanten Nutzen in mehreren Domänen aufweist.

Für eine Nutzenbewertung müssen sämtliche Studiendaten, die zur Zulassung von Memantin geführt haben, berücksichtigt werden. Ihre Evidenzbasierung ist auch durch die Cochrane Collaboration belegt. Einzelne Studien auszugrenzen ist unbegründete praktizierte Willkür.

Eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Berichte zur Demenztherapie ist nicht gegeben und sollte auch im Abschlussbericht Memantin unterbleiben.

**Anlagen:**

1) Formblatt zur Schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht
2) Formblatt zur Darlegung potentieller Interessenkonflikte
3) Literatur:


a) McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N.
Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5

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




Bankverbindung/Bank-Account : Deutsche Apotheker- und Ärztebank Köln BLZ 30060601 KtNr 0004470729
IBAN: DE25 3006 0601 0004 4707 29 BIC (Swift Code): DAAEDEDD

## A 2.12 Wilkinson, David, Prof. Dr.

**Adresse:**
Prof. Dr. David Wilkinson
Marc Moorgreen Hospital
Botley Road
West End
Southampton, SO30 3JB
England

Hampshire Partnership NHS
NHS Trust

Memory Assessment and Research centre
Moorgreen Hospital
Botley Road
West End
Southampton
SO30 3JB

EINGEGANGEN
11. Sep. 2008

Tel: 023 8047 5216
Fax: 023 8046 3022

**Darlegung Prof. D. Wilkinson**
Kommentar zum Vorbericht A05-19C des deutschen IQWIG

Der Vorbericht des deutschen IQWIG zu Memantine basiert auf einer globalen Bewertung der verfügbaren klinischen Daten. Dabei wurde eine Meta-Analyse für die Untergruppe der Population angewendet, für die die Marktzulassung in der Europäischen Union gewährt wurde. Dabei wurden jedoch viele Patienten ausgeschlossen wenn sie in nominell „Studien in leichter bis moderater Alzheimer Demenz" eingeschlossen waren. Zum Beispiel wurden in die Studien 997679(1), MEM-MD-10(2) und MEM-MD-12(3) viele Patienten im moderaten Stadium mit MMSE-Scores unter 20 eingeschlossen. Nach meiner Ansicht wurde die Datenbasis somit unzulässigerweise eingeschränkt. Eine der wichtigsten Studien, von Tariot et al. (4) veröffentlicht, hat die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Kombination von Memantine mit dem Acetylcholinesterasehemmer Donezepil in einer gut durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studie bewiesen. Ein großer Teil der Patienten dieser Studie wurde willkürlich auf Grund von Begleitmedikation ausgeschlossen. Ein Ausschluss von Daten auf eine so willkürliche Art und Weise stellt eine unakzeptable Analysemethode dar. Eine umfassendere und wissenschaftlich glaubwürdige Analyse wurde kürzlich von der Cochrane Collaboration vorgelegt (5). Der führende Autor Rupert McShane teilte mir mit, dass sie sich freuen würden, Methodik und Daten seiner Analyse weiter zu geben.
Wenn man bei einer neurodegenerativen Erkrankung, wie der Alzheimer-Krankheit, die Wirksamkeit einer Behandlung nur im Hinblick auf die Verbesserung der Ausgangsgruppe betrachtet, geben die Mittelwerte der Gruppe möglicherweise nicht die Behandlungsvorteile wieder, die bei Patienten auftreten, deren Zustand sich als Folge des zu Grunde liegenden Krankheitsverlaufes natürlicherweise verschlechtert. Eine weitere Möglichkeit der Bewertung des Behandlungsergebnisses ist die Betrachtung individueller Patientendaten. Ich habe mit dieser Herangehensweise Daten von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Erkrankung veröffentlicht, die an sechsmonatigen randomisierten, kontrollierten Studien mit Memantine teilgenommen hatten (Wilkinson et al, 2007(6)). Die vielleicht relevanteste Erkenntnis dieser Analyse ist, dass Memantine während der sechsmonatigen Placebo-kontrollierten Studien die klinischen Symptome der Alzheimer-Erkrankung stabilisieren konnte. Dies zeigte sich in einer signifikanten Verringerung der klinischen Verschlechterung von Patienten mit Memantine im Vergleich zu Placebo.
Dieses Ergebnis wird im europäischen Summary of Product Characteristics (SPC) nur kurz erwähnt und ich würde gerne weitere Einzelheiten zu der Analyse vorbringen, die Grundlage für die Zulassungserweiterung und den überarbeiteten SPC-Paragraphen war.

Die Alzheimer-Erkrankung ist per Definition eine fortschreitende neurodegenerative Störung mit sehr belastenden Auswirkungen für den Patienten und die Pflegeperson. Aus diesem Grund ist das Aufhalten der klinischen Verschlechterung und die Limitierung von Verhaltenssymptomen ein relevantes Behandlungsergebnis – sowohl aus Sicht des Arztes und Pflegers, als auch für den Patienten. Dies gilt insbesondere für die moderaten bis schweren Stadien dieser Erkrankung, in denen die Verschlechterung am dramatischsten und die Last für die Patienten und ihre Familien am größten ist. In der EU ist Memantine die einzige derzeit zugelassene pharmakologische Behandlungsoption für Patienten mit schwerer Alzheimer-Erkrankung.

Als Folge der Diskussionen während des Zulassungsprozesses in Europa wurden Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Erkrankung mittels einer neuen Responder-Analyse ausgewertet. Statt der herkömmlichen Responder-Analyse, die eine Verbesserung zur Ausgangsbewertung erfordert, was bei einer neurodegenerativen Erkrankung wie Alzheimer unrealistisch ist, bildet die Bewertung der klinischen Verschlechterung im Zeitverlauf eine geeignetere und klinisch relevante Messung des Behandlungsergebnisses. Die analysierte Population umfasste 1826 Patienten, davon 867 auf Placebo und 959 auf Memantine. In dieser Analyse wurden zwei Definitionen der individuellen „Response" verwendet. Eine *klinische Verschlechterung* wurde definiert, wenn Patienten während des sechsmonatigen Behandlungszeitraums eine Verschlechterung in drei Bereichen (kognitiv, global, Funktion) zeigten: Das bedeutete, jegliche Verschlechterung in ADAS-cog oder SIB **und** Verschlechterung in CIBIC-Plus **und** Verschlechterung in ADCS-ADL. Eine *deutliche klinische Verschlechterung* wurde definiert als eine sehr ausgeprägte kognitive Verschlechterung (von ≥4 Punkten in ADAS-cog oder von ≥ 5 Punkten in SIB, was einer zirka sechsmonatigen natürlichen Verschlechterung der Krankheit entspricht) **und** jegliche Verschlechterung in CIBIC-Plus **und** jegliche Verschlechterung in ADCS-ADL. Diesen Definitionen, die eine nachweisliche Verschlechterung in mehreren Bereichen fordern, wurde eine eindeutige klinische Relevanz und offensichtliche Validität beigemessen. Hiermit wurde nicht einfach nur eine Stabilisierung gefordert, d. h., dass es den Patienten nicht schlechter ging, sondern sie mussten in mehreren Bereichen eine eindeutige Verschlechterung vorweisen – nicht nur bei der kognitiven Bewertung, die man der Ausführung der Skala zuschreiben könnte. Unserer Ansicht nach war dies eine robuste Definition, die eindeutige klinische Beobachtungen einer Verschlechterung mit Bestätigung durch eine kognitive Skala verbindet und mittels der solche Patienten identifiziert werden können, deren Zustand sich schneller verschlechtert. Diese Population benötigt am dringendsten Hilfe, da es diese Patienten sind, die den Pflegepersonen und Gesundheitsdiensten eine besondere Last aufbürden und oftmals zusätzliche Medikation für auftretende Verhaltensprobleme und Psychopathologie oder sogar höhere Pflegestufen mit einer 24-Stunden-Aufsicht erfordern.
Dies wäre insbesondere der Fall in der Gruppe der *deutlichen klinischen Verschlechterung*, in der das Auftreten von problematischen Symptomen am wahrscheinlichsten ist.

Ähnlich wie bei den individuellen Studien zeigten die Ergebnisse auch hier keine klinisch relevanten Unterschiede der demographischen oder Ausgangscharakteristika zwischen den in einem Datensatz zusammengefassten Behandlungsgruppen. Nach einer sechsmonatigen Behandlung zeigten gemäß diesen Definitionen statistisch signifikant weniger mit Memantine behandelte Patienten eine Verschlechterung als mit Placebo behandelte. Eine *klinische Verschlechterung* lag mit einer deutlich geringeren Häufigkeit bei den mit Memantine behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe vor (17,8% [n=142] vs. 28,3% [n=192]; $p<0.0001$, OC), und nur etwa die Hälfte der mit Memantine behandelten Patienten zeigte eine *deutliche klinische Verschlechterung* im Vergleich zu den Patienten der Placebo-Gruppe (10,8% [n=86] vs. 21,1%[143]; $p<0.0001$, OC).

Diese Analyse bestätigte, dass die Behandlung mit Memantine mit einer Verminderung der Verschlechterung klinischer Symptome in dieser Population von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz assoziiert ist. Die Vorteile der Memantine-Behandlung im Vergleich zu Placebo konnten in allen Studien beobachtet werden, sowohl in jenen, in denen Memantine als Monotherapie eingesetzt wurde, als auch in den Studien, in denen Patienten Memantine zusätzlich zu einer stabilen AChEI-Behandlung erhielten.

Wenn auch der natürliche Verlauf der Alzheimer-Erkrankung in klinischen Studien gutartiger als in der klinischen Praxis zu verlaufen scheint, bestätigt diese Analyse dennoch, dass ein beträchtlicher Anteil von Patienten während des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums einer

klinischen Studie eine Verschlechterung zeigt. In einer Memantine-Alzheimer-Studie mit den am schwersten erkrankten Patienten (Reisberg et al, 2003(7)) zeigten mehr als 40% der Placebo-Patienten nach sechs Monaten eine *deutliche klinische Verschlechterung*, und selbst von den Patienten mit einer stabilen AChEI-Behandlung (in den Studien MD-02(4) und MD-12(3)) zeigten zirka 20% der Placebo-Patienten nach sechs Monaten eine *deutliche klinische Verschlechterung*. In allen Studien war die Verschlechterung in der Memantine-Gruppe zahlenmäßig weniger häufig, und in zwei Studien (Reisberg et al.(7), Tariot et al.(4)) war der Unterschied zu Placebo selbst innerhalb der individuellen Studien statistisch signifikant.

Dieses Ergebnis zeigt einen Behandlungsvorteil, der bei der Gesamtbewertung der Wirksamkeit von Memantine in der klinischen Anwendung eine viel größere Bedeutung erlangen sollte. Diese geringere Verschlechterungsrate stimmt mit vielen vorklinischen Erkenntnissen überein, die die neuroprotektiven Wirkungen von Memantine beschreiben.
Zusammenfassend reflektieren diese Daten meine klinischen Erfahrungen - und die anderer -, dass Memantine eine wichtige Rolle bei der Verzögerung der klinischen Verschlechterung bei Alzheimer-Patienten spielt. Außerdem zeigt es besondere Vorteile bei erregten Patienten, die am meisten der Gefahr ausgesetzt sind, zur Beherrschung dieser Symptome mit Neuroleptika behandelt zu werden – mit Arzneimitteln, die nach Empfehlungen von Arzneimittelsicherheitsbehörden wie dem Committee on Safety of Medicines (CSM) in Großbritannien und der Food and Drug Administration (FDA) in den USA nur als allerletzte Möglichkeit und mit Vorsicht bei Alzheimer-Patienten eingesetzt werden sollten. Nach meinen Erfahrungen ist Memantine angesichts seiner positiven Wirkungen auf diese Symptome eine sehr viel vernünftigere Behandlungsoption für Patienten mit Alpträumen und Erregung. Und dies ohne negative Effekte auf die kognitiven Fähigkeiten, wie sie bei einer Therapie mit Neuroleptika beobachtet werden. Sie hilft so Pflegenden, die ansonsten aufgegeben hätten, weiterhin die Patienten zu Hause zu versorgen. Somit bietet Memantine eine wichtige Behandlungsoption für das Management von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Erkrankung.

Datum und Unterschrift 9th September 2008.

D.A. WILKINSON.

## Reference List


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

(2) 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.

(3) Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor:

a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res 2008; 5(1): 83-89.

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

(5) Minakaran N, McShane R, Areosa Sastre A. Memantine for Moderate and Severe Alzheimer´s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. European Journal of Neurology 2008.

(6) Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 24(2): 138-145.

(7) 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.

## A 2.13 Zander-Schneider, Gabriela

**Adresse:**
Gabriela Zander-Schneider
Lübecker Straße 6
50858 Köln

**Gabriela Zander-Schneider**

**Lübecker Str. 6**
**50858 Köln - Weiden**
**Tel.: 0 22 34 / 76 3 55**

Gabriela Zander-Schneider, Lübecker Str. 6, 50858 Köln-Weiden

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**
**- Stellungnahme zum Vorbericht A05-19C -**
**Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki**
**Dillenburger Str. 27**

**51105 Köln**

EINGEGANGEN
09. Sep. 2008

Köln, 08.09.2008

**Stellungnahme zum Vorbericht A05-19C, Memantin bei Alzheimer Demenz**

Die Erkrankung meiner eigenen Mutter hat einen tiefen Eindruck hinterlassen. Die gemachten Erfahrungen haben meine Familie und mich dazu bewogen, anderen pflegenden Angehörigen mit Rat, Tat und Informationen zur Seite zu stehen, denn das Erleben dieser Krankheit bewegt sich zwischen fürchterlich und grausam.

Viel zusätzliches Leid könnte allen Beteiligten erspart werden, wenn nicht auch noch überflüssige Diskussionen über den Nutzen eines bereits zugelassenen Medikamentes geführt würden. Für mich persönlich hat dies den Anschein, dass es hier nicht in erster Linie um den Nutzen für den Patienten geht.

Als pflegende Angehörige und auch als Begründerin der Alzheimer Selbsthilfe habe ich täglich mit Patienten, die von Alzheimer Demenz betroffen sind und ihren Familien zu tun. Mein Ziel ist es die betroffenen Menschen und ihre Angehören so gut es geht zu beraten und die pflegenden Personen in ihrer Arbeit mit den Patienten zu unterstützen. Es ist eine große Herausforderung für uns Angehörige, die Pflege der Patienten zuhause zu übernehmen. Dieser Aufgabe stellen sich jedoch sehr viele. Nach Daten einer aktuellen Umfrage werden in Deutschland ca. 75 % aller Patienten mit Alzheimer Demenz zuhause versorgt und gepflegt.

Tagtäglich begegnen uns Menschen und Familien, die sich dieser Herausforderung stellen und unter den emotionalen, physischen und finanziellen Anforderungen leiden. Häufig lernen wir die Menschen schon vor der ersten Diagnose kennen und können ihr Leben bis hin zu den späten Stadien und darüber hinaus begleiten.

In vielen Gesprächen mit Angehörigen, mit Ärzten, Behörden und auch professionellen Pflegekräften werden Erfahrungen ausgetauscht. Und hier ist immer wieder auch die medikamentöse Behandlung neben der nicht-medikamentösen Therapie ein wichtiges Thema. Der Erfolg einer medikamentösen Therapie wird in diesen Gesprächen von sehr vielen Angehörigen und Pflegekräften bestätigt. Genau diese Erfahrung konnten wir seinerzeit während der Pflege meiner Mutter selbst machen und erleben dies auch immer wieder im Umgang mit anderen Erkrankten.

Nur wenn alle Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft werden, lässt sich der Umgang mit der Krankheit bewältigen. Jeder, der einmal einen Alzheimer-Kranken gepflegt hat weiß: Jede noch so kleine Erleichterung ist für die Patienten und die pflegenden Personen ein großer Schritt im Umgang mit dieser Krankheit, und macht es überhaupt erst möglich über einen längeren Zeitraum zuhause zu pflegen.

Ich kann den Vorbericht des IQWiG nicht wissenschaftlich beurteilen und sehe dies auch nicht als meine Aufgabe an. Dies werden hoffentlich andere tun, wie beispielsweise medizinische Fachgesellschaften und behandelnde Ärzte. Aber mir ist es wichtig für die Belange der Patienten und ihrer Angehörigen zu kämpfen. Denn aus den Erfahrungen in der täglichen Praxis und bei den mehr als 800 Anrufen jährlich, die uns an dem von uns eingerichteten Sorgentelefon erreichen, haben wir einen Eindruck davon, was Therapien leisten können und was sie für Patienten und Angehörige bedeuten. Aus diesem Grund stellen sich mir erhebliche Fragen zu dem Vorbericht und diesen will ich so nicht unkommentiert hinnehmen.

Zunächst ist es vollkommen unverständlich, wie und warum ein Wirkstoff, der von unterschiedlichen Behörden im In- und Ausland zur Therapie der moderaten bis schweren Alzheimer Demenz zugelassen wurde, nun neu bewertet wird. Es ist von hier aus auch nicht nachvollziehbar, wie es dabei zu vollkommen anderen Schlussfolgerungen der Beurteilung der Wirksamkeit kommen kann. Wir sind bisher davon ausgegangen, dass eine Behörde bereits im Vorfeld sorgfältig die Wirksamkeit und Risiken eines Medikamentes beurteilt und erst bei einem positiven Ergebnis die Zulassung erteilt.

Unabhängig davon sehen wir täglich die positiven Effekte und Chancen, die dieser gut verträgliche Wirkstoff bietet und den Nutzen, den die Patienten und ihre Angehörigen davon haben. Mehr noch, Angehörige berichten uns immer wieder, wie sie unter den negativen Folgen nach Absetzen der Medikamente leiden. Denn dies geschieht immer noch häufig als erste Maßnahme nach stationärer Aufnahme im Krankenhaus wie auch in Pflegereinrichtungen. Eine spätere Wiederaufnahme der medizinischen Therapie führt erfahrungsgemäß nicht mehr zu dem vorherigen guten Ergebnis. Ich fürchte, dass der Vorbericht Ihres Institutes genau solch einem unsinnigen Vorgehen noch Nahrung gibt, ohne auf die Folgen und Nachteile für die Betroffenen zu achten.

Folgende konkrete Anmerkungen möchte ich ausführen:

Situation der Patienten/Angehörigen

In Ihrem Vorbericht erläutern Sie die zu beurteilenden Zielgrößen. Neben der Lebensqualität werden die Kognition, Alltagsfunktion, Notwendigkeit der Pflege u.a. aufgeführt. Darüber hinaus sollen auch die Lebensqualität der Angehörigen und der Betreuungsaufwand erfasst werden. Das sind wichtige Kriterien, die nach unserem Verständnis dringend in die Beurteilung einbezogen werden müssen. Die Alzheimer Demenz ist eine Erkrankung, die im gesamten Verlauf der Pflege, ganz besonders jedoch im Endstadium – die Angehörigen über Gebühr fordert.

Sie argumentieren, dass die Patienten ihre Bedürfnisse nicht mehr äußern können und durch die Krankheit bedingt eine grobe Fehleinschätzung möglicher Beeinträchtigungen und Bedürfnisse entsteht. Das können wir bestätigen – die Befragung von Patienten besonders im fortgeschrittenen Stadium ist nahezu unmöglich. Das heißt aber doch nicht, dass dieser Punkt einfach unter den Tisch fallen kann! Warum werden nicht Erfahrungen der Angehörigen mit einbezogen?

Sie schreiben, dass das Kriterium der "gesundheitsbezogenen Lebensqualität", welches Sie einbeziehen wollten, in den herangezogenen Studien nicht erfasst wurde und schließen daraus, dass kein Nutzen erkennbar sei. Das ist für uns vollkommen unlogisch. Natürlich kann man, wenn keine Daten vorliegen, hieraus auch keinen Nutzen ableiten – der Umkehrschluss ist jedoch nicht zulässig. Es kann doch nicht sein, dass fehlende Daten – weil sie nie von den Behörden gefordert wurden – im Nachhinein zu einer negativen Bewertung führen. Genauso verfahren Sie mit der Bewertung der Lebensqualität der Angehörigen. Aufgrund fehlender Daten kommen Sie zu dem Schluss, dass es keinen Nutzen gäbe. Das kann ich so nicht akzeptieren.

Alltagserfahrungen mit dem Patienten

Liest man den vorläufigen Bericht, hat man das Gefühl, hier geht es um irgendeinen technischen Vorgang, der nichts mit den Erkrankten zu tun hat. Sie betonen am Anfang, dass es um die Bewertung des Nutzens für die Patienten und Angehörigen geht. In dem Bericht selber stehen dann aber nur Tabellen und Statistiken – der Patient kommt nicht mehr vor. Geht es denn hier überhaupt um die Menschen, die es tatsächlich betrifft? Ich habe einmal mehr den Eindruck, dass zwar viel diskutiert wird, aber nicht zum Wohle der Betroffenen.

Meiner Meinung nach sind klinische Studien nur ein Teil, um Nutzen und Wirksamkeit von Medikamenten zu beurteilen. Die vielen Daten aus der Praxis, die Erfahrungen engagierter Ärzte und der pflegenden Personen werden überhaupt nicht herangezogen. Am Ende kommt es aber doch auf die Wirkung der medikamentösen Therapie in der Praxis an. Trotzdem sind diese Erfahrungen für die Beurteilung überhaupt nicht berücksichtigt worden.

Unsere Erfahrungen im täglichen Umgang mit den Patienten zeigen immer wieder, dass die medikamentöse Therapie jeden Tag eine entscheidende Erleichterung für alle Betroffenen ist – vom Zähneputzen bis zum Toilettengang. So kann durch die passende Therapie erreicht werden, dass der Patient so lange wie möglich selbständig, weniger aggressiv oder ängstlich ist. Die Patienten können länger ihren Alltag bewältigen und das ist für alle Beteiligten ein Stück Lebensqualität Bei Memantine ist diese Wirkung auch ohne Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und einer guten Verträglichkeit zu erreichen, wie Sie selber in dem Vorbericht bestätigen. Darf man den betroffenen Menschen das bisschen Lebensqualität auch noch streitig machen?

Weitere Anmerkung möchte ich auch noch zur Erfassung der voll stationären Pflege als Beurteilungskriterium machen: Wie erwähnt, werden etwa Dreiviertel aller Patienten zuhause betreut und sparen damit dem System viel Geld.

Die Angehörige pflegen ihre Kranken, oft bis zur völligen Erschöpfung. Sie vermeiden so lange es geht eine Heimeinweisung – ohne die Hilfe der medikamentösen Möglichkeiten wäre dies sicherlich nicht möglich. Ich plädiere dafür, dass alles dafür getan werden muss, auch die pflegenden Angehörigen zu unterstützen. Es muss verhindert werden, dass aus der Pflege der Patienten auch noch psychische und physische Folgeerkrankungen der Angehörigen resultieren. Fast jeder der pflegenden Angehörigen, die wir über Jahre begleiten sind während oder nach der häuslichen Pflege ernsthaft erkrankt. Sie haben lange Zeit gebraucht um überhaupt wieder ganz oder teilweise gesund zu werden. Auch dieser Punkt ist mir aus eigener Erfahrung nur zu gut bekannt. Wie hoch die Behandlungs- und Folgekosten dieser Gruppe sind lässt sich leicht hochrechnen. Die Erleichterung, die eine medikamentöse Therapie im täglichen Umgang leisten kann, ist ein Schritt dahin dies zu vermeiden. Die Lebensqualität der Patienten wie auch die der pflegenden Angehörigen kann dadurch im alltäglichen Zusammenleben erheblich verbessert werden. Diese Tatsache und diese Erfahrungen aus der Praxis werden in der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWIG überhaupt nicht berücksichtigt.

Fazit

Es gibt ohnehin noch viel zu wenig, was zur Erleichterung der Betreuung von Alzheimer-Kranken getan werden kann. Medikamentöse Therapien können die Symptome der Erkrankung mildern und den Verlauf verzögern, auch in späten Stadien. Dies ist für alle ein bedeutender Erfolg! Ich bin seit vielen Jahren davon überzeugt, dass Patienten mit der Diagnose Alzheimer Demenz unbedingt eine medikamentöse Therapie erhalten sollten und auch ein Recht darauf haben– und ich bin mir sicher, dass ich hier für die absolute Mehrzahl der betreuenden Angehörigen mitspreche.

Untersuchungen aus Klinik und Praxis, aber auch viele Einzelberichte, die wir tagtäglich erhalten, bestätigen den positiven Effekt der medikamentösen Therapie. Nur so kann die Pflege zuhause umgesetzt werden. Und die Verlängerung der häuslichen Pflege reduziert schließlich auch die immer wieder zitierten steigenden Kosten im Gesundheitswesen.

Memantine wurde von nationalen und internationalen Behörden als wirksam eingestuft. Die positive Wirkung sehen wir im täglichen Umgang mit den Patienten. Memantine ist das einzige Medikament zur Behandlung von Patienten ab der moderaten bis hin zur schweren Alzheimer Demenz und damit ein unverzichtbarer Bestandteil der Therapie. Nehmen Sie den Patienten und Angehörigen diese Therapie, so nehmen Sie ihnen auch die Hoffnung und geben Sie zu einem großen Stück auf. Das darf nicht sein. Wir fordern Sie daher auf, die „unter Vorbehalt" stehende Schlussfolgerung des IQWIGs im Sinne der Patienten zu revidieren.

Köln, den 08. September 2008

Gabriela Zander-Schneider

## A 2.14 Zimmer, Bernd

**Adresse:**
Bernd Zimmer
Facharzt für Allgemeinmedizin
Nevigeser Straße 139
42113 Wuppertal

Bernd Zimmer
Facharzt für Allgemeinmedizin
Klinische Geriatrie
Rehabilitationswesen
Nevigeserstr.139
42113 Wuppertal
0202 760444
01777 808 601
Fax 0202 762971

Stellungnahme zum Vorbericht Memantin bei Alzheimer Demenz

In der vorläufigen Bewertung von Memantin bei Alzheimer-Demenz wurden keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) berücksichtigt, die eine Studiendauer von 12 Wochen aufwiesen.

Diese Studien sind bislang vom IQWiG nicht berücksichtigt worden, da sie nicht den im Berichtsplan des IQWiG definierten Behandlungszeitraum von 16 Wochen umfassen.

Durch den Ausschluss von Studien mit Laufzeiten unter 16 Wochen werden jedoch wissenschaftliche Informationen, die für die ärztliche Therapieentscheidung eine Rolle spielen, bei der Zulassung Berücksichtigung fanden und den Ärzten nach Publikation zur Entscheidungsfindung dienten, unberücksichtigt gelassen. In dem Vorbericht zu Memantin, dem Antidementivum, das auch bei schwerer Alzheimer Demenz zugelassen ist, wird eine publizierte Placebo-kontrollierte doppel-blinde Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Memantin bei Patienten mit schwerer Alzheimer Demenz nicht einbezogen (Winblad und Poritis). Infolgedessen werden die in einer RCT erhobenen Ergebnisse zu einem raschen Wirkeintritt von Memantin als auch spezifische Daten für Patienten mit schwerer Alzheimer Demenz nicht in die vorhandene klinische Evidenz von Memantin einbezogen.

Bei älteren geriatrischen Patienten, ist im Hinblick auf den Nutzen für den Patienten und seine Angehörigen ein schneller Wirkeintritt bei guter Verträglichkeit wichtig für die Patientenführung in der ärztlichen Praxis und für die adäquate antidementive Therapie.

„Das gewählte Vorgehen, Studien mit einer kontrollierten Beobachtungsphase von mindestens 16 Wochen einzuschließen, beruhte auf einer pragmatischen Entscheidung" (IQWiG: Dokumentation der Stellungnahmen zum Berichtsplan Memantin bei Alzheimer Demenz, S. 7). Für diese Entscheidung wird angegeben, dass sie als Schnittmenge aus den EMEA- und AkdÄ-Empfehlungen gebildet wurde. Ein genereller Ausschluss von Studien mit kürzerer Laufzeit ist dadurch nicht belegt und macht aus medizinisch-wissenschaftlicher und ökonomischer Sicht keinen Sinn. Eine Evidenz für dieses Vorgehen Ihrerseits ist nicht belegt, Es führt aber zu deutlichen Verzerrungen durch ein m.E. willkürliches Selektionskriterium.

Memantin ist auch zur Behandlung der schweren Alzheimer Demenz zugelassen und eine alleinige Therapie für diese Patienten. Besonders bei Patienten in weiter fortgeschrittenem Stadium, die überwiegend hochbetagt sind (Bickel 1999, zitiert im 4. Altenbericht der Bundesregierung Berlin 2002), ist ein rascher Wirkeintritt wünschenswert und steht im Vordergrund der Therapieziele und ist überdies wirtschaftlich, wenngleich dieser Effekt überwiegend im Bereich des Regelungsraumes SGB XI eintritt.

Zwar bezieht IQWiG bei der Beurteilung der Wirksamkeit nur solche Studien mit ein, die eine Mindestbehandlungsdauer von 16 Wochen aufweisen, jedoch schreibt die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in ihren Therapieempfehlungen zur Demenz (AkdÄ 2004): „Wissenschaftlich fundierte Angaben zur Dauer der Behandlung sind nicht möglich. Dennoch sind in der Praxis Entscheidungen über Absetzen oder Fortführen der Therapie immer wieder notwendig. Die Behandlungsdauer bei der Anwendung der Antidementiva soll bei Ersteinstellung, falls nicht Nebenwirkungen zum Absetzen zwingen, mindestens 12 bis maximal 24 Wochen betragen." Die ausschließliche Berücksichtigung von Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 16 Wochen läuft dieser Empfehlung zu wider und wird nach breiterer Publikation die behandelnden Ärzte ( Verordner ) verunsichern müssen, die sich andererseits dem sogar öffentlich erhobenenVorwurf ausgesetzt sehen, dass im GKV-Bereich Versicherte gegenüber PKV-Versicherten weit unterdurchschnittlich mit Antidementiva behandelt würden, wobei sogar der Vorwurf der Unterversorgung in diesem Bereich erhoben wurde.

Referenzen:


- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Arzneiverordnung in der Praxis. 3. Auflage 2004

- Bickel, H. (1999): Epidemiologie der Demenzen, in: H. Förstl, H. Bickel und A. Kurz (Hrsg.): Alzheimer Demenz, Grundlagen, Klinik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 9 – 32

- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the M-BEST Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with Memantine). Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14(2):135-146


Wuppertal, den 08.09.2008


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