

# **Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz**

## **Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan**

Auftrag A05-19D  
Version 1.0  
Stand: 17.12.2007

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-19D

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Telefon: +49 (0) 221-35685-0

Fax: +49 (0) 221-35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Diese Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan „A05-19D: Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“ sowie den entsprechenden Amendments 1 und 2 wird gleichzeitig mit dem Berichtsplan Version 2.0 veröffentlicht. Der Berichtsplan Version 2.0 (IQWiG-Berichte – Jahr 2007) „A05-19D: Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“ ist publiziert unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de).

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

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Würdigung der Stellungnahmen</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Vergleichende Nutzenbewertung zwischen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungen</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2 Hintergrund</b> .....	<b>3</b>
<b>2.3 Definition der Demenz in den einzuschließenden Studien</b> .....	<b>3</b>
<b>2.4 Standardisierung der Interventionen</b> .....	<b>4</b>
<b>2.5 Studiendauer</b> .....	<b>7</b>
<b>2.6 Studiendesign</b> .....	<b>7</b>
<b>3 Literatur</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Dokumentation der Stellungnahmen</b> .....	<b>12</b>
<b>4.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden</b> .....	<b>12</b>
<b>4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen</b> .....	<b>16</b>
4.2.1 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI).....	17
4.2.2 Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V. (DGGPP) .....	23
4.2.3 Hirnliga e. V. ....	25
4.2.4 Merz Pharmaceuticals GmbH .....	35
4.2.5 Novartis Pharma GmbH .....	37
4.2.6 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA).....	40
<b>4.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen</b> .....	<b>46</b>
4.3.1 Dr. Brigitte Grass-Kapanke.....	47

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht über Kontrollgruppen/Vergleichsinterventionen und mögliche ableitbare Aussagen bzgl. der Prüfindervention .....	6
Tabelle 2: Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen .....	12
Tabelle 3: Stellungnahmen von Einzelpersonen .....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs	Absatz
AD Library	Alzheimer's Disease Library, vormals CHID
CHID	Combined Health Information Database
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GKV-WSG	Gesetzliche Krankenversicherung – Wettbewerbsstärkungsgesetz
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
ICH	International Conference on Harmonization
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
S	Satz
WKG	Wartekontrollgruppe

## 1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Im Zuge des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG) wurde die Verpflichtung zur Transparenz von Verfahrensschritten neu gefasst. Somit hat das IQWiG nach § 139a Abs. 5 SGB V in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben und diese Stellungnahmen in die Entscheidung einzubeziehen. Für Aufträge, die bereits vor Inkrafttreten des GKV-WSG in Bearbeitung waren, bestand bisher keine formale Möglichkeit zur Stellungnahme zum Berichtsplan. Für diese Projekte wurde eine Übergangsregelung festgelegt.

Für den Auftrag A05-19D bedeutet dies konkret, dass das Stellungnahmeverfahren durch die Veröffentlichung des Amendments 2 [1] zum Berichtsplan (Version 1.0) [2] eingeleitet wurde. Am 07.04.2006 wurde der Berichtsplan zum Projekt „A05-19D: Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“ in der Version Nr. 1.0 vom 31.03.2006 [2] veröffentlicht. Zusätzlich wurden am 30.06.2006 das Amendment 1 in der Version Nr. 1.0 vom 12.06.2006 [3] und am 30.07.2007 das Amendment 2 in der Version Nr. 1.0 vom 23.07.2007 zu diesem Berichtsplan publiziert. Zum Berichtsplan (einschließlich Amendments) konnten bis zum 27.08.2007 Stellungnahmen abgegeben werden. Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen (siehe Tabellen 1 und 2) abgegeben. Alle 7 Stellungnahmen gingen form- und fristgerecht ein und fanden daher Berücksichtigung. Da sich aus den Stellungnahmen keine unklaren Punkte für das Institut ergaben, wurde auf eine mündliche Erörterung (unklarer Punkte in den Stellungnahmen) verzichtet. Durch das Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan (Version 1.0) [2] haben sich folgende Änderungen im methodischen Vorgehen ergeben:

- Sensitivitätsanalyse der Beobachtungsdauer, speziell für den 6-Monats-Zeitraum, wie in den entsprechenden Leitlinien der EMEA gefordert.

Der endgültige Berichtsplan (Version 2.0) [4] enthält die in Amendment 1 und 2 beschriebenen Änderungen und darüber hinaus redaktionelle Änderungen in Kapitel 1 „Hintergrund“ und Kapitel 4 „Methoden“. Zudem wird die in Abschnitt 4.2 „Informationsbeschaffung“ aufgeführte Suche in der Datenbank AD Library (vormals CHID – Combined Health Information Database) nicht mehr mit aufgeführt. Die Datenbank CHID ist nicht mehr verfügbar und eine Suche in der neuen, erweiterten Datenbank AD Library erscheint angesichts der 6 weiteren zu durchsuchenden Datenbanken nicht sinnvoll.

## 2 Würdigung der Stellungnahmen

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider Argumente für die Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden darüber hinaus in den Stellungnahmen jedoch auch übergeordnete Punkte, zum Beispiel zur allgemeinen Institutsmethodik, zur Auftragserteilung, zur Aufgabe des Instituts, zu rechtlichen Vorgaben für das Institut usw. angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

Projektspezifische wissenschaftliche Aspekte der 7 eingegangenen Stellungnahmen (siehe Abschnitt 4) beziehen sich sowohl auf inhaltliche als auch auf methodische Aspekte. Sie betreffen im Wesentlichen 5 Bereiche: (1) die vergleichende Nutzenbewertung zwischen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungen, (2) den Abschnitt „Hintergrund“ des Berichtsplans, (3) die Definition der Demenz in den einzuschließenden Studien, (4) die Standardisierung der Intervention und Vergleichsbehandlung in den einzuschließenden Studien und (5) die einzuschließenden Studientypen inklusive der Studiendauer.

Die einzelnen Punkte werden im Folgenden diskutiert.

### 2.1 Vergleichende Nutzenbewertung zwischen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungen

In mehreren Stellungnahmen werden Vorbehalte gegenüber einer vergleichenden Nutzenbewertung zwischen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungen geäußert. Sofern sich diese Vorbehalte auf einen indirekten Vergleich beziehen, erscheinen sie berechtigt. Ein solcher ist nur dann ausreichend sicher interpretierbar, wenn er auf Studien mit nahezu identischem Design einschließlich Nebenbedingungen basiert [5].

Die einzelnen Aufträge A05-19A bis -19D bewerten jeweils die vorhandenen Therapieoptionen zur Behandlung der Alzheimer Demenz. In den Bewertungen werden die jeweiligen fragestellungsspezifischen Besonderheiten berücksichtigt. Insofern können die einzelnen Bewertungen als in sich abgeschlossen angesehen werden. Innerhalb der einzelnen Teilaufträge – so auch beim Auftrag A05-19D – sollen ausschließlich direkte Vergleichsstudien zwischen unter anderem unterschiedlichen Therapieoptionen (sogenannte Head-to-head-Studien) in die Bewertung aufgenommen werden. Unter Berücksichtigung der allgemeinen Grundsätze zur Einschätzung der Ergebnissicherheit von Therapiestudien lassen solche (direkten Vergleichs-)Studien gegebenenfalls eine vergleichende Nutzenbewertung zu.



## 2.2 Hintergrund

In einzelnen Stellungnahmen wurden Darstellungen im Abschnitt „Hintergrund“ des Berichtsplans kritisiert. Unter Berücksichtigung entsprechender Vorschläge erfolgten redaktionelle Änderungen in diesem Abschnitt.

## 2.3 Definition der Demenz in den einzuschließenden Studien

Der Berichtsplan sieht vor, Studien zu berücksichtigen, die Alzheimer-Patienten bzw. auch Patienten mit einer nicht weiter spezifizierten Demenz, das heißt ohne explizite Angaben zum Demenztyp, untersuchten. Dies stellt eine Erweiterung der Population gegenüber den medikamentösen Nutzenbewertungen dar. Diese Vorgehensweise erscheint der Fragestellung angemessen: Während medikamentöse Behandlungsansätze zumeist auf einem umschriebenen Wirkmechanismus beruhen, basieren nichtmedikamentöse Behandlungen zum größten Teil auf unspezifischen Wirkprozessen. Dies impliziert ein anderes Vorgehen in der Auswahl von Patienten für Studien, in denen derartige Behandlungen untersucht werden. Konkret bedeutet dies, dass nichtmedikamentöse Behandlungen mit größerer Wahrscheinlichkeit nicht gezielt auf die Behandlung spezieller Demenztypen (zum Beispiel Alzheimer Demenz) beziehungsweise der biochemischen Besonderheiten ausgerichtet sind, sondern gemeinsame Symptome und Beeinträchtigungen eines breiter gefassten Patientenkollektivs (Demenzpatienten) ansprechen. In Zusammenhang mit den bereits im Berichtsplan in der Version 1.0 angestellten Überlegungen zu Prävalenz und Anteil an Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ an allen Demenz-Patienten [6] erscheint dieses Vorgehen adäquat, zumal Studien an Demenzpopulationen, bei denen mit einem deutlich geringeren Anteil (als natürlicherweise erwartet) an Patienten mit Alzheimer Demenz zu rechnen ist, ausgeschlossen werden sollen.

In Amendment 2 [1] wurde eine zusätzliche „Erweiterung“ in Bezug auf die Studienpopulation beabsichtigt, die als Präzisierung zu verstehen ist. Und zwar sollten Studien dann miteinbezogen werden, wenn zwar die Diagnose „Demenz“ nicht explizit gefordert wurde, aber die Krankheitsdefinition der eingeschlossenen Patienten auf Testresultaten aus den beiden Symptombereichen „Kognition“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens“ beruht. Dies wurde von vielen Stellungnehmenden kritisiert. Die vorgebrachten Argumente beziehen sich insbesondere darauf, dass Symptome in diesen beiden Bereichen zwar notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für eine Demenz-Diagnosestellung seien. Außerdem wurde eine Operationalisierung der als notwendig oder hinreichend erachteten Testresultate gefordert. Eine korrekte Ausschlussdiagnostik könne für solche Studien deshalb nicht angenommen werden. Dieses Vorgehen führe dazu, dass auch solche Studien in die Nutzenbewertung eingingen, die Patienten mit geringerer Krankheitsausprägung bzw. mit anderen (reversiblen) Erkrankungen untersuchen, und dadurch das Beurteilungsergebnis verändert würde. Weiterhin wurde angemerkt, dass die Änderung nach Sichtung/Kenntnis der Datenlage erfolgt sei.

Die Argumente sind zwar einerseits im Prinzip berechtigt, ihnen wird aber andererseits bereits durch die im Berichtsplan vorgesehenen Sensitivitätsuntersuchungen im Hinblick auf den Spezifizierungsgrad der Diagnose Rechnung getragen. Insofern ergibt sich hieraus keine Änderungsnotwendigkeit im geplanten Vorgehen. Der Anteil reversibler Demenzsyndrome muss insgesamt als sehr gering angesehen werden (< 1 % unter spezifischer Therapie), wobei bei nur circa 10 % aller Demenzsyndrome potenziell reversible Faktoren im Rahmen einer Ausschlussdiagnostik (zum Beispiel erniedrigte Werte für Vitamin B12 oder Schilddrüsenhormone) gefunden werden [7]. Eine von den Stellungnehmenden geforderte Definition sogenannter Cut-off-Werte im Rahmen der Diagnostik ist nicht notwendigerweise zweckdienlich. Die Information über die Größe eines Abfalls von zum Beispiel kognitiver Leistungsfähigkeit kann gegebenenfalls aufschlussreicher sein als eine strikte Definition von Grenzwerten. Zudem sind auch in gängigen Klassifikations- beziehungsweise Diagnosesystemen, zum Beispiel ICD-10 oder NINCDS-ADRDA, weder spezielle Tests noch Cut-off-Werte angegeben (siehe auch Cummings 2006 [8]).

Im Übrigen sei darauf hingewiesen, dass die Entscheidung, auch Studien, in denen die Diagnose „Demenz“ nicht explizit gefordert wurde, einzuschließen, in Unkenntnis der Ergebnisse dieser Studien getroffen wurde.

## **2.4 Standardisierung der Interventionen**

In Bezug auf die festgelegten Kriterien für Prüf- und Vergleichsintervention wurden 3 Aspekte angemerkt, die sich auf die Durchführung der Intervention, die Standardisierung der Vergleichsintervention und die Beschreibung der (Begleit-)Intervention beziehen:

Die Ergänzung in Amendment 2 [1], welche für die in den Studien untersuchten Interventionen zum Zwecke der Nachvollziehbarkeit und Replizierbarkeit eine hinreichende Standardisierung vorsieht, wurde von den Stellungnehmenden unterstützt. In Amendment 2 wurde eine weitere Ergänzung vorgenommen, die sich auf die Planung der Intervention bezieht. Diese Ergänzung besteht darin, dass die Intervention für alle Teilnehmer einer Interventionsgruppe identisch (geplant) sein sollte. So sollen zum Beispiel Studien, die eine Behandlung der Teilnehmer nur nach Bedarf vorsehen (zum Beispiel Studien zum „Case Management“), nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Hierzu wurde von den Stellungnehmenden eingewendet, dass nicht nur eine Standardisierung der Behandlung – und damit verbunden identische bzw. vergleichbare Planung für alle Teilnehmer – vorgesehen sein sollte, sondern dies auch in der praktischen Umsetzung gewährleistet werden müsse.

Hierzu lässt sich einwenden, dass dies zwar wünschenswert wäre und eine Bewertung des Nutzens einer Intervention unter Idealbedingungen (das heißt einen sogenannten „proof of concept“) ermöglichen würde. Mit dem Ziel der Überprüfung des Nutzens einer Intervention unter „Alltagsbedingungen“ ist aber auch verbunden, dass Begleitbedingungen in die Studienergebnisse und damit die Nutzenbewertung einfließen.

Im Berichtsplan Version 1.0 [2] wurde dieser Aspekt bereits insofern berücksichtigt, als eine Sensitivitätsanalyse für die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus Intention-to-treat-Auswertungen) geplant wurde. Zudem werden Aspekte der Durchführung und Umsetzung der Intervention im Rahmen der Studienbeschreibungen – falls verfügbar – im Vorbericht dargestellt, wie in IQWiG-Berichten üblich.

Eine Standardisierung wurde von den Stellungnehmenden auch für die Kontrollgruppe verlangt, mit dem Argument, dass bei fehlender Standardisierung das Ausmaß an Ergebnisunsicherheit stark erhöht werde. Laut Stellungnehmenden widerspreche dieses Vorgehen einem fairen Vergleich der Therapien und wecke den Verdacht der Manipulation. Zitiert wurden in diesem Zusammenhang die ICH-E10-Leitlinie der FDA [9] und der HTA-Newsletter der Österreichischen Akademie der Wissenschaften [10].

Dieser Aspekt ist differenzierter und unter Berücksichtigung der Art des Vergleichs zu betrachten. Im Berichtsplan (Version 1.0) [2] wurden unterschiedliche Vergleiche definiert, aus denen jeweils unterschiedliche Schlussfolgerungen in Bezug auf den Nutzen bzw. die Wirksamkeit einer nichtmedikamentösen Behandlung getroffen werden können.

Der Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne Behandlung – also mit dem „Spontanverlauf“ der Erkrankung – ermöglicht eine Einschätzung des „Netto-Effekts“ der Intervention (siehe auch Tabelle 1). Für diesen Vergleich kann (und muss) keine Standardisierung gefordert werden. Weitere Vergleiche, zum Beispiel mit einer Placebobehandlung oder einer anderen aktiven Behandlung, sind denkbar. Hier ist eine Standardisierung nicht notwendigerweise erforderlich, beeinflusst aber, welche Schlussfolgerung aus den Ergebnissen gezogen werden kann. Eine Aussage zu spezifischen Wirkfaktoren der Intervention ist unter anderem ohne eine gewisse Standardisierung der Vergleichsintervention nicht möglich. Als Vergleichsgruppe kann auch eine Kontrolle dienen, die gemäß der gängigen klinischen Praxis versorgt wird (auch: „usual care“ oder Routineversorgung). Diese Routineversorgung kann beispielsweise aus einer Kombination von medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlung bestehen und eher formalisiert beziehungsweise standardisiert und/oder sehr individuell erfolgen. Wesentlich erscheint bei einer zu erwartenden Vielzahl und Vielfalt an Kontrollgruppen eine adäquate und sorgfältige Beschreibung der geplanten beziehungsweise durchgeführten Behandlungen, was jedoch keine Änderung im methodischen Vorgehen impliziert.

Des Weiteren wurde gefordert, dass – vergleichbar mit Medikamentenstudien – auch in nichtmedikamentösen Studien Ein- und Ausschlusskriterien definiert sein müssten, die die medikamentöse Vor- und Begleitbehandlung regeln. Wenn dies nicht berücksichtigt werde, zum Beispiel durch entsprechende stratifizierte Analysen, könne ein Zusatznutzen durch eine nichtmedikamentöse Behandlung nicht festgestellt werden.

Dieses Argument ist zwar gerechtfertigt, aber ein Aspekt, der primär bei der Planung von konkreten Studien berücksichtigt werden sollte, auf die das IQWiG keinen Einfluss hat.

Eine adäquate Beschreibung von medikamentösen Vor- und Begleitbehandlungen in den Publikationen für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung zu fordern, erscheint jedoch nicht angemessen. Allerdings wird dieser Aspekt bei der Beschreibung der Primärstudien (Studiencharakteristika) Berücksichtigung finden, sodass gegebenenfalls daraus resultierende Einflüsse auf Studienergebnisse im Rahmen der bereits im Berichtsplan [4] vorgesehenen Heterogenitätsanalysen untersucht werden können.

Tabelle 1: Übersicht über Kontrollgruppen/Vergleichsinterventionen und mögliche ableitbare Aussagen bzgl. der Prüfintervention

<b>Arten von Kontrollgruppen/ Vergleichsinterventionen</b>	<b>mögliche Aussagen</b>
keine (eindeutig definierte) Behandlung:	
– ohne Behandlung	– „Netto-Effekt“ der Prüfintervention; ggf. eingeschränkte Schlussfolgerung durch unbekanntes Behandlungsmaßnahmen
– Wartekontrollgruppe (WKG)	– eingeschränkte Schlussfolgerung durch unbekanntes (gegebenenfalls auch negative) Wirkungen in WKG; WKG können zum Beispiel auch eine Routinebehandlung erhalten (siehe unten)
– „Routinebehandlung“	– ohne Kenntnis der Wirksamkeit und des Nutzens der Routinebehandlung keine endgültige Aussage zum Nutzen der Prüfintervention möglich
inaktive Behandlung:	
– nichtmedikamentöse Scheinbehandlung	– spezifischer Effekt der Intervention, allerdings eingeschränkt durch Entblindung (in der Regel Behandler, gegebenenfalls auch Behandelte) – gegebenenfalls aktive Bestandteile auch bei Placebo mit nützlicher/schädlicher Wirkung
– Placebo medikamentös <sup>(a)</sup>	– spezifischer Effekt der Intervention, allerdings nur eingeschränkt möglich durch Unterschiede in der Wirkung(sweise) der „inaktiven“ Behandlung
aktive Behandlung:	
– medikamentöse Behandlung <sup>(b)</sup>	– Zusatznutzen (einer nichtmedikamentösen oder kombinierten Intervention)
– andere nichtmedikamentöse Behandlung	– Zusatznutzen
a: zum Beispiel im Falle mehrarmiger Studien möglich, in denen zusätzlich medikamentöse Interventionen geprüft werden	
b: auch zum Beispiel im Rahmen eines Vergleichs zwischen einer Kombination aus medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlung	

## 2.5 Studiendauer

Es wurde kritisiert, dass die Einschränkung auf Studien mit einer Mindestdauer von  $\geq 16$  Wochen nicht einem allgemein anerkannten Vorgehen entspreche und unangemessen sei. So erhöhe dieses Vorgehen die Wahrscheinlichkeit, vorhandenen Nutzen nicht zu erkennen.

Das Vorgehen, eine Mindeststudiendauer von 16 Wochen zu fordern, beruhte auf einer pragmatischen Entscheidung. Die in den vorangegangenen Berichtsplänen definierte Mindestdauer von 16 Wochen wurde beibehalten. Diese basiert auf der Empfehlung der European Medicines Agency (EMA) [11], zum Nachweis eines (kurzzeitigen) Effektes einer medikamentösen Therapie der Alzheimer Demenz eine Mindestbeobachtungsdauer von 6 Monaten anzulegen. Jedoch wird hinsichtlich des individuellen Therapieverlaufs davon ausgegangen, dass sich eine Änderung zum Spontanverlauf gegebenenfalls bereits früher zeigt [12]. Für nichtmedikamentöse Interventionen existieren keine äquivalenten Empfehlungen zur Studiendauer. Jedoch kann angenommen werden, dass bei Interventionen, bei denen unter anderem implizite Lerneffekte sowie somatische und kognitive Trainingseffekte eine Rolle spielen, das Eintreten einer Veränderung eher nach einer längeren Beobachtungszeit zu erwarten ist. Bei der Alzheimer Demenz handelt es sich zudem um eine chronische Erkrankung mit zumeist progressivem Verlauf, bei der sich die Therapie in der Regel über einen längeren Zeitraum, wenn nicht bis zum Lebensende hin erstreckt. Aus diesem Grund erscheint es erforderlich, insbesondere längere Behandlungen bzw. den langfristigen Nutzen von (kürzeren) Behandlungen zu untersuchen.

Den Stellungnahmen wird insofern Rechnung getragen, als Sensitivitätsanalysen zum einen auf Basis der von der EMA geforderten Studiendauer (6 Monate) durchgeführt werden. Zum anderen sind – wie bereits in Berichtsplan Version 1.0 aufgeführt – Subgruppenanalysen auch für die Behandlungsdauer geplant.

## 2.6 Studiendesign

Von mehreren Stellungnehmenden wurde gefordert, dass neben randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) auch Studien geringerer Evidenzgrade einbezogen werden sollten, und zwar zum einen ergänzend zu ausschließlich randomisierten kontrollierten Studien, zum zweiten aber gerade auch dann, wenn keine RCTs zur Beantwortung der Fragestellung vorlägen. Begründet wurde dies damit, dass die ausschließliche Berücksichtigung von RCTs zu einem Verlust wichtiger Informationen führen würde und die Versorgungswirklichkeit nicht adäquat abgebildet werde, da RCTs häufig multizentrisch weltweit durchgeführt würden. Die Stellungnehmenden betonten zudem, dass in RCTs Aspekte der Lebensqualität und Erreichung individueller Therapieziele unberücksichtigt blieben, da das Design insbesondere auf die Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Intervention ausgerichtet sei. Auch kritisiert wurde, dass das Vorgehen, das heißt eine strikte Beschränkung auf die höchste Evidenzstufe als solches, zudem nicht rechtmäßig sei. Vielmehr hätten die Methoden und Kriterien nach § 35 b Abs. 1 S. 6 SGB V dem in Fachkreisen anerkannten internationalen

Standard der evidenzbasierten Medizin zu entsprechen. Aus diesem Grund sollten auch Daten zum Beispiel aus nichtinterventionellen Studien, Registern oder epidemiologischen Studien herangezogen werden. Den Einbezug von sowohl anderen Studientypen wie auch Expertenwissen als Quellen wissenschaftlicher Evidenz enthalte auch der Evidenzbegriff nach Sackett, dessen Schlüsselpublikation zur evidenzbasierten Medizin [13] von den Stellungnehmenden in diesem Zusammenhang zitiert wurde.

Diese Auslegung ist so nicht stimmig, denn Sackett empfiehlt insbesondere bei therapeutischen Fragestellungen, „that we should try to avoid the non-experimental approaches, since these routinely lead to false positive conclusions about efficacy“. Im vorliegenden Bericht wurde deshalb dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin entsprechend ausschließlich auf RCTs rekurriert, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Nur durch die Randomisierung kann eine strukturelle Gleichheit der Gruppen, auch hinsichtlich unbekannter Confounder, gewährleistet werden [14]. Die Aufgabe des IQWiG (populationsbezogene Nutzenbewertung) ist von der des Arztes (individuelle Fallentscheidung) zu unterscheiden. Daraus leitet sich die mit dem Prinzip der evidenzbasierten Medizin durchaus im Einklang stehende Beschränkung auf RCTs bei der vorliegenden Fragestellung ab.

Nicht (ausschließlich) die Randomisierung ist der Grund dafür, dass in kontrollierten Studien die Versorgungswirklichkeit nicht adäquat abgebildet wird und damit die Übertragbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) gegebenenfalls eingeschränkt ist. Dies hängt zum Beispiel auch von der Art der Selektion der Patienten, dem Setting der Studie, den untersuchten Interventionen und den erfassten Zielgrößen ab [15]. Das Argument, dass eine weltweite Durchführung zu Diskrepanzen zur Therapiewirklichkeit führe, ist nachvollziehbar, aber nicht notwendigerweise mit dem Design von RCTs verbunden [16]. (Randomisierte) kontrollierte Studien, die eine Intervention in dem Kontext untersuchen, in dem diese ggf. auch zur Anwendung kommen soll, sind grundsätzlich wünschenswert, häufig aber eben nicht verfügbar. Dies als Grund dafür heranzuziehen, seine Aussagen auf Studien geringerer Evidenzgrade zu basieren, erscheint nicht plausibel und entspricht nicht den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin. Zudem spricht nichts dagegen, in einer randomisierten Studie Aspekte wie die Lebensqualität der Patienten bzw. auch die Erreichung individueller Ziele zu erfassen und Besserungen jeweils als Wirksamkeitsbeleg zu verwenden, zumindest, was die nichtmedikamentösen Interventionen betrifft. Im Unterschied zu Wirksamkeits-/Zulassungsstudien im Arzneimittelbereich, in dem oft Zielgrößen wie die kognitive Leistungsfähigkeit, der klinische Gesamteindruck und die alltagspraktischen Fähigkeiten als Kriterien gefordert werden, existieren für den nichtmedikamentösen Bereich keine solche Vorgaben. Instrumente sowohl zur Erfassung der Lebensqualität von Alzheimer-Patienten [17] als auch zur Erfassung von individuellen Zielerreichungen in anderen Bereichen [18] existieren und kommen auch in RCTs zum Einsatz [19].

Im Hinblick auf die Evidenzhierarchie, so argumentieren die Stellungnehmenden, seien eine systematische Suche nach und der Einbezug von Studien des höchsten Evidenzgrades (Meta-Analysen auf Grundlage von RCTs) zwingend und die Einschluss- und Suchkriterien dementsprechend auszurichten. Dem ist zu entgegnen, dass im Rahmen der systematischen bibliographischen Literaturrecherche eine entsprechende Suche vorgesehen ist. Systematische Übersichten sollen bei der Bearbeitung dieses Auftrages jedoch lediglich für einen Abgleich mit identifizierten Studien und zur Überprüfung der Vollständigkeit der Informationsbeschaffung verwendet werden. Meta-Analysen werden bei gegebenen Voraussetzungen im Rahmen der Ergebnisse auf Grundlage eines (möglichst) vollständigen Studienpools selbst gerechnet (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1 im Berichtsplan Version 1.0 [2]).

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz. Amendment 2 zum Berichtsplan. Köln: IQWiG; 2007.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz. Berichtsplan Version 1.0. Köln: IQWiG; 2006.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz. Amendment 1 zum Berichtsplan. Köln: IQWiG; 2006.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz. Berichtsplan Version 2.0. Köln: IQWiG; 2007.
5. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26).
6. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di CA, Breteler MM et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group* 6. *Neurology* 2000; 54(11 Suppl 5): S4-S9.
7. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias. An updated meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2219-2229.
8. Cummings JL. Definitions and diagnostic criteria of Alzheimer's Disease. In: Gauthier S (Ed). *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's Disease*. Oxon: Informa Helathcare; 2007. S. 3-13.
9. U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). *Guidance for industry: E 10 Choice of control group and related issues in clinical trials*; 2001.
10. Österreichische Akademie der Wissenschaften, Institut für Technikfolgenabschätzung (ITA). Schlaglicht auf deutsche EBM-Jahrestagung. Bias-Spotting: Studieninterpretation für Fortgeschrittene. 6. *HTA-Newsletter* 2005; März 2005(35): 1-4.
11. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Note for guidance in medicinal products in the treatment of Alzheimer's Disease*. London: EMEA; 1997.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Demenz: Therapieempfehlungen*. Köln: AkdÄ; 2004.
13. Sackett DL, Rosenberg WM, Miur Gray JA, Haynes RB, Scott Richardson W. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72.



14. Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 4.2.6 [updated September 2006]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
15. Lange S. Die Rolle randomisierter kontrollierter Studien bei der medizinischen Bewertung von Routineverfahren. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2006; 49(3): 272-277.
16. Rothwell PM. Factors that can affect the external validity of randomised controlled trials. PLoS Clin Trials 2006; 1(1): e9.
17. Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwood R, Foley B, Smith P et al. Measurement of health-related quality of life for people with dementia: development of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. Health Technology Assessment 2005; 9(10): 1-93.
18. Rockwood K, Howlett S, Stadnyk K, Carver D, Powell C, Stolee P. Responsiveness of goal attainment scaling in a randomized controlled trial of comprehensive geriatric assessment. J Clin Epidemiol 2003; 56: 736-743.
19. Rockwood K, Fay S, Song X, MacKnight C, Gorman M, 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.

## 4 Dokumentation der Stellungnahmen

### 4.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

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

Tabelle 2: Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

Institution/Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	C. Lietz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Prof. Dr. B. Sickmüller	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V. (DGGPP)	PD Dr. med. M. Haupt	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hirnliga e. V.	Prof. Dr. med. R. Ihl	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Merz Pharmaceuticals GmbH	Dr. med. G. Michailov	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	G. Sauerbrey	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Dr. med. Y. Wirth	Ja	entfällt (siehe Frage 1)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

(Fortsetzung)

Fortsetzung Tabelle 2: Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

<b>Institution/Firma</b>	<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Novartis Pharma GmbH	Dr. med. D. Götte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Dr. med. F. Tracik	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	J. Schiffner-Rohe	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Dr. med. S. Wahler	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Tabelle 3: Stellungnahmen von Einzelpersonen

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Dr. B. Grass-Kapanke	Nein	Ja	Ja	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<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> 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?<sup>4</sup>

*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?

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

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>4</sup> 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 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

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

## **4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen**

#### **4.2.1 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**

**Autoren:**

Christine Lietz

Prof. Dr. Barbara Sickmüller

**Adresse:**

Friedrichstraße 148

10117 Berlin

## Stellungnahme



### **Stellungnahme zum Berichtsplan und den Amendments des Bewertungsvorhabens A05-19D „Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“**

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) nimmt zum Berichtsplan vom 31.03.2006 und zu den Amendments zum Berichtsplan vom 12.06.2006 und 23.07.2007 des Bewertungsvorhabens A05-19D „Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“ vor dem Hintergrund der Neuregelungen des § 35 b SGB V wie folgt Stellung:

#### **1. Auftragsbezogene Erstellung von Methoden und Kriterien/Verfahrenstransparenz, § 35 b Abs.1 S. 6 SGB V**

Gemäß § 35 Abs. 1 S. 6 SGB V hat das IQWiG bei der *auftragsbezogenen* Erstellung von Methoden und Kriterien neben einer angemessenen Beteiligung der in §§ 35 b Abs. 1, 139 a Abs. 5 SGB V Genannten *hohe Verfahrenstransparenz* zu gewährleisten.

Grundlage (auch) dieses Bewertungsvorhabens ist der Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 18. Januar 2005/22.Februar 2005. Dieser lautet: „*Behandlungsfelder: Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck, Asthma bronchiale, Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Demenz, Depression*“<sup>1</sup>.

##### a. Gewährleistung umfassender Verfahrenstransparenz

Es ist fraglich, inwieweit das IQWiG bei der Erstellung des Berichtsplans dem Transparenzgebot gemäß § 35 b Abs. 1 S. 6 SGB V entsprochen hat. Denn der sehr weit gefasste Auftrag des G-BA vom 18. Januar 2005/22.Februar 2005 wurde vom IQWiG in insgesamt 38 Bewertungsvorhaben „aufgeteilt“, von denen eines Gegenstand dieser Stellungnahme ist.

<sup>1</sup> Abrufbar unter <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-383/2005-01-18-Auftraege-IQWiG.pdf>





Nach Auffassung des BPI umfasst die Gewährleistung hoher Verfahrenstransparenz, dass bereits die Unterteilung des Auftrags des G-BA durch das IQWiG in einzelne Bewertungsvorhaben einem transparenten, nachvollziehbaren Verfahren zu unterliegen hat. Diesem Grundsatz wurde jedoch nicht entsprochen.

Speziell für die Bewertung des *Behandlungsfeldes Demenz* wurden durch das IQWiG in einem nicht transparenten Verfahren und ohne nachvollziehbare Begründung insgesamt 4 Bewertungsvorhaben geschaffen, die sich jedoch lediglich auf die Indikation der Alzheimer Demenz beschränken.

**Mithin verstößt bereits die Aufspaltung des Bewertungsauftrags des G-BA vom 18. Januar 2005/ 22. Februar 2005 durch das IQWiG in einzelne Bewertungsvorhaben gegen das Transparenzgebot in § 35 b Abs. 1 S. 6 SGB V.**

#### b. Auftragsbezogene Erstellung von Bewertungsmethoden und -kriterien

Darüber hinaus ist die Frage nach dem Abschluss und der auftragsgemäßen Durchführung von Bewertungsaufträgen an dem Umfang des Auftrags des G-BA vom 18. Januar 2005/ 22. Februar 2005 zu messen. Diese Auffassung steht im Übrigen im Einklang mit der Formulierung im Gesetzestext, wonach „die Bewertung durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen“ zu erfolgen hat, § 35 b Abs. 1 S. 3 SGB V.

Dies bedeutet, dass eine Gesamtbetrachtung aller Behandlungsoptionen zu erfolgen hat, die in einem „Master“-Berichtsplan angelegt sein muss. Erst auf dieser Grundlage, die einheitliche Kriterien und Methoden für die Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapien und deren Vergleich untereinander zu definieren hat, kann ein Bewertungsauftrag in einzelne Bewertungsvorhaben aufgeteilt werden.

**In Ansehung insbesondere der einzelnen Bewertungsvorhaben zum Behandlungsfeld Demenz erfüllen diese wegen der Beschränkung auf die Indikation „Alzheimer Demenz“ und**



wegen Fehlens der beauftragten Gesamtbewertung des bezeichneten Behandlungsfeldes „Demenz“ nicht den Auftrag des G-BA vom 18. Januar 2005/ 22. Februar 2005.

## 2. Einschlusskriterien der Studien

Um zu einer validen Grundlage für eine Gesamtbetrachtung aller Therapieoptionen der Alzheimer Demenz zu gelangen, sind Einschlusskriterien zu definieren, die die Diagnose „Alzheimer Demenz“ für beide Therapiestrategien (medikamentös und nichtmedikamentös) sicherstellen. Dies ist jedoch nicht der Fall: Während bei der Nutzenbewertung für medikamentöse Behandlungen die Diagnosesicherung anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z.B. ICD-10, DSM-III-R oder NINCDS-ADRDA) sichergestellt sein sollte, werden die Einschlusskriterien bei der Bewertung der nichtmedikamentösen Behandlung auf Studien ausgeweitet, in denen die Diagnose „Demenz“ in den Einschlusskriterien nicht explizit gefordert wurde, aber deren Krankheitsdefinition auf Testresultaten aus den beiden Symptombereichen „Kognition“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens“ beruht. Dies sind zwar notwendige, aber keine hinreichenden Voraussetzungen für die Diagnose „Alzheimer Demenz“. Eine korrekte Ausschlussdiagnostik bleibt für die eingeschlossenen Studien bei der Bewertung nichtmedikamentöser Therapien damit fraglich.

**Die Einschlusskriterien sind mithin mit denen der Nutzenbewertungen für medikamentöse Therapien zu harmonisieren.**

## 3. Studiaauswahl

Auch für diesen Berichtsplan ist erneut zu monieren, dass für die Bewertung lediglich Studien höchster Evidenzklasse herangezogen werden sollen. Als Grund hierfür wird ausgeführt, dass randomisierte klinische Studien (RCTs) möglich und praktisch durchführbar sind. Eine subsidiäre Heranziehung von Studien niedrigerer Evidenz für den Fall, dass RCTs zur Beantwortung der konkreten Fragestellung nicht vorliegen, ist nicht vorgesehen.

Die sogenannten *Randomised Controlled Trials* (RCTs) gelten gemeinhin als studientechnischer Goldstandard innerhalb der Ermittlung bestmöglicher Evidenz bei medizinischen Entscheidungen.



Bei entsprechender Durchführungsqualität werden diese Studien mit der Evidenzklasse 1b versehen, Metaanalysen auf Grundlage dieser RCTs erhalten die Evidenzklasse 1a und somit die höchste Wertigkeit innerhalb dieser Klassifizierung gemäß Agency for Health Care Policy and Research/AHCPR und Scottish Intercollegiate Guidelines Network/ SIGN, die jedoch explizit sowohl andere Studientypen wie auch Expertenwissen als Quelle wissenschaftlicher Evidenz nennt (wie auch im Evidenzbegriff nach Sackett<sup>2</sup> ausdrücklich enthalten). Bei der Ausgestaltung der Einschluss- und Suchkriterien ist daher darauf zu achten, dass Metaanalysen bei der Literaturrecherche auch aufgefunden werden.

Stellen diese Studien bei entsprechender Qualität der Durchführung und Dokumentation auch eine Quelle gut kontrollierter und valider Daten dar, so bleiben naturgemäß aufgrund des Charakters und Designs dieser Studien viele Fragestellungen unbeantwortet. Hierbei besteht die grundsätzliche Frage, ob diese Verfahren allein in der Lage sind, die Therapiewirklichkeit ausreichend abzubilden. Nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass RCTs oftmals multizentrisch weltweit durchgeführt werden, können sich im Einzelnen z. T. eklatante Diskrepanzen zur Therapiewirklichkeit in der täglichen Praxis ergeben. Auch Aspekte der Lebensqualität wie überhaupt die Frage nach der Erreichung individueller Therapieziele bleiben in einem Design, das primär den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit zum Ziel hat, weitgehend unberücksichtigt.

**Eine strikte Beschränkung auf die höchste Evidenzstufe steht zudem im Gegensatz zu dem nunmehr anzulegenden Maßstab, wonach die auftragsbezogenen Methoden und Kriterien dem in den Fachkreisen anerkannten internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin zu entsprechen haben, § 35 b Abs. 1 S. 5 SGB V.**

Denn danach ist jeweils die für die konkrete Fragestellung *best verfügbare Evidenz* heranzuziehen<sup>3</sup>.

Auch Jönsson<sup>4</sup> stellt in einer vergleichenden Bewertung der Vorgehensweise des IQWiG im Vergleich zu den Verfahren des englischen NICE und der schwedischen Erstattungsagentur LFN

<sup>2</sup> David Sackett, „Evidence based medicine: what it is and what it isn't“, BMJ 1996;312:71-72



fest, dass die genannten Behörden zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln alle vorhandenen Daten nutzen, da der Nutzen für den Patienten, z. B. hinsichtlich der Compliance, nicht nur in randomisierten klinischen Studien (RCTs) ermittelt werden kann.

**Daher sollten auch Daten, z. B. aus nicht-interventionellen Studien, Registern oder epidemiologischen Studien bei der Nutzenbewertung mit berücksichtigt werden.**

**Berlin, den 27. August 2007**



Prof. Dr. Barbara Sickmüller  
Stellvertretende Hauptgeschäftsführerin



RAin Christine Lietz  
Justiziarin

<sup>3</sup> s. Fn. 2

<sup>4</sup> Jönson Bengt, Comments on Methods IQWiG; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, VFA Gutachten Januar 2006

**4.2.2 Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V.  
(DGGPP)**

**Autor:**

PD Dr. med. Martin Haupt

**Adresse:**

Hohenzollernstraße 5  
40211 Düsseldorf

**Stellungnahme zum Berichtsplan A05-19D: Nichtmedikamentöse Therapien bei Alzheimer Demenz, 1. Amendment 12.06.2006, 2. Amendment 23.07.2007**

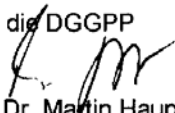
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hatte zur Beurteilung der nichtmedikamentösen Therapien bei Alzheimer Demenz einen ausführlichen Berichtsplan mit der beabsichtigten Beurteilungsmethodik vorgelegt. Im Juni 2006 folgte ein erstes Amendment, das im Juli 2007 um ein zweites Amendment ergänzt wurde.

Aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie (DGGPP) legte das IQWiG eine Berichtsplanmethodik dar, die im wesentlichen den bereits bei der Bewertung der Cholinesterase-Hemmer und dem Ginkgo biloba-Extrakt gewählten methodischen Merkmalen entsprach. Im folgenden wurde ein Amendment (1. Amendment) publiziert, das bei genauerer Betrachtung ebenfalls die wesentlichen Aspekte der bereits im Berichtsplan beschriebenen Methodik der Beurteilung einhielt; der patientenzentrierte Ansatz des Bewertungsvorgehens wurde lediglich pointierter herausgestellt.

Das nun veröffentlichte Amendment (2. Amendment) hingegen enthält einen Ergänzungsschritt in der Methodik, der die Literaturlauswahl verändern und das Beurteilungsergebnis unter Umständen beeinflussen wird. Hiernach sollen zu den zuvor genannten Studien mit Patienten mit einer Alzheimer Demenz, auch als Mischform, und solchen ohne explizite Angaben zum Demenztyp nun auch solche Studien herangezogen werden, „in denen die Diagnose „Demenz“ in den Einschlusskriterien nicht explizit gefordert wurde, aber deren Krankheitsdefinition auf Testresultaten aus den beiden Symptombereichen „Kognition“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens““ beruht. Damit gehen Personengruppen in die Bewertung des IQWiG über die nichtmedikamentösen Therapien bei Alzheimer Demenz ein, die primär nicht eine Demenzerkrankung haben müssen. Diese Gruppe in der Literatur wird sich wohl im wesentlichen dadurch auszeichnen, dass die Ausprägung der kognitiven oder Alltagsstörungen geringer als bei der Demenz ist. Sollte dies zutreffen, ist davon auszugehen, dass die Trainingseffekte in solchen Patientenkreisen größer und nachhaltiger ausfallen können. Es werden sich dann unter Umständen größere Effekte zugunsten der nichtmedikamentösen Verfahren im Vergleich zu den medikamentösen Therapien ergeben, und dies aus zwei Gründen: 1. die Beurteilungsmethodik ist nicht identisch; 2. die Diagnosegruppen sind nicht einheitlich.

Die DGGPP fordert daher, die Beurteilungsmethodik in der gesamten Prüfung des Nutzens von Therapien bei Alzheimer Demenz bezogen auf die diagnostischen Gruppen und die methodischen Merkmale einheitlich zu fassen.

Für die DGGPP



PD Dr. Martin Haupt  
Vizepräsident

#### **4.2.3 Hirnliga e. V.**

**Autor:**

Prof. Dr. med. Ralf Ihl

**Adresse:**

Postfach 1366

51657 Wiehl

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

**Berichtsplan zum Bericht „Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“  
[Auftrag A05-19D]Version 1.0, Stand: 31. März 2006**

**Amendment 1 zum Berichtsplan  
„Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“  
[Auftrag A05/19D] 12.06.2006**

**Amendment 2 zum Berichtsplan  
„Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“  
[Auftrag A05/19D] Version 1.0 ,Stand: 23.07.2007**

Die Hirnliga e.V. begrüßt, dass die neuen gesetzlichen Rahmenbedingungen jetzt eine wissenschaftlichen Diskussion der Berichtspläne und der dazu veröffentlichten Amendments des IQWiG ermöglichen. Die Möglichkeit einer wissenschaftlichen Diskussion könnte einen nicht unerheblichen Beitrag zur Beseitigung der in unserer ersten Stellungnahme vom 12.12.2005 zu den Berichtsplänen bemängelten fehlenden Wissenschaftlichkeit und Transparenz leisten.

Das IQWiG wurde am 22. Februar 2005 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt, eine

**„Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten und Memantin und nichtmedikamentöser Behandlung bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich „untereinander“, (A05-19)**

durchzuführen.

Das IQWiG erteilte den Auftrag und erstellte darauf Berichtspläne  
„Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz“ (A05-19A), 2. Juni 2005  
„Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“ (A05-19B) 24. August 2005  
„Memantin bei Alzheimer Demenz“ (A05-19C) 24. August 2005.  
„Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“ (Auftrag A05-19D) 31. März 2006.

Es definierte eine Methodik mit Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sowie ein Procedere für die methodische Bewertung von Studienergebnissen.

Die Aufträge A05-19A und A05-19B wurden ohne eine Diskussion der Berichtspläne, der dazugehörigen Amendments oder der beschriebenen Methodik durchgeführt. Als Ergebnis wurde ein Endbericht bei den Cholinesterasehemmern und ein Vorbericht mit wissenschaftlicher Anhörung bei Ginkgo Biloba vorgelegt.

Bis jetzt konnte davon ausgegangen werden, dass für alle therapeutischen Optionen indikationsbezogen gleiche Ein- und Ausschlusskriterien für Studien galten. Dabei sollte auch das methodische Vorgehen über alle Optionen hinweg unverändert bleiben, da eine Veränderung der Mess-, Bewertungs- und Beurteilungsweise einen Vergleich der Optionen „untereinander“ wissenschaftlich unbrauchbar machen würde.



Jede stattfindende Veränderung der Berichtspläne und der damit verbundenen Beurteilungskriterien, die sich nur auf einen Teil der Therapieoptionen bezieht, führt dazu, dass die gewonnen Ergebnisse nicht mehr unter einander verglichen werden können. Der ursprüngliche Gesamtauftrag könnte nicht abgearbeitet werden.

Genau dieses wissenschaftlich nicht haltbare Vorgehen zeigt sich im nun vorliegenden

**Amendment 2 zum Berichtsplan  
„Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“  
[Auftrag A05/19D] Version 1.0 ,Stand: 23.07.2007.**

Hier werden die Einschlusskriterien für Studien erheblich verändert. Im Gegensatz zu den Berichten zu medikamentösen Therapien werden die diagnostischen Einschlusskriterien aufgeweicht. Es werden Studien zugelassen, in denen kognitive Störungen jedweder Art eingeschlossen werden. Rein spekulativ wird von einem Prozentanteil Alzheimerkranker ausgegangen. Der Verzicht auf weite Teile der Diagnostik ermöglicht auch den Einschluss von Menschen nicht nur mit Exsikkose oder Vitamin-B12 Mangel, sondern auch mit Depressionen oder anderen psychologischen Störungen, deren Krankheitsverlauf entscheidend von dem von Menschen mit Alzheimerkrankheit abweicht.

Bei dem Wissen um die große Bedeutung und Notwendigkeit der nichtmedikamentösen Behandlung für Alzheimerkranke sind aus den oben genannten Gründen die im Amendment vorgestellten Änderungen abzulehnen.

Im Übrigen verweisen wir auf die Stellungnahme der Hirmliga vom 12.12.2005 die hiermit aus formalen Gründen zum Verfahren eingereicht wird.

Gezeichnet am 23.8.2008



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



**Stellungnahme der Hirnliga e.V. zu den Berichtsplänen des  
Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG  
zur Nutzenbewertung von Antidementiva**

vom 12.12.2005

**I. Ausgangsbedingungen**

Seit ihrer Gründung im Jahr 1986 macht die Vereinigung der deutschen Alzheimerforscher, die Hirnliga e.V., auf die vielfältigen medizinischen sowie forschungs-, gesundheits- und sozialpolitischen Aspekte demenzieller Erkrankungen aufmerksam.

Neben den Aktivitäten als gemeinnütziger Forschungsförderer hat sich die Hirnliga e.V. von Beginn an für die Belange der Erkrankten und ihrer Angehörigen eingesetzt, den ersten Angehörigenratgeber in Deutschland herausgegeben und u.a. bei der Gründung von Angehörigen-Gruppen geholfen.

Von Anfang an hat sich die Hirnliga e.V. für eine Verbesserung und Weiterentwicklung der medizinischen Versorgung eingesetzt, etwa durch die Förderung von Forschungsprojekten, die Durchführung von Fortbildungsveranstaltungen und die Information der Gesundheitspolitiker. Dabei hat sich die Hirnliga e.V. immer dafür eingesetzt, dass die Ärzte ihre Alzheimer-Kranken mit den wirksamen und zugelassenen Medikamenten (Antidementiva) behandeln können.

Ihre Mitglieder waren und sind an Forschungsprojekten beteiligt und für die Erstellung von Leitlinien mitverantwortlich. Die Hirnliga e.V. ist mit methodischen Fragen der Bewertung von Therapieaussichten bei Demenz eingehend vertraut und an der weiteren Verbesserung der Therapie von Menschen für Demenz interessiert.

Vor diesem Hintergrund sehen es die in der Hirnliga e.V. engagierten Alzheimer-Forscher und in der Behandlung von Alzheimer-Kranken engagierten Ärzte als notwendig an, die Arbeit des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG, kritisch zu begleiten.

Die Hirnliga hat daher die methodische Vorgehensweise des IQWiG einer methodenkritischen Analyse unterzogen, um Hinweise darauf zu gewinnen, welche Erkenntnisse die Vorgehensweise des IQWiG zulässt.

Das IQWiG wurde am 22. Februar 2005 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt, eine

**„Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten und Memantin bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich „untereinander“,**

durchzuführen.

Das Institut teilte den Auftrag und erstellte darauf Berichtspläne

**„Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz“ (A05-19A), 2. Juni 2005**

**„Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“ (A05-19B) 24. August 2005**

**„Memantin bei Alzheimer Demenz“ (A05-19C) 24. August 2005.**

In diesen Berichtsplänen wird die Vorgehensweise, einschließlich Einschluss- und Ausschlusskriterien, bei der Ermittlung der Daten und Informationen seitens des IQWiG definiert.

Diese Berichtspläne haben Einfluss auf das Ergebnis nachfolgender Beurteilungen. Das Ergebnis der Beurteilungen wiederum wird über die Beschlüsse des GBA die Behandlung von Menschen mit Demenz nachhaltig bestimmen. Die Vorgehensweise sollte daher wissenschaftlich so exakt wie möglich durchgeführt werden.

## **II. Kritische Analyse der Berichtspläne zu den Antidementiva**

Nachfolgend werden die Bestandteile der Berichtspläne einer kritischen Analyse unterzogen.

### **Zu 1. Hintergrund**

Die Berichtspläne sind einheitlich aufgebaut und in wesentlichen Teilen über weite Strecken identisch.

Unter „Hintergrund“ werden zuerst epidemiologische Daten zur Alzheimerkrankheit dargestellt, die sich auf einen Zeitraum beziehen, der vor 15 Jahren endete. Neuere Daten wurden nicht benannt, obwohl solche verfügbar wären (zu finden z. B. im 4. Altenbericht der Bundesregierung, 2002). Es erfolgt kein Hinweis darauf, welcher Schweregrad von Demenz die Grundlage der Daten bildet. Lediglich zur Überlebenszeit nach Diagnose wird eine „neuere“ Studie aus 2001 zitiert, die im Lichte anderer Befunde am Rand der in anderen Untersuchungen gefundenen Spannweite der Ergebnisse liegt (s. z. B. die Arbeiten von S. Henderson oder B. Reisberg).

Es folgt ein Abschnitt zur Messbarkeit von Besserungen der Symptomatik bei Demenz, der im Wesentlichen auf Aussagen derselben Gruppe aufbaut, die die Extremwerte zur Lebensdauer fand (Zitate 2 und 6-9).

Nicht eingeflossen sind kritische Stellungnahmen zur Validität von in Wirksamkeitsstudien verwendeten Tests (z. B. Clark et al., 1999). Auch die Darstellung von Einschränkungen bei der Bewertung von Betroffenenurteilen fehlt. Sie ist z. B. erneut vom Schweregrad der Demenz abhängig. Auf die Bedeutung der Schwere der Demenz für die Auswahl von Skalen wird nicht eingegangen. Unkritisch werden Lebensqualitätsskalen als Untersuchungsinstrumente angeboten. Die kritische Diskussion zum Begriff der „Lebensqualität“ mit seiner in der subjektiven Wahrnehmung sehr heterogenen Bedeutung bleibt ebenso wie die fehlende Validität außen vor. Der Abschnitt bleibt so sehr oberflächlich.

Die Darstellung der Situation von Betroffenen und Angehörigen wirkt unreflektiert.

Unterschiedlich ist in den drei Berichtsplänen die Darstellung der Bedeutung der Substanzen gewichtet.

**Die Cholinesterasehemmer** werden kurz als symptomatische Behandlung bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz mit möglicherweise krankheitsverzögernder Wirkung gekennzeichnet.

**Ginkgo biloba** erfährt den längsten Vorspann. Bei Ginkgo biloba werden die Fakten zu Wirkmechanismen aber sehr lückenhaft aufgeführt, so fehlen die Erkenntnisse zur Wirkung auf Mitochondrien und auf den Plasmaspiegel des Amyloids. Dafür werden hier im Gegensatz zu den anderen Berichtsplänen Nebenwirkungen aufgeführt. Dies irritiert, da die Nebenwirkungen von Ginkgo biloba EGb 761 im Vergleich als die geringsten in Häufigkeit und Schwere beschrieben werden.

**Memantin für die mittelschwere bis schwere Alzheimer-Demenz wird wieder sehr kurz abgehandelt. Der Wirkmechanismus des Memantin als N-Methyl-D-Aspartat Rezeptorantagonist - es wirkt als einziges Antidementivum auf das glutamaterge Neurotransmittersystem - wird nicht beschrieben.**

### **Zu 2. Ziel der Untersuchung**

Die Ziele aller drei Berichtspläne sind identisch formuliert. Nicht definiert ist, was „langfristig“ meint, wo gerade die zitierten Daten von Wolfson von einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 3,3 Jahren nach Diagnose ausgehen. Eine Differenzierung nach dem Schweregrad würde dieses Problem weiter verdeutlichen.

### **Zu 3. Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **3.1 Population**

Die Populationsdefinition schränkt den Begriff Demenz auf die Alzheimerkrankheit ein. Der Nutzen bei anderen Demenzformen wie der vaskulären Demenz bleibt außen vor.

#### **3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Der Abschnitt Intervention und Vergleichsbehandlung führt nicht zu relevanten weiteren Aussagekraftseinschränkungen, wenn jede Substanz wie angekündigt „in jeglicher in Deutschland verfügbaren und zugelassenen Darreichungsform und Zubereitung“ differenziert beurteilt wird (A05-19B). Wie die Vergleiche mit nicht-medikamentöser Therapie durchgeführt werden sollen, bleibt unklar.

#### **3.3 Zielgrößen**

Unter Zielgrößen wird keine Selektion vorgenommen. Dieses Vorgehen schränkt die Aussagekraft nicht ein.

#### **3.4 Studientypen**

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

Eine erhebliche Aussagekraftseinschränkung resultiert unzweifelhaft aus der vorgenommenen Beschränkung auf Studien mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 16 Wochen. Die Begründung „da angenommen wird, dass innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie, aber auch ein darüber hinaus anhaltender Effekt beobachtet werden kann“ wird wissenschaftlich nicht gestützt. Nachteilige Effekte eines solchen Vorgehens sind schon jetzt absehbar, wenn z. B. die wissenschaftlich anerkannte Studienlage zu Memantin betrachtet wird. Das Nichtberücksichtigen der kürzeren Studien erhöht die Wahrscheinlichkeit, vorhandenen Nutzen nicht zu erkennen. Auch die selektive Auswahl der Publikationssprachen führt zu solchen Einschränkungen der Aussagekraft und muss daher in der Berichtsabfassung entsprechend gewertet werden.

Zusammenfassend werden die zu erwartenden Studienergebnisse wie folgt zu gewichten sein:  
Die Ergebnisse gelten nur für Patienten mit Alzheimer Demenz, da nur diese Studien eingeschlossen wurden, und nur für die Schweregrade, für die die jeweiligen Substanzen zugelassen sind mit den Einschränkungen, dass ein nicht unerheblicher Teil der Studien aufgrund der Studiendauer oder der Publikationssprache nicht herangezogen wird.

**Zu 4. Informationsbeschaffung**

Hieraus erfolgt keine weitere Einschränkung der Berichtsaussagekraft.

**Zu 5. Informationsbewertung**

Die im Text angeführten Dokumentationsbögen sind auf der Internetseite des Instituts auch unter Einsatz der dortigen Suchmaschine nicht auffindbar, können daher auch nicht gewertet werden.

**Zu 6. Informationssynthese und -analyse**

Die Aussagen bleiben oberflächlich. Es fehlt Transparenz. Literatur wird nicht angegeben.

### **III. Zusammenfassung**

Den Berichtsplänen zu Antidementiva fehlt Transparenz.

Schon in der Darstellung der Substanzen finden sich unbegründete Unterschiede.

Die Aussagekraft ist, soweit überhaupt erkennbar, durch das Vorgehen erheblich eingeschränkt.

Aus der Analyse lässt sich schließen, dass im Wesentlichen folgende methodischen Verbesserungen das Ergebnis optimieren könnten:

1. Einschluss aller Studien zu der jeweiligen Indikation der Substanzen.
2. Soweit Substanzen auch in der Indikation anderer Demenzerkrankungen zugelassen sind, sind auch diese Demenzformen zu berücksichtigen.
3. Differenziertes Eingehen auf die Wirksamkeit der Substanzen in Abhängigkeit vom Schweregrad (mit Reflektion der Schweregradmessinstrumente, z. B. Choi et al., 2003)
4. Keine Zeitbegrenzung bei der Studiendauer.
5. Differenziertere Darstellung der zu untersuchenden Outcome-Parameter sowie der geplanten statistischen Analysen.
6. Differenziertere Analyse der Wirksamkeitsmessinstrumente ohne einseitige Literatúrauswahl.
7. Würdigung von Literatur zu Meta-Analysen (z. B. Rosenthal und DiMatteo, 2001 oder Handbook der Cochrane Collaboration).

Sollten diese Änderungen nicht durchgeführt werden, sind, wie oben geschildert, folgende Aussagen zutreffend:

Die Ergebnisse sind ohne hinreichende Begründung nicht durchgängig auf die Indikation der Substanzen abgestimmt.

Die Aussagen zum Umgang mit der Methodik der Untersuchungen, z. B. bei den Messinstrumenten, sind bereits in den Berichtsplänen unzulänglich.

Durch unbegründete Einschränkungen bei Studiendauer und Sprache werden wesentliche Studien unbeachtet gelassen (z. B. Winblad and Poritis, 1999).

Ein Großteil des methodischen Vorgehens bleibt in den Berichtsplänen unerwähnt, dadurch wird ein erheblicher Untersuchungseinfluss auf das Ergebnis möglich.

Ein so erzielttes Ergebnis würde aufgrund der genannten Anmerkungen zur methodischen Qualität des IQWiG zweifelhaft erscheinen und, was viel schwerer wiegt, das Risiko bergen, die Versorgungssituation der Menschen mit Demenz massiv zu verschlechtern.

### **V. Literatur**

Choi SH, Lee BH, Kim S, Hahn DS, Jeong JH, Yoon SJ, Jeong Y, Ha CK, Nab DL. Interchanging scores between clinical dementia rating scale and global deterioration scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003 Apr-Jun;17(2):98-105.

Clark CM, Sheppard L, Fillenbaum GG, Galasko D, Morris JC, Koss E, Mohs R, Heyman A. Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology* 1999; 56: 857-862

Rosenthal R, DiMatteo MR. Meta-analysis: recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Anu Rev Psychol*. 2001;52:59-82.

Sicras A, Rejas J, Arco S, Flores E, Ortega G, Esparcia A, Suarez A, Gordillo MJ. Prevalence, resource utilization and costs of vascular dementia compared to Alzheimer's dementia in a population setting. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(5-6):305-15. Epub 2005 Mar 22.

Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Feb;14(2):135-46.



#### **4.2.4 Merz Pharmaceuticals GmbH**

**Autoren:**

Dr. med. Galin Michailov

Günther Sauerbrey

Dr. med. Yvonne Wirth

**Adresse:**

Eckenheimer Landstraße 100

60318 Frankfurt am Main

**Stellungnahme zur Anhörung des Berichtsplans vom 31.03.2006, des Amendments I vom 12.06.2006 und des Amendments II vom 23.07.2007**

**A 05-19D Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz**

Nach Veröffentlichung des Amendments II hat das IQWiG die Möglichkeit eingeräumt, zum Berichtsplan „Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer-Demenz“ Stellung zu nehmen; davon möchten wir gerne Gebrauch machen.

- Zum Abschnitt „3.1 Population“ des Berichtsplanes sowie zum Abschnitt „1. Definition der Demenz in den Studien“ des Amendments II zum Berichtsplan:

Wir begrüßen, dass der Berichtsplan vorsieht, klinische Studien einzubeziehen, die sowohl Patienten mit Alzheimer-Demenz als auch vaskulärer Demenz bzw. deren Mischformen einschließen. Wir halten es aber für unerlässlich, dass die Demenz in jedem Falle diagnostisch gesichert ist. Das Vorliegen der beiden Symptomenkomplexe „Kognition“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens“ kann auf eine bestehende Demenz hindeuten, ist aber für die sichere Diagnosestellung nicht ausreichend. Wir empfehlen deshalb, die ursprüngliche Fassung des Abschnitts 3.1 des Berichtsplans beizubehalten.

- Zum Abschnitt „3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung“ (s. auch Amendment II) sowie zum Abschnitt „3.6 Ein-/Ausschlusskriterien“ (E 2):

Nichtmedikamentöse Maßnahmen halten wir für einen festen Bestandteil jedweder Alzheimer- und Demenztherapie. Diese stellen einen notwendigen Teil eines multimodalen Therapie-Konzeptes dar und sollten als ergänzende Maßnahmen bei der Demenztherapie neben der Pharmakotherapie zum Einsatz kommen. Ein Vergleich beider Verfahren ist anhand der bestehenden Datenlage nicht durchführbar.

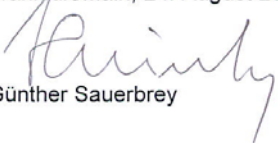
- Zum Abschnitt „3.6 Ein-/Ausschlusskriterien“ (Ziffer A1) sowie zum Abschnitt „3.4 Studientypen“ (s. auch Amendment II)

Unter der Ziffer A1 werden klinische Studien ausgeschlossen, die eine Beobachtungsdauer von weniger als 16 Wochen vorsehen. Wir halten diese Limitierung in der Studiendauer nicht für allgemein anerkannt und sehen dieses Ausschlusskriterium als nicht angemessen an.

- Zum Abschnitt 3.4 Studientypen (Amendment II).

Der Berichtsplan für die nichtmedikamentösen Maßnahmen sieht vor, dass nur randomisierte klinische Studien (RCT's) in die Nutzenbewertung einfließen. Zweifelsohne sind RCT's am besten geeignet den Nachweis einer klinischen Wirksamkeit zu belegen. Allerdings würde der vorgesehene Ausschluss von Studien mit einem geringeren Evidenzgrad zu einem Verlust wichtiger Informationen für die Nutzenbewertung führen. Deshalb empfehlen wir, dieses Einschlusskriterium zu erweitern, um der Versorgungswirklichkeit näher zu kommen.

Frankfurt/Main, 24. August 2007

  
Günther Sauerbrey

  
Dr. Yvonne Wirth

  
Dr. Galin Michailov

#### **4.2.5 Novartis Pharma GmbH**

**Autoren:**

Dr. med. Dieter Götte

Dr. med. Ferenc Tracik

**Adresse:**

Roonstraße 25

90429 Nürnberg

**Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zum IQWiG-Berichtsplan A05-19D  
(inkl. Amendments)  
„Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“**

**Zusammenfassung**

Medikamentöse und nichtmedikamentöse Methoden zur Behandlung der Alzheimer Demenz stellen grundsätzlich keine Gegensätze, sondern sich ergänzende Therapieverfahren dar, so dass das gesamte Bewertungsverfahren bereits in seinen Grundzügen falsch angelegt ist. Sollen ungeachtet dieser Tatsache dennoch Vergleiche angestrebt werden, so müssen diese fair erfolgen, was vergleichbare Bewertungsparameter sowohl bei den Zielvariablen, als auch bei den Einschlusskriterien für Studien erfordert. Der vorliegende Berichtsplan inkl. der Amendments kann diese Forderung nicht erfüllen, so dass in wichtigen Punkten Änderungen notwendig sind, was insbesondere die Punkte Patientenpopulation, Studientypen und Umgang mit Vor- und Begleiterkrankungen betrifft.

**1. Anmerkungen zur im Amendment und dem Berichtsplan dargestellten projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

**1.1. 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, die dies u.a. in ihrer Stellungnahme zum Vorbericht der IQWiG-Bewertung A05-19A „Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz“ zum Ausdruck gebracht hat. 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. Die entsprechenden Therapieoptionen sollten deshalb nicht – wie vom IQWiG vorgenommen – als in Konkurrenz befindliche, sich ausschließende Therapiemöglichkeiten betrachtet werden.

**1.2. Bewertungskriterien im Vergleich mit anderen Nutzenbewertungen zur Alzheimer Demenz**

Sollen ungeachtet dieser Tatsache dennoch Vergleiche zwischen medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieoptionen angestrebt werden – wie es im Rahmen der Bewertungen A05-19A-D vorgesehen ist – so müssen diese Vergleiche fair erfolgen, um dem Gemeinsamen Bundesausschuss eine objektive Basis für seine Entscheidung zu bieten. Diese Notwendigkeit konstatiert das IQWiG selbst im 1. Amendment zum Berichtsplan A05-19D und zieht daraus die Konsequenz, die Zielgrößen der Nutzenbewertung an diejenigen der anderen oben genannten Verfahren anzupassen. Das vorliegende 2. Amendment trägt hingegen nicht zu einer besseren Vergleichbarkeit der verschiedenen Therapieoptionen bei. Vielmehr entfernt sich das IQWiG zunehmend vom selbst gesteckten Ziel.

So kann von einem fairen Vergleich nur dann gesprochen werden, wenn nicht nur die gleichen Zielgrößen betrachtet werden, sondern auch die Einschlusskriterien für die heranzuziehenden Studien identisch sind. Andernfalls würde es zu Verzerrungen zugunsten einer oder mehrerer Therapieoptionen kommen. Dieses Prinzip wurde im Rahmen des vorliegenden Amendments an mehreren Stellen verletzt, was wir im Folgenden detailliert ausführen möchten:

**1.3. Patientenpopulation**

Eine fairer Vergleich unterschiedlicher Therapieoptionen zur Behandlung der Alzheimer Demenz erfordert es zunächst, dass vergleichbare Patientenpopulationen Eingang in die

Bewertung finden. Bereits vor der Veröffentlichung des Amendments 2 wurde dieser Anforderung nicht entsprochen. Im Berichtsplan wurde vielmehr ausgeführt, dass „Demenzpatienten zu ca. 70% an einer Alzheimer Demenz erkrankt sind, weshalb auch Studien eingeschlossen werden, in denen keine explizite Angaben zu dem Demenztyp getroffen werden.“ (Berichtsplan, S. 10).

Weiterhin wird im aktuellen Amendment unter Verweis auf eine „Durchsicht der Studien“ (S. 2) ausgeführt, dass „häufig nicht explizit die Diagnose „Demenz“ in den Einschlusskriterien gefordert wurde“ (S. 2). Als Schlussfolgerung ergibt sich daraus aus Sicht des IQWiG, dass die Diagnose „Demenz“ nunmehr kein explizites Einschlusskriterium mehr darstellt. Ein solches Vorgehen ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar. Korrekterweise hätten die Einschlusskriterien zu Beginn eines Verfahrens und allein aus methodischen Überlegungen heraus definiert werden müssen und können nicht, wie im vorliegenden Fall, von der vorliegenden Studienlage abhängig gemacht werden. Ein solches Vorgehen ist prinzipiell zu kritisieren, wiegt aber nochmals schwerer, wenn unterschiedliche Therapieoptionen miteinander verglichen werden.

Da nunmehr die Diagnose „Demenz“ nicht mehr als Einschlusskriterium explizit gefordert wird, sollen nun Studien eingeschlossen werden, deren Krankheitsdefinition auf Testresultaten aus den beiden Symptombereichen „Kognition“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens“ (ADL) beruht. Hierzu ist anzumerken, dass diese Symptombereiche zwar die notwendige Voraussetzung für eine Demenzdiagnose bilden, aber keinesfalls als hinreichend gelten können.

Erneut ist an dieser Stelle die Frage zu stellen, ob so ein fairer Vergleich möglich ist. Wird bei der Beurteilung der nicht-medikamentösen Therapien keine explizite Diagnose der Alzheimer Demenz verlangt, so ist es nicht nachvollziehbar, warum in der Bewertung der Cholinesterase-Hemmer Demenzformen wie z.B. die Lewy Körperchen Erkrankung und Parkinson Demenz nicht zugelassen wurden, obwohl für diese Demenzformen sogar RCTs vorliegen. Ohne eine eindeutige Definition der Alzheimer Demenz als Einschlusskriterium in Studien ist es wahrscheinlich, dass eben diese Demenzformen mit untersucht werden, da sie sich ebenfalls durch kognitive Störungen und Einschränkungen der ADL auszeichnen.

#### **1.4. Studientypen**

Wie im Amendment 2 richtigerweise angemerkt wird, müssen die Kriterien zur Standardisierung einer Intervention klar definiert sein. Zu fordern ist jedoch nicht nur eine identische Planung bezüglich der genannten Behandlungsaspekte (Gesamtdauer der Intervention, Frequenz und Dauer der einzelnen Sitzungen und zum Setting (Gruppen- vs. Einzelsetting)), vielmehr muss auch die Durchführung identisch sein.

Weiterhin muss auch für die Kontrollgruppe zwingend eine Standardisierung verlangt werden. Ein Abweichen von diesem Vorgehen würde das Maß an Ergebnisunsicherheit stark erhöhen und damit dem eigentlichen Sinn von Kontrollbedingungen klar zuwider laufen.

#### **1.5. Umgang mit Vor- und Begleitbehandlungen**

Es ist außerdem zu fordern, dass RCTs für eine nichtmedikamentöse Behandlung genauso methodisch korrekt durchgeführt werden müssen, wie klinische Studien, die die Wirksamkeit eines Medikaments untersuchen. Das heißt, dass auch in diesen Studien Ein- und Ausschlusskriterien definiert sein müssen, die die medikamentöse Vorbehandlung oder medikamentöse Begleitbehandlung regeln. Um einen zusätzlichen Therapieeffekt einer nichtmedikamentösen Behandlung durch die gleichzeitige Gabe von Antidementiva zu zeigen, müssten die Analysen auch dementsprechend stratifiziert durchgeführt werden, um ein Confounding zu eliminieren. Ob die wenigen randomisierten Studien auch eine dementsprechend große Fallzahl aufweisen können, um diese stratifizierte Analyse durchzuführen, ist zweifelhaft. Wenn allerdings in solch einer heterogenen Population die medikamentöse Behandlung nicht in Betracht gezogen wurde, wäre ein Zusatznutzen durch nichtmedikamentöse Behandlung nicht eindeutig festzustellen.

## **2. Verweise auf bislang unpublizierte, für die Nutzenbewertung relevante Daten**

----

#### **4.2.6 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)**

**Autoren:**

Julia Schiffner-Rohe

Dr. med. Steffen Wahler

**Adresse:**

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin



Verband Forschender  
Arzneittelhersteller e.V.

## VFA-Stellungnahme zum Berichtsplan nichtmedikamentöser Verfahren bei Alzheimer Demenz

### 1. Vorbemerkung

In Übereinstimmung mit allen aktuellen und relevanten Leitlinien sieht der VFA eine frühzeitige Diagnose sowie ein therapeutisches Gesamtkonzept als erfolgversprechendste Behandlung von Patienten mit dementiellen Erkrankungen. Dieses therapeutische Gesamtkonzept umfasst sowohl medikamentöse **als auch** psychosoziale Maßnahmen.

Der VFA schließt sich der Forderung der Deutschen Alzheimer Gesellschaft an, dass nicht eine Behandlungsform zugunsten einer anderen abgewertet werden kann. Medikamentöse und nichtmedikamentöse Behandlungsformen sollten nicht in einer sachlich ohnehin falschen „entweder-oder-Debatte“ in Konkurrenz zueinander gestellt werden.<sup>1</sup>

### 2. Formulierung und Splittung des Auftrags

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

Das IQWiG hat diesen Auftrag gesplittet in die Sub-Aufträge

- Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern bei Patienten mit Alzheimer Demenz, auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen (A05-19A)
- Nutzenbewertung von ginkgohaltigen Präparaten bei Patienten mit Alzheimer Demenz, auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen (A05-19B)
- Memantin bei Alzheimer Demenz (A05-19C)
- Nutzenbewertung von nichtmedikamentösen Therapien bei Patienten mit Alzheimer Demenz (A05-19D)

Im Folgenden wird daher davon ausgegangen, dass der Auftrag des G-BA für alle Therapieoptionen auf Patienten mit AD eingeschränkt ist.

### 3. Vergleich der Therapieoptionen untereinander

<sup>1</sup> Siehe Stellungnahme der Deutschen Alzheimer Gesellschaft zum Vorbericht in: IQWiG: Abschlussbericht A05-19A, S. 286-289.

Seite 1/5

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

Hauptgeschäftsführerin  
Cornelia Yzer



Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

„In Anlehnung an die Berichtspläne zur medikamentösen Behandlung der Alzheimer Demenz (A05/19A-C) wird auch für die nicht-medikamentöse Behandlung eine Nutzenbewertung hinsichtlich Mortalität und therapieassoziierter unerwünschter Ereignisse vorgenommen. Dies gewährleistet eine vergleichende Nutzenbewertung der verschiedenen Behandlungen.“<sup>2</sup>

Diese Ergänzung in Amendment 01 lässt darauf schließen, dass das IQWiG die Unteraufträge im Anschluss an die Bearbeitung in eine Gesamtbetrachtung einfließen lassen möchte. Bisher hat das IQWiG nur direkte Vergleichsstudien für einen Vergleich von Therapieoptionen zugelassen und sogar indirekte Vergleiche aufgrund seiner methodisch damit verbundenen Unsicherheiten abgelehnt. Es ist nun unklar wie die noch größeren Unsicherheiten auf Basis lateraler Vergleiche in der geplanten finalen Gesamtbetrachtung Berücksichtigung finden sollen. Durch eine Erweiterung der Einschlusskriterien in nur einigen der Therapieoptionen wird diese Problematik sogar noch verschärft.

Dementsprechend bleibt das angestrebte Ziel des Vergleichs der Therapieoptionen nach wie vor aus methodischen Gründen unerreichbar.

Seite 2/5

#### 4. Einschlusskriterien der Studien

Auf Basis eines Auftrags zur Bewertung der Therapieoptionen in der Indikation AD ist die in den Berichtsplänen vorgenommene Einschränkung der zu bewertenden Studien nachvollziehbar:

**Einschlusskriterium E1:** Patienten mit einer Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit z.B. vaskulärer Demenz.

**Ausschlusskriterium A2:** Studien, in die ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Demenz aufgrund einer Lewy Body Disease, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform eingeschlossen wurden

Für die Bewertung der **medikamentösen** Therapieoptionen wird die Studienselektion weiter eingeschränkt durch folgende Forderung: „Die Diagnosesicherung sollte dabei anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z.B. ICD-10, DSM-III-R oder NINCDS-ADRDA), wie in der einschlägigen EMEA-Publikation beschrieben..., erfolgt sein.“<sup>3</sup>

Für die **nicht-medikamentösen** Therapieoptionen hingegen gilt: „Unter Berücksichtigung epidemiologischer Prävalenzdaten...ist davon auszugehen, dass Demenzpatienten zu ca. 70% an einer Alzheimer Demenz erkrankt sind, weshalb auch Studien einge-

<sup>2</sup> Amendment 01 zu BP A05-19D

<sup>3</sup> Berichtsplan zu A05-19 A-C





Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

schlossen werden, in denen keine expliziten Angaben zu dem Demenztyp getroffen werden."<sup>4</sup>

Im Amendment 02 wird nach Kenntnis der Datenlage die Bewertung weiter ausgeweitet auf Studien, „in denen die Diagnose ‚Demenz‘ in den Einschlusskriterien nicht explizit gefordert wurde, aber deren Krankheitsdefinition auf Testresultaten aus den beiden Symptombereichen „Kognition“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens“ beruht.“

Somit wird erstens bei den Teilaufträgen mit zweierlei Maß gemessen. Zweitens bleibt offen und somit fraglich, ob in den Studien eine korrekte Ausschlussdiagnostik betrieben wurde und damit die Zielgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz beschrieben wurde. Denn medizinisch korrekt ist, dass Kognition und Störungen der ADL notwendige Voraussetzungen für eine Demenzdiagnose sind, aber keine hinreichenden. Der Hinweis des IQWiG auf eine(!) epidemiologische Quelle kann diesen Mangel nicht heilen.

Seite 3/5

Darüber hinaus ist es methodisch fraglich, die Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche nach Kenntnis der Datenlage zu ändern. Prinzip der evidenzbasierten Medizin ist das Suchen nach der besten verfügbaren Evidenz. Sind keine Studien nach der geplanten Strategie gefunden worden, muss demnach eine erweiterte Strategie festgelegt werden. Dies ist nach Verständnis der EbM jedoch nicht eine Erweiterung der Indikation sondern eine Erweiterung der Evidenzgrade, die betrachtet werden.

##### **5. Standardisierung der einzuschließenden Interventionen**

"Es werden nur solche Studien aufgenommen, die sich auf manualisierte oder zumindest eindeutig konzeptualisierte Behandlungsverfahren beziehen. Das heißt, die Intervention muss hinreichend operationalisiert und beschrieben sein, so dass sie nachvollziehbar ist und ggf. erneut angewendet werden kann (...). Für Kontrollbedingungen wird keine Standardisierung verlangt."<sup>5</sup>

Ergänzend sollte gefordert werden, dass medikamentöse Vor- und Begleitbehandlung der Patienten mit Antidementiva beschrieben und nachvollziehbar erläutert werden, inwiefern sichergestellt ist in der Studie, dass die beschriebenen Effekte der nichtmedikamentösen Behandlung nur auf sie zurückzuführen sind und von den möglichen Medikamenteneffekten klar getrennt wurden.<sup>6</sup>

"Für Kontrollbedingungen wird keine Standardisierung verlangt."

<sup>4</sup> Berichtsplan zu A05-19D

<sup>5</sup> Amendment 02 zu BP A05-19D

<sup>6</sup> Siehe dazu Graff et al. BMJ; 2006.



Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

Diese Aufweichung widerspricht einem fairen Vergleich der Therapien<sup>7</sup>, erweckt den Verdacht der Manipulation<sup>8</sup> und versieht die Aussagen der Studien mit einem hohen Maß an Bias.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass eine kontinuierlich durchgeführte medikamentöse Therapie mit Cholinesterase-Hemmstoffen oder Memantine heute ein übliches Einschlusskriterium bei der Durchführung von Studien zur Prüfung von nichtmedikamentösen Verfahren ist.<sup>9</sup> Durch solche Studien kann der Zusatznutzen durch das nicht-medikamentöse Verfahren nachweisen. Ein Wirkungsvergleich zwischen nicht-medikamentöser und medikamentöser Therapie jedoch ist mit solchen Studien nicht möglich. Die Effekte dieser Studien können nicht mit den Effekten aus plazebokontrollierten Studien zur medikamentösen Therapie verglichen werden, wie dies vom IQWiG angedeutet wurde.<sup>10</sup> Dies ist aus methodischer Sicht unzulässig.

Seite 4/5

## 6. Fazit

Die Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien nach Kenntnis der Datenlage ist methodisch bedenklich und erweckt den Verdacht der Manipulation. Statt der Ausweitung der Indikation hätten bei erfolgloser Suchstrategie weitere Evidenzlevel in die Betrachtung einbezogen werden müssen. Ferner führt die fehlende Standardisierung der Kontrollbedingungen zu Bias-behafteten Aussagen.

Für eine wissenschaftliche Nutzenbewertung von nicht-medikamentösen Behandlungen von Patienten mit Alzheimer Demenz wäre ein anderes Vorgehen nötig.

Die im Amendment 2 beschriebenen Änderungen führen zu keiner Annäherung an das Ziel einer vergleichenden Nutzenbewertung der verschiedenen medikamentösen mit nicht-medikamentösen Behandlungen. Im Gegenteil ist es aus methodischen Gründen nunmehr ausgeschlossen, auf dieser Basis einen wissenschaftlich begründeten Nutzenvergleich durchzuführen.

<sup>7</sup> Siehe z.B. ICH-E10: choice of control group.

<sup>8</sup> Siehe HTA-Newsletter Nr. 35 der Österreichischen Akademie der Wissenschaft, abrufbar unter <http://oeaw.ac.at/ita>, letzter Zugriff: 12.08.07.

<sup>9</sup> Graff et al. 2006.

<sup>10</sup> IQWiG: Abschlussbericht A05-19A, S. 184.



Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

Im Sinne eines multimodalen Therapieansatzes, der medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsformen in einem sich ergänzenden Nebeneinander versteht, scheint dieser Vergleich aber auch entbehrlich.

Berlin, 24.08.07

Seite 5/5

### **4.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen**

#### **4.3.1 Dr. Brigitte Grass-Kapanke**

**Adresse:**

Lerchenweg 20  
40822 Mettmann

**Persönliche Stellungnahme zum**

- **Berichtsplan zum Bericht „Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“ [Auftrag A05-19D] Version 1.0, Stand: 31. März 2006**
- **Amendment 1 zum Berichtsplan „Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“ [Auftrag A05/19D] 12.06.2006**
- **Amendment 2 zum Berichtsplan „Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“ [Auftrag A05/19D] Version 1.0 ,Stand: 23.07.2007**

Der o.g. Berichtsplan samt der dazugehörenden Amendments bietet die Grundlage zur Bewertung der nichtmedikamentösen Behandlungsansätze der Alzheimer Demenz. Diese wiederum ist Teil eines Gesamtauftrags des Gemeinsamen Bundesausschuss an das IQWiG bezüglich der **„Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten und Memantin und nichtmedikamentöser Behandlung bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich „untereinander“, (A05-19)**

Das IQWiG hat diese Aufgabe in mehrere Teilprojekte unterteilt. Für **„Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz“** liegt bereits ein abschließender Bericht vor, für **„Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“** ein Vorbericht, die Stellungnahme hat bereits stattgefunden. Derzeit stehen noch die Vorberichte zu **„Memantin bei Alzheimer Demenz“** sowie **„Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“** aus. Ein direkter Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen findet nicht statt, dieser wird lediglich im Vergleich der Bewertungen des IQWiG zu den verschiedenen Therapiemodulen bestehen.

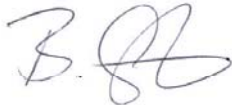
Umso essentieller ist die Forderung nach gleichen Einschlusskriterien der später in ihrer Wirksamkeit zu vergleichenden Studien. Diese Vorgehensweise war vom IQWiG auch geplant, wurde aber im Amendment 2 zum Berichtsplan A05-19D aufgehoben. Aufgrund der Schwierigkeit Studien ausfindig zu machen, die diesem wissenschaftlichen Anspruch genügen, wird nun auf die eindeutige Diagnose einer Demenz verzichtet und stattdessen reichen **„Demenzsymptome“** als Einschlusskriterium. Dieses Vorgehen ist nicht haltbar.

- Die vom IQWiG geforderten Symptome im Bereich „Kognition“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens“ sind zwar Kardinalsymptome einer Demenz, treten aber durchaus nicht nur im Rahmen einer Alzheimererkrankung (und um die soll es im Bericht

gehen) auf. Auch andere – reversible – Erkrankungen können diese Symptome hervorrufen. Symptome leiten den Weg zur Diagnose, sind aber ohne entsprechende klinische Einordnung nicht mit einer Diagnose zu verwechseln (auch wenn Blinddarmpatienten über Bauchschmerzen und Übelkeit klagen, sind Bauchschmerzen mit Übelkeit nicht zwingend durch eine Appendizitis verursacht).

- Darüber hinaus lässt die vage Formulierung „Es werden daher auch Studien eingeschlossen, in denen die Krankheitsdefinition auf Testresultaten aus den beiden Symptombereichen „Kognition“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens“ beruhte.“ eine klare Operationalisierung der als notwendig oder hinreichend erachteten Testresultate vermissen. Diese Vorgehensweise ist weder wissenschaftlich noch nach den vorangegangenen Diskussionen um die Bedeutung bestimmter Testergebnisse bei den bisherigen IQWiG Anhörungen nachvollziehbar.

Somit wird ein Vergleich der medikamentösen Therapieoptionen mit den nichtmedikamentösen Behandlungsformen aus wissenschaftlicher Sicht unmöglich.



Mettmann, den 27.08.07

Dr. B. Grass-Kapanke