

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

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

### **Fragestellung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

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

### **Methoden**

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

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

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

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

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

## **Ergebnisse**

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

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

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

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

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

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

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Fazit**

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

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

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

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

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

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