

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

**Dokumentation und Würdigung der  
Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag: A09-05  
Version: 1.0  
Stand: 03.02.2012

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Ergänzungsauftrag Rivastigmin-Pflaster und Galantamin

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

18.12.2009

**Interne Auftragsnummer:**

A09-05

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>1 Dokumentation der Anhörung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Würdigung der Anhörung .....</b>	<b>2</b>
<b>3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>	<b>3</b>
<b>3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen,         Institutionen und Firmen .....</b>	<b>3</b>
<b>4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....</b>	<b>5</b>
<b>4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>5</b>
<b>4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen         Erörterung teilgenommen hat.....</b>	<b>5</b>
<b>4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>6</b>
<b>4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....</b>	<b>6</b>
4.4.1 Begrüßung und Einleitung.....	6
4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Relevanz verschiedener unerwünschter Ereignisse (Hautirritationen, gastrointestinale Nebenwirkungen) für Patienten.....	7
4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Arzneimittelsicherheit Rivastigmin Pflaster vs. Kapsel .....	14
4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes .....	17
<b>Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>21</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 25.07.2011 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 18.07.2011 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 22.08.2011 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 11.10.2011 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

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

## **2 Würdigung der Anhörung**

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

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

### 3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

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

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V.	Jansen, Sabine	nein	nein	ja	nein	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie	Adler, Georg	nein	nein	ja	nein	nein	nein
	Haupt, Martin	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH	Gaudig, Maren	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Fleischmann, Jochen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Wilbertz, Sabine	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH	Baier-Ebert, Monika	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Brinkman, Marc	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Färber, Lothar	ja	ja	nein	nein	nein	ja
	Moser, Sylia	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Müller, Beate	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Sieder, Christian	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Tracik, Ferenc	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 06/2011):

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>1</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und/oder hat die Einrichtung<sup>1</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

---

<sup>1</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.



#### 4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

##### 4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Adler, Georg	Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V. (DGGPP)
Fleischmann, Jochen	Janssen-Cilag GmbH
Gaudig, Maren	Janssen-Cilag GmbH
Haag, Susanne	IQWiG
Kaiser, Thomas	IQWiG
Kölsch, Heike	IQWiG
Moser, Sylia	Novartis Pharma GmbH
Reken, Stefanie	IQWiG
Rörtgen, Thilo	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Sieder, Christian	Novartis Pharma GmbH
Skipka, Guido	IQWiG
Tracik, Ferenc	Novartis Pharma GmbH
Wilbertz, Sabine	Janssen-Cilag GmbH
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)

##### 4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

<b>Organisation / Institution / Firma / Privatperson</b>
Deutsche Alzheimer Gesellschaft

### 4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	<b>Begrüßung und Einleitung</b>
<b>TOP 1</b>	Relevanz verschiedener unerwünschter Ereignisse (Hautirritationen, gastrointestinale Nebenwirkungen) für Patienten a) Relevanz für Patienten allgemein b) Ergebnisse der IDEAL-Studie
<b>TOP 2</b>	Arzneimittelsicherheit Rivastigmin-Pflaster vs. Kapsel
<b>TOP 3</b>	Verschiedenes

### 4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 11.10.2011, 10:15 bis 11:05 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

#### 4.4.1 Begrüßung und Einleitung

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich begrüße Sie zu dieser Erörterung zu Cholinesterasehemmern, in diesem Fall zu Rivastigmin-Pflaster und Galantamin. Ich freue mich, dass Sie gekommen sind, dass Sie der Einladung gefolgt sind.

Ich mache die üblichen Vorbemerkungen, erst einmal die technische Vorbemerkung, dass, wie Sie vermutlich wissen und auch gelesen haben, die Erörterung aufgezeichnet wird, protokolliert wird, dass Sie mit Ihrem Erscheinen hier nicht nur der Protokollierung, sondern auch der Veröffentlichung des Wortprotokolls zustimmen. Ich weise der Ordnung halber darauf hin, dass, falls Sie sich das doch noch anders überlegen sollten, Sie nicht an der Erörterung teilnehmen könnten. Aber ich nehme keinen wahr, der aufsteht und gehen möchte.

Der zweite Punkt, der damit zusammenhängt, ist, dass Sie bitte – wir auch – vor jeder Wortmeldung Ihren Namen sagen, damit sowohl die Aufzeichnung als auch der Protokollant folgen und die Äußerungen zuordnen können. Das vergisst man schon mal ab und zu; ich werde Sie dann noch einmal darauf hinweisen.

Der dritte Punkt ist: Das Ziel der Erörterung – das werden einige schon kennen – ist, unklare Punkte, die sich aus der Sichtung der Stellungnahmen ergeben haben, unsererseits zur Sprache zu bringen und möglichst zu klären. Das Ziel der Erörterung ist nicht oder jedenfalls nicht primär, noch einmal die schriftlichen Stellungnahmen zu wiederholen. Gehen Sie also im Grundsatz davon aus, dass wir Dinge, die wir jetzt hier nicht zur Sprache bringen, verstanden haben und dort keine Unklarheiten sehen. Falls irgendwelche Punkte nicht in der

Tagesordnung stehen, die Ihnen unbedingt auf dem Herzen liegen, besteht natürlich unter „Verschiedenes“ die Möglichkeit, das anzusprechen.

Damit komme ich zur Tagesordnung. Wir haben die verschickt. Gibt es dazu Nachfragen? – Nicht. Dann können wir, wenn es nicht noch Unklarheiten gibt, starten.

Ich rufe auf:

#### **4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Relevanz verschiedener unerwünschter Ereignisse (Hautirritationen, gastrointestinale Nebenwirkungen) für Patienten**

##### **a) Relevanz für Patienten allgemein**

**Heike Kölsch:** Es gab von mehreren Stellungnehmenden die Behauptung, dass unerwünschte Ereignisse in Form von Hautirritationen von den Patienten als weniger schwerwiegend wahrgenommen werden als solche gastrointestinaler Art. Da würde uns interessieren, ob es für diese Behauptung Belege gibt.

**Ferenc Tracik:** Um bei der Studienlage zu bleiben: Ein Beleg dafür ist der Prozentsatz an Studienabbrechern, also Patienten, die aufgrund dieser Nebenwirkungen – in dem Fall Hautirritationen – sich tatsächlich entschlossen haben, die Studie zu beenden. In der IDEAL-Studie – das ist die D2320, also die Zulassungsstudie für das EXELON-Pflaster – gab es eine relativ niedrige Abbrecherquote von nur 2 %. Das ist von der Studienseite her gesehen für uns ein harter Hinweis dafür, dass es für die Patienten von nicht so starker Relevanz ist.

Darüber hinaus haben wir in der Studie auch die Caregiver-Zufriedenheit gemessen und konnten dort sehen, dass es aus verschiedenen Gründen eine hohe Präferenz der Caregivers für das Pflaster gibt.

Darüber hinaus haben wir natürlich auch Erfahrungen aus der Verschreibung bei Patienten. Wir sehen, dass das eine relativ hohe Akzeptanz hat, sowohl bei den Patienten als auch bei den behandelnden Kollegen.

Wir haben auch erste Daten aus eher naturalistischen Studien, die wir Ihnen auch beigelegt haben, wo wir sehen, dass die Hautirritationen in relativ seltenen Fällen zum Abbruch der Therapie führen.

**Heike Kölsch:** Ich möchte kurz nachfragen. Das heißt, Sie kennen also auch kein Instrument, das abfragen würde, ob gastrointestinale Nebenwirkungen von den Patienten als schwerwiegender erlebt werden als Hautirritationen?

**Ferenc Tracik:** Um auf der Studienbasis zu bleiben: Wenn wir uns die Abbrecherquoten in den oralen Studien, also mit oral verfügbarem Rivastigmin, anschauen, dann haben wir gesehen, dass wir dort deutlich höhere Abbrecherquoten hatten. Die konnten wir deutlich minimieren, überhaupt das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen. Ich meine,

auch im klinischen Alltag – da kann Herr Prof. Adler sicherlich eher etwas dazu sagen als behandelnder Arzt – haben Übelkeit, Erbrechen und Durchfall eine ganz andere klinische Relevanz. Das kann ich sagen als jemand, der neun Jahre lang in der Neurologie und Psychiatrie als Arzt gearbeitet hat. Insbesondere - darauf möchte ich auch hinweisen - bei Patienten mit geringerem Körpergewicht oder einem geringeren Body-Mass-Index führen Übelkeit und Erbrechen sehr schnell zu einer klinischen Relevanz.

**Georg Adler:** Das kann ich ergänzen. Es ist tatsächlich so, dass die gastrointestinalen Nebenwirkungen, Übelkeit, Erbrechen, mit der Folge der Kreislaufwirkungen Patienten bettlägerig machen können, also eine ganz andere Qualität von Nebenwirkungen ist als eine Hautirritation.

**Thomas Kaiser:** Ich habe eine Nachfrage. Sie haben gerade gesagt, Sie hätten gesehen, dass Sie mit dem Pflaster im Vergleich zur oralen Darreichungsform die Rate von Studienabbrechern senken. In der IDEAL-Studie sehe ich im Vergleich zwischen Pflaster und Rivastigmin, wenn überhaupt, dann tendenziell mehr Abbrecher unter dem Pflaster in der Gesamtsumme wegen unerwünschter Ereignisse. Also kann die Behauptung, dass Sie insgesamt mit dem Pflaster die Anzahl der Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse reduzieren, nicht stimmen.

**Ferenc Tracik:** Da müssen wir natürlich immer darauf hinweisen, dass wir in einer Double-Dummy-Situation gemessen haben. Alle Patienten hatten auch ein Placebopflaster. Ich beziehe mich hier auf die großen Zulassungsstudien, die wir zur Zulassung der Kapsel gemacht haben.

**Thomas Kaiser:** Das ist natürlich ein schwieriger indirekter Vergleich. Sie könnten doch eher die Problematik Double-Dummy, welche Auswirkungen das hat, aus der Studie selber nehmen durch den Placeboarm. Da ist ja auch ein Dummy-Pflaster gegeben worden. Da haben Sie deutlich weniger Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse. Da kann das Dummy also nicht das Problem sein.

**Ferenc Tracik:** Was das Auftreten von Hautirritationen angeht, schon.

**Thomas Kaiser:** Aber nicht die Studienabbrecher. Wir haben deutlich weniger Studienabbrecher, statistisch signifikant weniger. Also kann das Dummy nicht die Erklärung dafür sein, dass Sie unter dem Pflaster tendenziell mehr Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse haben.

**Ferenc Tracik:** Nein, aber Hautirritationen, das erklärt das schon.

**Thomas Kaiser:** Auch bei den Hautirritationen haben Sie Unterschiede zwischen dem Placeboarm und dem Pflasterarm.

**Ferenc Tracik:** Das ist richtig.

**Thomas Kaiser:** Also kann das nicht allein durch das Pflaster, sondern muss durch das Rivastigmin-Pflaster bedingt sein. So ist ja die Studie angelegt, und so sind die Ergebnisse der Studie. Insofern kann ich erst einmal die Behauptung nicht nachvollziehen. Ich kann schon sehen, dass Sie sagen, in früheren Studien mit Kapseln haben Sie andere Raten von unerwünschten Ereignissen gesehen. Das kann aber ganz einfach auch an den unterschiedlichen Kollektiven zwischen den verschiedenen Studien gelegen haben. Dann haben Sie eine ganz andere Basisrate. Hier sehe ich ...

**Ferenc Tracik:** Sie beziehen sich auf welche Darstellung, um das kurz nachzuvollziehen?

**Thomas Kaiser:** Zum Beispiel Tabelle 31 auf der Seite 84. Da haben Sie 11 % Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter 10 cm<sup>2</sup> Pflaster, 9 % unter Rivastigmin oral und 6 % unter Placebo. Das lässt nicht die Behauptung zu, dass man mit dem Pflaster das reduziert gegenüber der Kapsel.

Das ist aber keine Frage, die für uns offen war. Sie sind nur in diese Richtung gegangen. Die eigentliche Frage, die für uns offen war, war diejenige: Gibt es Belege für die Behauptung, dass gastrointestinale Nebenwirkungen grundsätzlich als schwerwiegender empfunden werden als Hautirritationen? Das war die eigentliche Frage.

**Georg Adler:** Da muss ich aus medizinischen Gründen sagen: Das ist so offensichtlich, dass bislang keiner auf die Idee gekommen ist, das zu untersuchen. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind ja mit erheblichen Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens, Übelkeit, Durchfall, Exsikkose bis hin zur Bettlägerigkeit, verbunden. Das ist bei Hautirritationen im Allgemeinen nicht der Fall.

**Thomas Kaiser:** Da muss ich auch sagen, dass die Ergebnisse der IDEAL-Studie dagegen sprechen, dass es durchaus von den Patienten als schwerwiegend wahrgenommene Hautirritationen gibt, dass es auch Studienabbrecher wegen Hautirritationen gibt.

**Georg Adler:** Wieso spricht das dagegen?

**Thomas Kaiser:** Das spricht erst einmal dagegen, dass Hautirritationen in der Regel als weniger schwerwiegend empfunden werden. Uns geht es ja um die Gewichtung. Uns geht es darum, welche tatsächlichen Belege es dafür gibt – das könnte man ja gegebenenfalls aus Studien oder mit bestimmten Instrumenten ableiten –, dass gastrointestinale Nebenwirkungen, die ja auch ... gastrointestinale Nebenwirkungen, was in der MedDRA-Kodierung innerhalb einer Studie erfasst wird, sind ja auch verschiedene Dinge. Das ist etwas Schwerwiegenderes, und es sind weniger schwerwiegende Dinge. Also auch ein Magendrücken wird gegebenenfalls als gastrointestinale Nebenwirkung in der Studie kodiert. Das hängt ja auch davon ab, wie das der Studienarzt, die Studienärztin in der Studie entsprechend macht. Das heißt, man hat eine Menge von gastrointestinalen Nebenwirkungen. Auch dort wird es von den Patienten als weniger schwerwiegend und schwerwiegender empfundene Nebenwirkungen geben. Das sieht man ja auch an der Einstufung von mild, moderate, severe. Das ist ja eine Einstufung,

die die Patienten an der Stelle vornehmen. Unsere Frage, weil die Behauptung in den Stellungnahmen so ist, grundsätzlich werden gastrointestinale Nebenwirkungen schwerwiegender empfunden als Hautirritationen, ist: Was sind die Belege dafür? Die Studienergebnisse zeigen das eigentlich nicht.

**Ferenc Tracik:** Da müsste man sich tatsächlich zum Beispiel Laborwerte anschauen, inwiefern es zu Entgleisungen gekommen ist. Das haben wir natürlich in der Form nicht gemacht, dass wir das aufgeschlüsselt haben. Ich möchte Herrn Prof. Adler zitieren, das ist so offensichtlich gewesen, dass wir das nicht gemacht haben, dass wir ein Messinstrument ... Mir ist auch keines bekannt, um ganz ehrlich zu sein, welches gastrointestinale Nebenwirkungen vergleicht mit Hautirritationen insbesondere bei dieser Patientenklientel, wo ja eine Durchfallerkrankung, um mal dabei zu bleiben, bei einem moderat betroffenen Alzheimer-Patienten natürlich, was Lebensqualität des Patienten selbst, aber auch des Betreuers angeht, so massiven Einfluss hat.

**Thomas Kaiser:** Es geht nicht darum, das in Abrede zu stellen. Es geht nicht darum, in Abrede zu stellen, dass gastrointestinale Nebenwirkungen selbstverständlich für Patienten und Betreuer eine Belastung darstellen können. Das hängt ja davon ab, um welche Art von tatsächlicher Nebenwirkung es sich handelt, schwerwiegendere und weniger schwerwiegendere. Dauerhafter Durchfall wird ganz sicher für beide eine wesentliche Belastung darstellen. Es geht um den Vergleich zwischen – der ist grundsätzlich gemacht worden – Hautirritationen und gastrointestinalen Nebenwirkungen und um die allgemein getroffene Aussage, gastrointestinale Nebenwirkungen werden von Patienten als schwerwiegender empfunden als Hautirritationen. Noch einmal: Ihre Studienergebnisse zeigen das nicht in der IDEAL-Studie. Da gibt es ja eine Art von Ranking, die man da macht, nämlich mit mild, moderate, severe, wo also die Patienten oder die Betreuer eine solche Einstufung vornehmen, also als wie belastend das konkrete Ereignis empfunden wird.

**Ferenc Tracik:** Dann unterstellen Sie, dass eine moderate empfundene Hautirritation genauso schlimm ist wie eine moderate gerankte Durchfallerkrankung?

**Thomas Kaiser:** Ich unterstelle das nicht, sondern meine Frage ist: Gibt es für die Behauptung, die Sie gemacht haben – aus der Studie können wir es nicht ableiten; deswegen ist das für uns eine Unklarheit – und in den Stellungnahmen nicht belegt haben – keiner, der das gesagt hat –, tatsächlich einen Beleg, wie auch immer der gemacht worden ist oder wie auch immer Sie ihn sagen würden? Darum geht es. Es geht nicht darum, dass ich dieses oder jenes unterstelle, sondern es gibt eine Behauptung, die aufgestellt wurde in den Stellungnahmen, und ich frage nach der zugrunde liegenden Evidenz für die Behauptung.

**Georg Adler:** In Studien ist mir das nicht bekannt. Es ist mir auch kein Instrument bekannt, das das in irgendeiner sinnvollen Art und Weise erhebt. Die klinische Anschauung aus etlichen Hundert Patienten, die ich überblicke, ist, dass die Hautreaktionen auf das Rivastigmin-Pflaster im Allgemeinen aus einer lokalen Rötung und etwas Juckreiz bestehen,

die die Patienten nicht wesentlich beeinträchtigen und die leicht zu beseitigen sind, während Durchfall und Erbrechen, wenn sie unter Cholinesterasehemmertherapie bei einem Alzheimer-Patienten auftreten, die im Allgemeinen schon erheblich beeinträchtigen, und zwar in einem Ausmaß, wie ich es noch nie bei einem Pflaster erlebt habe.

**Ferenc Tracik:** Mir ist auch kein Werkzeug bekannt, wie wir das operationalisieren sollten. Wenn man so will, ist ein indirekter Hinweis für uns die Messung der Zufriedenheit der Caregivers, was mit den Patienten selbst aufgrund der Erkrankung relativ schwierig ist. Aber die Caregiverzufriedenheit war in dieser Studie eindeutig.

**Christian Sieder:** Vielleicht ist die Formulierung nicht so sauber. Wir reden hier über demente Patienten. Zu sagen, wie ein dementer Patient eine Nebenwirkung im Vergleich zu einer anderen Nebenwirkung, die er gar nicht hat, empfindet, ist, glaube ich, eine Frage, die nicht angemessen ist. Ich denke, man sollte mehr auf die objektive und medizinische Seite gehen, nicht wie es der Patient empfindet, sondern was die Nebenwirkung für eine medizinische Implikation hat. Da, denke ich, ist das, was Herr Adler gesagt hat, eigentlich das Entscheidende, dass eine Hautirritation medizinisch zwar unangenehm für den Patienten sein mag, aber medizinisch wesentlich geringere Implikationen hat als gastrointestinale Nebenwirkungen. Ich denke, das sollte die Aussage sein.

**Thomas Kaiser:** Ich vermute, wir sind uns einig, dass das von dem konkreten unerwünschten Ereignis abhängt. Unter gastrointestinalen Nebenwirkungen werden ja ganz viele Dinge erfasst. Wenn Sie sagen, länger anhaltender Durchfall, immer wieder Erbrechen, bin ich sofort dabei. Und wenn Sie sagen, Rötung an einer Stelle, bin ich auch dabei. Aber Sie haben auch Studienabbrüche wegen Hautirritationen in der Studie, und zwar auch als sehr schwerwiegend empfunden, die offensichtlich auch mit starken Schmerzen einhergehen.

**Georg Adler:** Schmerzen in keinem Fall, aber Juckreiz. Wie gesagt, ich überschaue etliche Hundert Patienten, die mit Rivastigmin-Pflaster behandelt worden sind. Da sind in keinem einzigen Fall Schmerzen aufgetreten. Patienten klagen über eine lokale Irritation, Rötung oder Juckreiz. Das ist das Maximum. Natürlich ist jede Qualität von Nebenwirkung grundsätzlich mit allen möglichen Schwierigkeitsgraden denkbar, aber was in der Praxis beobachtet wird, sieht schon anders aus. Da ist es so, dass die Hautnebenwirkungen im Allgemeinen für die Patienten nicht entfernt so belastend sind wie die gastrointestinalen Nebenwirkungen.

**Thomas Kaiser:** Wobei schon wichtig ist – das müssen wir uns noch einmal anschauen –, dass wir natürlich auch auf die Studienergebnisse schauen, weil das eben vergleichbare Bedingungen sind. Also was man in der Praxis bei dem Pflaster sieht mit einer bestimmten Art von Behandlung versus – das können auch ganz andere Patienten sein, die sich möglicherweise auf eine bestimmte Art und Weise nicht mehr äußern können – eine Behandlung mit Kapsel ist noch einmal eine andere Frage. Hier hat man ja kontrollierte Bedingungen. Das ist ja die ideale Umgebung, um zu prüfen, ob das in einem unterschiedlichen Ausmaß stattfindet. Sie haben ja am Anfang den Hinweis gegeben, Studienabbrecher aus bestimmten Gründen,

nämlich wegen Hautirritationen oder gastrointestinalen Nebenwirkungen. Das gucken wir uns an der Stelle noch einmal an.

**Christian Sieder:** Ich gebe Ihnen vollkommen recht, dass kontrollierte Bedingungen natürlich der Idealfall sind, um etwas zu beurteilen. Auf der anderen Seite: In diesem Fall hatten Sie im letzten Vorbericht zu den Rivastigmin-Kapseln das Nebenwirkungsprofil bemängelt, insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen. Wir haben darauf eine Applikationsform entwickelt, die das eben vermeidet, indem es die gastrointestinale Passage umgeht und transdermal aufgetragen wird. Ich meine, dass ich bei einer transdermalen Form das Problem der gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht habe, ist auf der anderen Seite so offensichtlich, dass ich dazu nicht unbedingt kontrollierte Bedingungen brauche.

**Ferenc Tracik:** Das möchte ich unterstreichen. Wenn ich noch einmal zu Ihrem Abschlussbericht zu den Kapseln zurückkommen darf, war ja das Fazit Ihrerseits, dass hier ein gewisser Nutzen für das Rivastigmin als Cholinesteraseinhibitor gezeigt ist, aber – ich zitiere wörtlich – ein erhöhtes Schadenspotenzial aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen besteht. Das ist natürlich etwas, was wir uns zu Herzen genommen haben und letztendlich adressieren durch die transdermale Applikation. Wenn Sie sich die Auftretenshäufigkeit von schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen in der IDEAL-Studie oder auch im klinischen Alltag anschauen, haben wir das zeigen können.

**Thomas Kaiser:** Wir stellen selbstverständlich die Ergebnisse dar. Die Ergebnisse zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen des Pflasters sind dargestellt. Es ist eine klare Aussage, dass gastrointestinale Nebenwirkungen unter der Kapsel häufiger sind. Aber man darf natürlich nicht die Augen vor anderen Dingen verschließen, die möglicherweise auftreten. Und deswegen stellen wir die Fragen. Wunderbar, wenn man mit einer bestimmten anderen Applikationsform bestimmte Probleme vermeidet. Man muss sich halt nur fragen, ob man neue Probleme schafft. Und genau darum kümmern wir uns. Genau das ist die Frage, die wir stellen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Dann scheinen hier keine weiteren Fragen mehr zu bestehen. Ich bin nicht tief in der Materie drin. Ich habe mich gerade gefragt: Wenn Sie sagen, in der transdermalen Form gibt es keine gastrointestinalen Nebenwirkungen mehr, dann frage ich mich, warum man in den Studien welche sieht. Das habe ich mich gefragt, aber, wie gesagt, ich bin nicht tief genug drin. Ich würde das als Plädoyer nehmen, sich die Studienergebnisse anzugucken und nicht theoretische Überlegungen darüber anzustellen, was sein könnte. Das ist ja auch die Grundlage, die wir verfolgen. Aber vielleicht habe ich etwas missverstanden.

**Ferenc Tracik:** Das möchte ich klarstellen, dass wir, wenn wir das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen gegen die Kapsel vergleichen, natürlich einen Unterschied gezeigt haben.



**Moderator Jürgen Windeler:** Das war aber nicht die Frage. Die Behauptung war, da wir transdermale Applikationssysteme entwickeln, kann es keine gastrointestinalen Nebenwirkungen mehr geben. Mir scheint es eher so zu sein, da wir über Pflaster reden, gibt es die offenbar doch, und zwar weniger als bei der Kapsel – das mag sein –, aber mehr als bei Placebo.

**Georg Adler:** Die geschehen auf der einen Seite durch die Passage der Substanz, auf der anderen Seite durch die cholinerge Wirkung. Der Teil bleibt natürlich erhalten bzw. weniger stark, weil halt die Spiegel gleichmäßiger sind.

**Ferenc Tracik:** Richtig.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ist die Dosierung die gleiche?

**Ferenc Tracik:** Die Dosierung Wirkstoff Kapsel versus Wirkstoff im Pflaster ist unterschiedlich, aber die Wirkspiegel sind natürlich gleich. Eine Anmerkung dazu: Wichtig ist aber auch zu sehen, dass nicht nur die Wirkspiegel gleich sind, sondern dass das An- und Abfluten der Medikation deutlich positiver in der Pflasterformulierung ist.

**Thomas Kaiser:** Letzter Hinweis: Deswegen ist es wichtig, auf die Daten zu gucken, um welche gastrointestinale Nebenwirkung es sich handelt. Sie sehen in den Studien überhaupt keinen Unterschied bezüglich Durchfall zwischen Pflaster und Kapsel. Die Behauptung, die Kapsel führt zu mehr Durchfall, lässt sich aus den Studien gar nicht ableiten, tendenziell – das kann man aber im Bereich der Schwankung sehen –, 6 %, also 1 % mehr unter dem Pflaster als unter der Kapsel. Man muss sich das also schon genau angucken. Dass Erbrechen häufiger ist, ist völlig richtig, aber Durchfall ist sicherlich nicht häufiger.

**Ferenc Tracik:** Erbrechen, Übelkeit sind häufiger.

**Thomas Kaiser:** Nur die Behauptung, schwerwiegende Sachen wie Erbrechen, Durchfall treten seltener auf, stimmt nicht. Erbrechen tritt seltener auf, nicht Durchfall. Gut auf die Daten gucken.

**Ferenc Tracik:** Dann einigen wir uns darauf, dass Erbrechen signifikant häufiger ist.

**Thomas Kaiser:** Das ist nicht in Abrede gestellt.

**Moderator Jürgen Windeler:** Nach dieser Einigung können wir den TOP 1 abschließen. Das war der TOP 1 insgesamt, oder haben wir etwas ausgelassen?

**Heike Kölsch:** Damit haben wir auch den zweiten Punkt erschöpfend geklärt.

**Moderator Jürgen Windeler:** Das war auch mein Eindruck.

Wir kommen zu

#### 4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Arzneimittelsicherheit Rivastigmin-Pflaster vs. Kapsel

**Heike Kölsch:** Da möchte wir gerne nach der Evidenz fragen für die Behauptung der Stellungnehmenden, dass das Pflaster einen Vorteil bezüglich der Arzneimittelsicherheit gegenüber der Kapsel besitzt. Und zwar gab es ja für das Rivastigmin-Pflaster Anfang letzten Jahres einen Informationsbrief für die Anwender, in dem noch einmal auf die unsachgemäße Anwendung hingewiesen wurde, dass eben mehrere Pflaster beim Patienten geklebt wurden und es aufgrund dessen zu einer Überdosierung mit entsprechenden Nebenwirkungen kam. Entsprechende Warnungen sind für die Kapsel, soweit ich weiß, nie veröffentlicht worden. Da ist jetzt unsere Frage – bei dem Pflaster war dieser Informationsbrief notwendig, bei der Kapsel waren keine vergleichbaren zusätzlichen Informationen nötig –, inwieweit das trotzdem dafür spricht, dass das Pflaster für den Patienten sicherer ist als die Kapsel.

**Ferenc Tracik:** Das ist richtig, dass wir die ärztlichen Kollegen darauf hingewiesen haben, dass es zu Überdosierungen durch Mehrfachkleben kommen könnte. Das sind natürlich Spontanreports, die wir aufnehmen und dann in Form von Informationen sozusagen an die medizinische Gemeinde aussenden. Um ganz ehrlich zu sein: Inwiefern es zu Überdosierungen oder auch Unterdosierungen in der Kapsel kommt, können wir nur adressieren, wenn uns das gemeldet wird. Was wir wissen, ist, wenn Medikamente neu auf den Markt kommen, wird häufiger gemeldet als bei Medikamenten, die schon viele Jahre im Markt sind. Ich will mal einen Vergleich ziehen: Unter Rivastigmin-Kapseln hatten wir diverse Probleme mit Pankreatitiden. Wir würden jetzt auch nicht sagen, das Pflaster ist jetzt sicherer, was eine Pankreatitis angeht, nur weil wir keine Spontanreports bekommen haben. Das bleibt ja weiterhin in der Fachinfo bestehen. Das ist die Obligation, die wir haben, wenn wir solche Meldungen haben, die dementsprechend zu kommunizieren.

**Thomas Kaiser:** Das kann ich alles nachvollziehen. Wir haben gar nicht die Behauptung aufgestellt, dass zum Beispiel Kapseln eine höhere Arzneimittelsicherheit haben. Es ist ja auch ein Unterschied zwischen Arzneimittelsicherheit und Nebenwirkungsprofil. Es geht ja auch um die Anwendung. Aber in den Stellungnahmen wurde die Behauptung aufgemacht, das Pflaster hat eine höhere Arzneimittelsicherheit als die Kapsel. Und hier wieder für uns die Frage – das ist ja auch in Ihrer Stellungnahme so behauptet worden –: Woher kommt die Behauptung – noch einmal: das ist etwas anderes als das Nebenwirkungsprofil –, dass die Arzneimittelsicherheit des Pflasters höher ist als die Arzneimittelsicherheit der Kapsel? Was ist der Grund für die Behauptung? Wenn Sie sagen, da gibt es im Grunde genommen keinen Unterschied oder das eine hat das, das andere hat das und selbstverständlich muss man das aufnehmen, was mit den Spontanmeldungen ist, und gegebenenfalls muss man einen Informationsbrief schreiben, das kann ich alles nachvollziehen. Aber es geht einfach um diese Behauptung.

**Ferenc Tracik:** Wie Sie sicher wissen, ist auch die nicht optimale Anwendung eines Medikaments eine Nebenwirkung. Was wir schon alleine durch die Verordnungszahlen sehen, ist, dass die Kapseln tendenziell unterdosiert sind. Die Patienten werden sicher aufgrund der

Nebenwirkungen nicht in den optimalen Bereich gebracht, jedenfalls nicht so, wie sich das alle wünschen. Wir denken, dass zum Beispiel da aus Arzneimittelsicherheitsgründen, wenn wir uns die Verordnungszahlen für das Patch angucken, das 10-cm<sup>2</sup>-Pflaster deutlich häufiger eingesetzt wird. Für uns ist der Missuse ein arzneisicherheitsrelevanter Aspekt. Das wollte ich dazu sagen.

**Georg Adler:** Ergänzend dazu. Es ist ja so, dass beim Pflaster prinzipiell die Kontrollmöglichkeit besteht, ob der Patient behandelt wird oder nicht – das Pflaster klebt halt oder nicht –, während bei einer oralen Medikationsgabe, was sehr häufig ist ... Das sind leicht bis mittelschwer demente Patienten, die in häuslicher Umgebung zum Teil mit einer noch nicht so wirklich richtig stehenden Versorgung auch im Sinne ihrer Selbstständigkeit sind. Die nehmen dann halt die Medikamente, vergessen es, nehmen sie unter Umständen mehrfach, sodass da vielleicht irrtümliche Mehrfacheinnahme von Medikamenten ... Oder die Angehörigen geben ihnen die Medikamente, Patienten schlucken sie unzuverlässig, zum Teil weil sie sie nicht nehmen möchten oder weil sie ratlos sind, wie man das macht, und die sind dann in irgendeiner Sofafüllung oder werden dort vermutet, sodass die Angehörigen die Medikamente noch einmal geben. Von daher ist das etwas anderes als Arzneimittelsicherheit im engeren Sinne. Aber bei der oralen Gabe gibt es eine erheblich größere Unsicherheit, ob der Patient das in der gewünschten Dosierung oder mehrfach intus hat, während beim Pflaster – das klebt halt auf – die Kontrolle für den pflegenden Angehörigen oder auch für mich als behandelnden Arzt, ob der Patient richtig in ausreichender Dosierung behandelt ist, gegeben ist.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich kann das, was Sie sagen, alles nachvollziehen. Ich möchte auf die Frage von Frau Kölsch zurückkommen. Nach dem, was Sie beschreiben, wäre es doch eigentlich so, dass man eine ergänzende Information haben muss, die auf eine unsachgemäße Anwendung der oralen Medikation hinweist und nicht umgekehrt. Das ist das, was uns wundert.

**Georg Adler:** Es ist wahrscheinlich so: Wenn da mehrere Pflaster kleben, das sieht man natürlich. Das sieht auch der Hausarzt beim Hausbesuch und sagt: Hoppla, da läuft etwas schief. – Wenn aber der Patient die Medikation oral mehrfach eingenommen hat, dann erfährt man das ja eigentlich nicht. Deswegen ist das vielleicht ein Hinweis auf mehr Sicherheit durch das Pflaster.

**Ferenc Tracik:** Und alleine durch das Prozessieren von Nebenwirkungsmeldungen ergibt sich das, dass, wenn wir das gemeldet bekommen, wir das dann so kommunizieren. Wenn uns Überdosierungen gemeldet werden, wird das dementsprechend publiziert. Ich kann nicht aus einer Meldung einen Umkehrschluss machen und zu einer anderen Formulierung etwas melden.

**Thomas Kaiser:** Völlig klar. Wie gesagt, es geht um die Behauptung, das andere ist sicherer. Das war für uns einfach behauptet, nicht belegt und aufgrund des Briefes zu dem Pflaster zumindest infrage gestellt.

**Ferenc Tracik:** Was würden Sie sich denn als Beleg wünschen, was die Arzneimittelsicherheit angeht?

**Thomas Kaiser:** Das ist ja mit der Pharmakovigilanz nicht so ganz einfach. Ich weiß gar nicht, ob man das so allgemein sagen kann, dass das eine sicherer als das andere ist. Ich wüsste gar nicht unbedingt, wie man das belegen kann. Es ging mir darum, dass Sie diese Behauptung aufgemacht haben. Sie müssen das ja in der praktischen Anwendung beobachten. Jetzt haben Sie eine Nebenwirkung möglicherweise durch eine Überdosierung von bestimmten Dingen, also beispielsweise gastrointestinale Nebenwirkungen. Dann werden Sie die Dosis an der Stelle reduzieren. Das heißt, Sie beziehen die zu geringe Dosis ein in den Bereich Arzneimittelsicherheit. Das ist ein Spiel, das hin und her geht. Man gibt möglicherweise zu viel, dadurch kommt die Nebenwirkung. Dann ist man aber in einer Unterdosierung, was auch ein Problem ist. Ich weiß nicht, wie man diese allgemeine Behauptung belegen könnte. Aber das war auch gar nicht unser Ziel. Wir haben keine Aussage getroffen, die Kapsel ist grundsätzlich sicherer, sondern die Aussage war, das Pflaster ist grundsätzlich sicherer. Das war für uns erstaunlich.

**Georg Adler:** Was man sagen kann, ist, dass eben die Applikation des Pflasters einfach sicherer, zuverlässiger und besser kontrollierbar ist. Das ist schon ein erheblicher Vorteil sowohl für die Behandler als auch für die Angehörigen und für die Patienten sowieso.

**Thomas Kaiser:** Aber das hat offenbar dazu geführt, dass das doch so oft problematisch wurde, dass Sie eine Warnmeldung herausgeben mussten.

**Georg Adler:** Aber das ist eine positive Konsequenz dieser Kontrollmöglichkeit.

**Thomas Kaiser:** Man weiß nicht, ob das bei Kapseln überhaupt in dem Ausmaß passiert.

**Georg Adler:** Oh, sicher.

**Thomas Kaiser:** Ja. Oh, sicher ist ...

**Georg Adler:** Ich gehe davon aus. Ich glaube, ich habe die Anschauung, um das beurteilen zu können.

**Ferenc Tracik:** Das ist ein gefährlicher Umkehrschluss. Davor möchte ich schon warnen, dass Sie dann sagen: Wenn es bei der Kapsel nicht gemeldet oder nicht gesammelt und nicht publiziert worden ist, dann ist das da kein Problem.

**Moderator Jürgen Windeler:** Das IQWiG macht keine Aussage zur Arzneimittelsicherheit. Wenn Sie jetzt eine Aussage machen in den Kommentaren, das eine ist sicherer als das

andere, dann stellen wir uns die Frage, wo die Belege sind. Die Belege können nicht nach unserer und nach anderer Leute Auffassung darin liegen, dass – bei allem Respekt vor klinischen Anwendern – Sie sagen, ich habe den Eindruck, dass das so stimmt. Ich kann das sogar nachvollziehen, dass Sie den Eindruck haben, aber das sind keine Belege. Ich glaube auch, dass die Belege nicht aus Spontanmeldesystemen kommen können. Da haben Sie schon auf die Probleme, die auch uns bekannt sind, hingewiesen. Andererseits, wenn man sich für die Arzneimittelsicherheit und für die Frage interessiert, ob Patienten unter Alltagsbedingungen die Medikamente in der und der Form einnehmen, dann kann man, glaube ich, Studien, Erhebungen, wie immer man das nennen will, aufsetzen, um das zu überprüfen, auch im Vergleich zum Pflaster zu überprüfen. Ich glaube schon, dass es Möglichkeiten außerhalb des Spontanmeldesystems gibt, die Aussage, die Arzneimittelsicherheit von dem einen ist anders als die von dem anderen, zu untersuchen. Aber das ist nicht der entscheidende Punkt. Der entscheidende Punkt ist im Moment: Gibt es Daten, Belege, Evidenz, die die Aussage, das eine ist sicherer als das andere, stützen? Mein Eindruck ist, dass auch Sie sagen, diese Daten, Belege gibt es nicht.

**Georg Adler:** Indirekt, wenn man auf wissenschaftliche Daten rekurriert, ist in der anderen Studie von Winblad Caregiver preference ... Wenn die befragt werden, warum sie tatsächlich das Pflaster der Kapsel vorziehen, dann ist Punkt 1, dass tatsächlich following schedule, dass tatsächlich die Medikation zuverlässiger möglich ist, und zweitens easy to use, also dass wir das tatsächlich besser handhaben können. Ich denke, diese beiden Gesichtspunkte lassen schon darauf schließen, dass diejenigen, von denen man die zuverlässigsten Informationen über das Einnahmeverhalten und die Sicherheit der Medikation bei den Alzheimer-Patienten gewinnen kann, zu einem ganz überwiegenden Anteil der Meinung sind, dass das besser mit dem Pflaster geht.

**Moderator Jürgen Windeler:** Gibt es weitere Unklarheiten auf unserer Seite? - Nicht. Weitere Wortmeldungen zu diesem Tagesordnungspunkt? – Auch nicht. Dann verlassen wir diesen Tagesordnungspunkt.

Wir kommen zu

#### **4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes**

Gibt es Ihrerseits Wortmeldungen hierzu? Gibt es Dinge über die gerade angesprochenen Punkte hinaus, die Sie zur Sprache bringen möchten?

**Georg Adler:** Ich denke, es ist schon so, dass alleine die Verfügbarkeit einer solchen Behandlungsform für viele Patienten und Angehörige einen großen Vorteil darstellt. Es gibt sehr viele Situationen, in denen Patienten nur einmal am Tag von Angehörigen gesehen werden, oder auch Patienten mit mittelschwerer Demenz, die tatsächlich alleine leben, für die das die zuverlässigste, sinnvollste und überhaupt machbarste medikamentöse Behandlungsoption mit einem Acetylcholinesterasehemmer darstellt. So kommt man zur begründeten Beruhigung der Angehörigen und auch des Arztes, wenn man kommt und sieht,

dass die Zuverlässigkeit, dass die Medikation durchgeführt wird, da gegeben ist. Ich kenne etliche Patienten, bei denen, wenn das so nicht ginge, man den Betreuungsaufwand intensivieren müsste. Dann müsste zweimal am Tag die Sozialstation zur Medikamentenverabreichung kommen.

Zweitens: Es ist so, dass die Angehörigen das favorisieren, weil zum Beispiel bei vielen Patienten, die nicht willens sind, die Medikation einzunehmen, oder die Schluckstörungen bei der Alzheimer-Erkrankung aus verschiedensten Gründen haben, der Kontakt entlastet wird um das Verhandeln der Medikation. Da können die Angehörigen mit ihren Patienten etwas Schöneres machen, als sich mit ihnen zu streiten, ob sie Medikamente einnehmen. Das ist eine Situation, die nicht ganz selten ist. In der Situation ist die Verfügbarkeit einer Pflasterapplikationsform von Cholinesterasehemmern eine wesentliche Bereicherung.

**Sylia Moser:** Ich habe noch einen Punkt, den ich gerne anbringen würde, und zwar geht es um die Bewertung des Rivastigmin-Pflasters mit 5 cm<sup>2</sup>. Hier möchte ich betonen, dass das wirklich nur einen Aufdosierungsschritt darstellt – das ist auch so in der Fachinformation des Pflasters dargestellt – und dass hier schon unterschiedliche Maßstäbe angesetzt wurden, weil in vorherigen Berichten die Aufdosierungsschritte auch nicht für die Bewertung herangezogen wurden. Das möchte ich hier noch einmal herausstellen.

**Thomas Kaiser:** Das ist nicht ganz richtig. Wir haben aus den anderen Studien, wenn es denn Arme mit niedrigeren Dosierungen gab, die auch dargestellt und dazu durchaus auch Aussagen getroffen. Es ist ja nicht einfach nur eine Aufdosierung, sondern es ist ein separater Studienarm, der hier dargestellt ist. Und wir stellen die Ergebnisse dar. Das wird dann für das Pflaster bei der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses möglicherweise keine weitere Bedeutung haben, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss sagt, 5 cm<sup>2</sup> sind die Aufdosierungsdosierung. Aber selbstverständlich sind die Ergebnisse in dieser Studie, wie sie sind. Wenn man 5 cm<sup>2</sup> einsetzen würde, sieht man keine Wirksamkeit.

**Ferenc Tracik:** Uns ging es nur darum, das noch einmal ganz klarzustellen, dass das als Aufdosierungsschritt gedacht ist und, wie gesagt, bei der richtigen Anwendung auch so gemäß der Fachinformation eingesetzt wird.

**Moderator Jürgen Windeler:** Gibt es weitere Wortmeldungen?

**Christian Sieder:** Ich wollte noch einmal auf den Punkt der unterschiedlichen Methodik kommen. Es ist ja bei der alten Beurteilung der Kapsel, die einen Hinweis auf einen Zusatznutzen gefunden hat, der Effekt mittels Cohens'd bzw. Hedges'g gemessen worden. Es ist damals nicht angewandt worden, dass eine Effektschwelle von 0,2 festgelegt worden wäre, was jetzt bei der Beurteilung des Pflasters passiert ist. Auf die Art und Weise kommt es halt zu sehr diskrepanten Ergebnissen, weil sich einfach inzwischen die Methodik geändert hat. Es ist für uns schwer nachvollziehbar, warum jetzt bei der Beurteilung des Pflasters eine andere Methodik angewendet werden soll, als das im alten Bericht der Fall war.

**Thomas Kaiser:** Das ist ja ausführlich im Berichtsplan beschrieben, in der Erörterung zum Berichtsplan diskutiert worden. Selbstverständlich entwickelt sich eine Methodik weiter. Die Relevanzbetrachtung ist inzwischen bei den Bewertungen etwas ganz Wesentliches. Wenn Sie sich das AMNOG anschauen, auch dort ist inzwischen die Relevanzbetrachtung verankert. Der Zusatznutzen muss nicht nur geringfügig, sondern mindestens gering sein. Man muss sich das natürlich angucken. Ich glaube auch, dass die Behauptung, dass dadurch ein Problem entstehen würde, nicht gegeben ist. Sie sehen hier ganz unterschiedliche Effektstärken – auch das würde man natürlich beurteilen – zwischen dem, was Sie bei dem Pflaster sehen, und dem, was Sie beispielsweise bei der Rivastigmin-Kapsel sehen, also tatsächlich auch betrachtet, ohne dass man einen Schwellenwert ansetzt, die konkrete Effektstärke, die man beobachtet. Und wenn Sie, was ja sehr sinnvoll ist, auch auf Responderanalysen gehen, haben Sie ein unsicheres Ergebnis, wenn Sie sich die Studien insgesamt anschauen. Da brauchen Sie also an der Stelle gar nicht den Punkt mit der Relevanzbetrachtung machen, sondern Sie haben ein unsicheres Ergebnis bezüglich der Responderanalysen. Und das ist natürlich eine vernünftige Art der Auswirkungen, sich auch anzuschauen, was beim individuellen Patienten passiert, wie viel Veränderung dort stattfindet.

**Christian Sieder:** Bezüglich der Responderanalysen sind wir der Ansicht, wir reden hier von einer Studie, die nicht für Responderanalysen gepowert war. Es wird nicht behauptet, dass der Effekt in die Größenordnung eines großen Effekts kommt. Aber über den Powerverlust, den man über die Responderanalyse hat, ist es nicht verwunderlich, dass der Effekt nicht mehr nachweisbar ist. Die Studie war geplant auf einen Mittelwertsvergleich. Ich denke, das sollte auch die Betrachtung sein, die zur Beurteilung herangezogen wird.

**Sylia Moser:** Ich möchte noch einmal ganz kurz auf den Punkt eingehen, den Sie eben gebracht haben, Herr Kaiser. Natürlich entwickelt sich Methodik weiter; das ist ja auch gut und richtig so. Allerdings ist es schon schwierig, dann einen Wirkstoff mit unterschiedlichen Maßstäben zu bewerten, zudem das Methodenpapier 4 erst im September veröffentlicht wurde. Das war ja erst der Fall, nachdem der Vorbericht veröffentlicht wurde. Wenn man einen Auftrag hat und da verschiedene Darreichungsformen eines Wirkstoffes bewertet, muss man schon die gleichen Kriterien ansetzen.

**Thomas Kaiser:** Ich kann nur noch einmal sagen: Der Berichtsplan ist längst veröffentlicht, längst diskutiert worden. Auch in anderen Berichten ist diese Methodik diskutiert worden. Wir haben uns lange darüber unterhalten. Da muss man nicht auf die Methoden 4.0 warten. Das ist ja projektspezifisch hier alles ausführlich beschrieben worden. Sie müssen sich die Ergebnisse aus A05-19A, dem ersten Bericht, nur anschauen. Wenn Sie die Schwelle ansetzen, dann haben Sie nach wie vor die Belege für die oralen Darreichungsformen bei der Kognition. Da ändert sich überhaupt nichts daran, weil Sie ja einen bestimmten Effekt haben. Sie haben nur in den Studien zum Pflaster diesen Effekt in der Stärke nicht.

Und zu Ihrem Argument, die eine Studie ist nicht darauf gepowert, Powerverlust: Wir haben zwei Studien, sogar doppelte Menge an Daten. Die beiden Studien zusammen zeigen die

Unsicherheit in der Responderanalyse, zeigen auch die nicht so große Effektstärke im Bereich der Mittelwertdifferenzen.

**Ferenc Tracik:** Ich möchte kurz einwenden, dass Sie ganz explizit unsere japanische Studie nennen als zweite Studie.

**Thomas Kaiser:** Ja.

**Ferenc Tracik:** O. k.

**Guido Skipka:** Noch ein Kommentar zu Ihnen: Nach unserer Methodik, wenn man auf Mittelwertebene bleibt, verlangen wir, dass eine gewisse Relevanzschwelle überschritten wird. Wenn wir auf binärer Ebene sind, also bei Responderanalysen, verlangen wir das hier erst einmal nicht für die Skalen. Das heißt, die Power ist bei Responderanalysen vermutlich dann doch höher, als wenn man auf Mittelwertebene geht nach unserer Methodik.

**Moderator Jürgen Windeler:** Weitere Wortmeldungen? – Auf unserer Seite? – Dann beende ich die Erörterung. Ich bedanke mich sehr, dass Sie da waren. Ich bedanke mich für Ihre Fragen und natürlich für Ihre Antworten, für Ihre Kommentare. Damit beende ich die Sitzung. Ich wünsche Ihnen einen angenehmen Heimweg und Resttag.



**Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.1 Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. ....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.2 Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie         (DGGPP) .....</b>	<b>A 5</b>
<b>A 1.3 Janssen-Cilag GmbH .....</b>	<b>A 8</b>
<b>A 1.4 Novartis Pharma GmbH.....</b>	<b>A 20</b>

## **A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A 1.1 Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.**

#### **Autoren:**

Jansen, Sabine

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen  
Stellungnahme zum Vorbericht A09-05  
Prof. Dr. Jürgen Windeler  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln



Deutsche  
Alzheimer  
Gesellschaft e.V.  
Selbsthilfe Demenz

Berlin, den 19. August 2011

### **Stellungnahme der Deutschen Alzheimer Gesellschaft zum Vorbericht des IQWiG, Auftrag A09-05**

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Windeler,

zum Vorbericht des Auftrages A09-05 nehmen wir wie folgt  
Stellung:

#### **1. Galantamin**

Eine Verbesserung im Bereich der kognitiven Leistungs-  
fähigkeit ist für Patienten und Angehörige relevant. Die  
kognitive Leistungsfähigkeit ist von Bedeutung u.a. bei der  
Orientierung, bei der Kommunikation und der Beschäftigung.  
Von daher sehen wir in dem Beleg für einen Nutzen in diesem  
Bereich einen Grund, Galantamin (wie auch andere  
Cholinesterasehemmer) als Therapieoption zu erhalten. Der  
Einsatz im Einzelfall ist selbstverständlich in Hinblick auf  
mögliche Unverträglichkeiten zu prüfen.

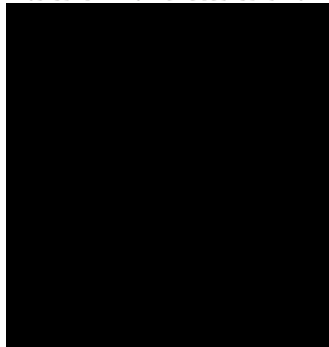
#### **2. Rivastigmin-Pflaster**

Zu der Bewertung des Pflasters als Darreichungsform  
möchten wir folgende Argumente in die Diskussion einbringen,  
die unserer Meinung nach bisher keine Berücksichtigung  
gefunden haben.

Demenzkranke Personen haben oft Schwierigkeiten auf Grund  
von Schluckstörungen Tabletten einzunehmen. Auch gibt es  
immer wieder Verweigerungshaltungen gegenüber der  
Einnahme von Medikamenten. Viele Angehörige zerkleinern  
deshalb Tabletten zur leichteren Einnahme, was für die

#### **Anschrift:**

Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.



#### **Vorstand:**

1. Vorsitzende:  
Dipl.-Inf. Helke von Lützu-Hohlbein,  
München  
2. Vorsitzende:  
Pfarrerin Ulrike Knebel, Dortmund  
Beisitzer:  
Ingrid Fuhrmann, Berlin  
Prof. Dr. med. Alexander Kurz, München  
Heidmarie Hawel, Gera  
Bärbel Schönhof, Bochum  
Karin Stöcker, Schlüchtern

#### **Mitgliedschaften:**

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

Speiseröhre möglicherweise nicht ungefährlich ist. Für diese Patienten ist das Pflaster als Darreichungsform sehr viel einfacher in der Anwendung, wie Angehörige berichten. Hautirritationen und –schäden scheinen da im Vergleich ungefährlicher und ein Pflaster auch sinnvoller in der Anwendung, weil nicht Teile von Medikamenten bei der Einnahme „verloren“ gehen. Dieser Aspekt ist natürlich in den Studien nicht erfasst, sollte aber dennoch Berücksichtigung finden. Außerdem ist ein Schaden wegen häufiger auftretender Hautirritationen möglicherweise auf die Empfindlichkeit auf Pflaster allgemein zurück zu führen und nicht auf das Pflaster mit diesem Wirkstoff. Auch dieser Umstand sollte bei einer Bewertung berücksichtigt werden. Für Patienten, die auf Rivastigmin Kapsel (oder andere Cholinesterasehemmer) mit Übelkeit oder anderen gastrointestinalen Nebenwirkungen reagieren, sowie für Patienten mit Schluckbeschwerden stellt das Rivastigmin-Pflaster aus unserer Sicht eine sinnvolle Alternative dar.



Unverständlich ist, warum der statistisch signifikante Nutzen beim Rivastigmin-Pflaster (10cm<sup>2</sup>) im klinischen Globalurteil bei der Bewertung des Nutzens keine Rolle mehr zu spielen scheint.

Mit freundlichen Grüßen

Im Namen des Vorstandes der Deutschen Alzheimer Gesellschaft

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'S. Jansen'.

Sabine Jansen  
Geschäftsführerin

## **A 1.2 Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und /psychotherapie (DGGPP)**

### **Autoren:**

Adler, Georg  
Haupt, Martin

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft  
für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie (DGGPP)

vom 2011-08-22

zum Vorbericht des IQWiG

**Auftrag A09-05:Cholinesterasehemmer bei Alzheimer De-  
menz - Ergänzungsauftrag: Rivastigmin Pflaster und Ga-  
lantamin**

Mit der folgenden Stellungnahme möchte die DGGPP die Aussagen des Vorberich-  
tes bewerten und weist in diesem Zusammenhang auf ihre Stellungnahme vom  
16. Mai 2010 zum vorläufigen Berichtsplan

**Auftrag A09-05 „ Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz – Ergänzungsauftrag: Rivastigmin-Pflaster und Galantamin“,  
Vorläufiger Berichtsplan, Version 1.0 vom 08. April 2010**

und darin gemachten hin.

Leider finden haben die Anregungen der DGGPP wie der Vorbericht zeigt, keinen  
oder nur geringfügigen Eingang gefunden. Deshalb sei die bereits dort ausführlich  
formulierte Kritik nochmals kurz angerissen:

- Die Wahl des Kriteriums von Cohen's  $d$  0,2 ist arbiträr und nicht begründet.
- Die Globalurteile sowie die Beurteilung durch die Angehörigen oder andere pfle-  
genden Personen werden nicht ausreichend gewürdigt.
- Die Durchführung der Responderanalysen post hoc ist nicht angemessen, da die  
Studien nicht dafür geplant und gepowert wurden.

- Das Gleiche gilt für die post hoc ersonnenen Subgruppenanalysen, z.B. Rivastigmin-Pflaster bei den über 75jährigen. Die betreffende Studie war nicht zum Nachweis eines solchen Gruppenunterschiedes angelegt oder gepowert.

Die prinzipiellen Vorteile der Pflasterapplikationsform für Pharmakokinetik, Arzneimittelsicherheit und Compliance werden nicht ausreichend gewürdigt.

Die DGGPP sieht weiterhin einen erheblichen Diskussionsbedarf. Der vorgelegte Vorbereicht enthält Vorgehensweisen, die wissenschaftlich nicht internationalen Standard entsprechen. Zu etlichen methodischen Aspekten sollte medizinischer Sachverstand hinzugezogen werden.

PD Dr. Martin Haupt

Prof. Dr. Georg Adler

Berlin, den 22.8.2011



### **A 1.3 Janssen-Cilag GmbH**

**Autoren:**

Gaudig, Maren

Fleischmann, Jochen

Wilbertz, Sabine

**Stellungnahme des Unternehmens Janssen-Cilag GmbH  
zum IQWiG-Vorbericht  
"Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Ergänzungsauftrag: Rivastigmin-  
Pflaster und Galantamin" [Auftrag A09-05] vom 18.07.2011**

**1. Ergänzung Publikation**

Das Manuskript zu GAL-ITA-2 wurde am 30.03.2011 zur Veröffentlichung im *Journal of Alzheimer's Disease* akzeptiert. Zur Vervollständigung der verfügbaren Literatur wird das eingereichte Manuskript mit dieser Stellungnahme als Anlage 1 nachgereicht. Da sich jedoch noch kleinere Änderungen in den Druckfahnen ergeben können, bitten wir, zu diesem Zeitpunkt, auf eine Veröffentlichung zu verzichten. Sobald die Publikation final ist, werden wir sie Ihnen selbstverständlich zur Verfügung stellen.

Scarpini E et al. Cessation versus continuation of galantamine treatment after 12 months of therapy in patients with Alzheimer's disease : a randomized, double blind, placebo controlled withdrawal trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011, *in press*

**2. Bewertungen von Originalstudien**

**GAL-JPN-3**

***Erzeugung der Randomisierungsfrequenz:***

Das IQWiG stellt in Kapitel 5.2.1.2 auf Seite 36 fest, dass die adäquate Erzeugung der Randomisierungsfrequenz aufgrund fehlender Angaben im übersetzten Methodenteil unklar ist. Die Janssen-Cilag GmbH wurde vom IQWiG im Rahmen der Herstelleranfragen nicht gebeten, diesen Teil des Clinical Study Reports zu übersetzen, stellt ihn jedoch dem IQWiG, auf Basis der bestehenden, individuell abgeschlossenen Vertraulichkeitsvereinbarung, als Anlage 2 zu dieser Stellungnahme zur Verfügung.

Der Anlage 2 lässt sich entnehmen, dass die Randomisierung im Block Assignment mit Hilfe von SAS Data Step in einer uniformen Verteilung Galantamin 16mg, Galantamin

24mg, Placebo von 1:1:1 erfolgte. Nachdem zufällige uniforme Ziffern durch die RANUNI Funktion mit Hilfe von SAS Data Step generiert wurden, sind diese durch Dynamic Data Exchange (DDE) in Excel transferiert worden. Das Assignment Sheet wurde mit Visual Basic (VB) in Excel angefertigt. Weitere Details und Spezifikationen sind der Anlage 2 zu entnehmen.

Wir bitten diese ergänzenden Informationen in Tabelle 7 bei der Erstellung des Abschlussberichtes zu berücksichtigen.

**Verzerrungspotential und Nichtberücksichtigungsanteil:**

Das IQWiG berücksichtigt die Ergebnisse der GAL-JPN-3 Studie in der Dosierung 24mg nicht, da der Nichtberücksichtigungsanteil > 30% beträgt. Die Janssen-Cilag GmbH hat ergänzend den relevanten Abschnitt des Clinical Study Reports übersetzt und stellt diesen dem IQWiG, auf Basis der bestehenden, individuell abgeschlossenen Vertraulichkeitsvereinbarung, als Anlage 3 zu dieser Stellungnahme zur Verfügung. Die folgende Tabelle stellt zusammenfassend die Patient Disposition dar:

	Placebo	Galantamin 16mg	Galantamin 24mg	Gesamt
Anzahl Patienten, die Studie beendet haben	118	107	88	313
Anzahl Patienten, die Studie vorzeitig beendet haben	23 (27,1%)	23 (24,6)	38 (33,4%)	84 (26,8%)
Consent withdrawal	3 (3,5%)	5 (5,4%)	6 (5,3%)	14 (16,7%)
Unsuitable as subject	1 (1,2%)	1 (1,1%)	2 (1,8%)	4 (4,8%)
Adverse event	11 (13%)	12 (12,9%)	25 (22%)	48 (57,1%)
Loss/change of caregiver	5 (6%)	1 (1,1%)	1 (0,9%)	7 (8,3%)
Did not come to hospital	1 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,2%)
Other	2 (2,4%)	4 (4,3%)	4 (3,5%)	10 (11,9%)

Quelle: Clinical Study Report, Kapitel 16, 16.2.1; CTD Summary Modul 2.5, S.57

Da der Nichtberücksichtigungsanteil in allen, insbesondere der 24mg-Gruppe, wie oben beschrieben, erklärt werden konnte, sollten die Ergebnisse der 24mg-Gruppe in den jeweiligen Tabellen 14-16 des Vorberichtes für die Endpunkte *Aktivitäten des täglichen Lebens* (DAD), *begleitende Psychopathologie* (BEHAVE-AD) und *kognitive Leistungsfähigkeit* (ADAS-J cog) aufgenommen und in den entsprechenden Metaanalysen berücksichtigt werden.

#### DAD-Ergebnisse

	N	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Placebo, Differenz (95%-KI)	p-Wert
GAL 24mg	88	-1,8 (4,2)	0,4 [-0,9;1,7]	0,5295

Quelle: Clinical Study Report, Kapitel 14, Tabelle 14.2.69, S. 228; Tabelle 14.2.70, S. 229

#### BEHAVE-AD-Ergebnisse

	N	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Placebo, Differenz (95%-KI)	p-Wert
GAL 24mg	88	-0.6 (4,3)	-1.0 (-2.2; 0.1)	0,0787

Quelle: Clinical Study Report Kapitel 14, Tabelle 14.2.69, S. 228; Tabelle 14.2.70, S. 229

#### ADAS-J cog-Ergebnisse

	N	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Placebo, Differenz (95%-KI)	p-Wert
GAL 24mg	88	-0.49 (4,8)	-1.92 (-3,40; -0,44)	0,0109

Quelle: Clinical Study Report, Tabelle 11.4.21; Tabelle 11.4.22, S. 112

#### Responderdarstellung (Verschlechterung $\geq 4$ Punkte):

	N	ADAS-J cog Verbesserung $\geq 4$ Punkte, N (%)	Behandlungsunterschied zu Placebo, 95%-KI	p-Wert
GAL 24mg	88	20/88 (22,7%)	(-0,05; 0,17)	0,3009

Quelle: Clinical Study Report, Kapitel 14, Tabelle 14.2.11, S. 135; Tabelle 14.2.12, S. 136

## **GAL-JPN-5**

### ***Erzeugung der Randomisierungsfrequenz:***

Das IQWiG stellt in Kapitel 5.2.1.2 auf Seite 36 fest, dass die adäquate Erzeugung der Randomisierungsfrequenz aufgrund fehlender Angaben im übersetzten Methodenteil unklar ist. Die Janssen-Cilag GmbH wurde vom IQWiG im Rahmen der Herstelleranfragen nicht gebeten, diesen Teil des Clinical Study Reports zu übersetzen, stellt ihn jedoch dem IQWiG, auf Basis der bestehenden, individuell abgeschlossenen Vertraulichkeitsvereinbarung, als Anlage 4 zu dieser Stellungnahme zur Verfügung.

Der Anlage 4 lässt sich entnehmen, dass die Randomisierung im Block Assignment mit Hilfe von SAS Data Step in einer uniformen Verteilung Galantamin 16mg, Galantamin 24mg, Placebo von 1:1:1 erfolgte. Nachdem zufällige uniforme Ziffern durch die RANUNI Funktion mit Hilfe von SAS Data Step generiert wurden, sind diese durch Dynamic Data Exchange (DDE) in Excel transferiert worden. Das Assignment Sheet wurde mit Visual Basic (VB) in Excel angefertigt. Weitere Details und Spezifikationen sind der Anlage 4 zu entnehmen.

Wir bitten diese ergänzenden Informationen in Tabelle 7 bei der Erstellung des Abschlussberichtes zu berücksichtigen.

## **GAL-ITA-2**

Im Vorbericht weist das IQWiG darauf hin, dass es „auffällig [sei], dass die Patienten der Placebo-Gruppe sowohl hinsichtlich der Aktivitäten des täglichen Lebens als auch hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten mit schlechteren Baselinewerten in die doppelblinde Studienphase starteten als die Patienten der Galantamin-Gruppe“ (Vorbericht, S.27).

Die Auswertungen im Study Report zeigen, dass Patienten, die nach der offenen Behandlungsphase in die Behandlungsgruppe mit Galantamin randomisiert worden sind, einen mittleren ADAS-cog Wert von 20,08 Punkten (SD 8,47) und Patienten in der Behandlungsgruppe mit Placebo einen mittleren ADAS-cog Wert von 25,44 Punkten (SD 8,97) aufweisen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist jedoch nicht statistisch signifikant (vgl. Clinical Study Statistical Report, S.101, ANCOVA Auswertung).

Für den Endpunkt *Aktivitäten des täglichen Lebens*, gemessen mit dem DAD, zeigt sich ein Mittelwert für Patienten in der Galantamin-Gruppe von 75,06 Punkten (SD 19,43), für Patienten in der Placebo-Gruppe von 59,20 Punkten (SD 22,69). Auch diese Unterschiede sind nicht signifikant (vgl. Clinical Study Statistical Report, S.102, ANCOVA Auswertung).

***Verzerrungspotential und Nichtberücksichtigungsanteil:***

Auf Studienebene wird dieser Studie ein niedriges Verzerrungspotential zugeschrieben. Jedoch auf der Ebene der Endpunkte DAD, ADAS-cog und CIBIC-plus wird ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des Nichtberücksichtigungsanteils von jeweils > 10% beschrieben (Vorbericht, S.67). Darüberhinaus wurde für die Analyse des Endpunktes ADAS-cog Verschlechterung  $\geq 4$  Punkte bemerkt, dass Angaben, warum die Patienten in der Analyse nicht berücksichtigt werden konnten und welche Patienten dies waren, fehlten.

Basierend auf den Informationen des vorliegenden Clinical Study Statistical Reports und des akzeptierten Manuskripts von Scarpini (2011) stellt Janssen-Cilag folgende Informationen zur Verfügung:

Die Mehrzahl der Behandlungen in der offenen Phase wurde aufgrund von AEs (n=37, 14.6%) oder aus persönlichen Gründen (n=26, 10,2%) abgebrochen. In der doppelblinden Phase der Studie erfolgte die Mehrzahl der Therapieabbrüche aufgrund von „poor efficacy“, was dem Erreichen des Endpunktes der Verschlechterung  $\geq 4$  Punkte auf

dem ADAS-cog entspricht. Dies bezieht sich sowohl auf die Galantamin- als auch auf die Placebo-Gruppe (n=23, 30,3%; n=26, 41,3%, respectively).

141 von 176 Patienten, die in die offene Studienphase eingeschlossen wurden, verschlechterten sich um < 4 Punkte auf dem ADAS-cog und waren damit Responder. 76 Patienten wurden in die Galantamin-Gruppe und 63 in die Placebo-Gruppe randomisiert.

Insgesamt nahmen 37 der 176 Patienten nicht an der doppelblinden Phase teil: 29 (16.5%) aufgrund einer Verschlechterung des ADAS-cog  $\geq$  4 Punkte und damit des Erreichens des klinischen Endpunktes; einer Zurücknahme der Einverständniserklärung (n=6, 3,4%), Adverse Event (AE) (n=1, 0,6%), und anderer Gründe (n=1, 0,6%) (vgl. Clinical Study Statistical Report, Tabelle 8.1, S.89, Scarpini, 2011).

36 Patienten (47,4%) der Galantamin-Gruppe und 19 Patienten (31,7%) der Placebo-Gruppe beendeten die Gesamtstudie ohne Erreichen des Endpunkts ADAS-cog Verschlechterung  $\geq$ 4 Punkte.

126 der 139 zu Beginn der doppelblinden Studienphase eingeschlossenen Patienten wurden in die ITT-Analyse einbezogen, 69 aus der Galantamin- und 57 aus der Placebo-Gruppe. 13 Patienten hatten keine post-baseline Efficacy Parameter und wurden daher aus der ITT- Population ausgeschlossen. Die Gründe für den Therapieabbruch sind wie folgt:

Galantamin	Placebo	Gesamt	Gründe
1	0	1	Poor efficacy
0	4	4	Persönliche Gründe
3	1	4	Adverse events
2	0	2	Patient nicht kooperativ
1	0	1	Tod
0	1	1	Andere Gründe
<b>7</b>	<b>6</b>	<b>13</b>	<b>Summe</b>

Quelle: Clinical Study Statistical Report GAL-ITA-2, S.90; Scarpini, 2011

Basierend auf diesen Angaben ergibt sich folgender Nichtberücksichtigungsanteil für die einzelnen Patientengruppen und gesamt:

	<b>Galantamin</b>	<b>Placebo</b>	<b>gesamt</b>
ADAS-cog	9,2%	9,5%	9,4%

Quelle: Clinical Study Statistical Report GAL-ITA-2, S.97-98, Scarpini, 2011

Der Nichtberücksichtigungsanteil des Endpunkts ADAS-cog ist in allen Gruppen niedriger als 10%, der Nichtberücksichtigungsanteil insgesamt, wie vorab beschrieben, ist erklärbar. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene kann daher für die Endpunkte *Aktivitäten des täglichen Lebens, kognitive Leistungsfähigkeit und klinisches Globalurteil* als „niedrig“ eingestuft werden (Vorbericht, S.68, Tabelle 22).

Ergänzend gibt die folgende zusammenfassende Darstellung Auskunft über die Gründe für den Therapieabbruch während der doppelblinden Studienphase:

<b>Galantamin, n(%)</b>	<b>Placebo, n(%)</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Gründe</b>
23 (30,3%)	26 (41,3%)	49	Poor efficacy, d.h. ADAS-cog $\geq$ 4
4 (5,3%)	7 (11,1%)	11	Persönliche Gründe
7 (9,2%)	3 (4,8%)	10	Adverse events
2 (2,6%)	0 (0%)	2	Patient nicht kooperativ
2 (2,6%)	1 (1,6%)	3	Poor Adherence
2 (2,6%)	7 (11,1%)	9	Andere Gründe
<b>40</b>	<b>44</b>	<b>84</b>	<b>Summe</b>

Quelle: Scarpini, 2011

### CIBIC-plus Ergebnisse

Für den CIBIC-plus wurde jeweils die Anzahl der Patienten im Vergleich zur vorangegangenen Visite verglichen. Zu Beginn der doppel-blinden Studienphase war die Information zum CIBIC-plus von 67 Patienten der Galantamin-Gruppe und 55 Patienten der Placebo-Gruppe verfügbar. Aufgrund des Erreichens des primären



Endpunktes der Verschlechterung des ADAS-cog  $\geq 4$  Punkte (vgl. Clinical Study Statistical Report, Tabelle 9.2, S.91) reduzierte sich die Zahl der Patienten, auch in Bezug auf die Ergebnisse des CIBIC-plus kontinuierlich. Mit Abschluss der Studie (Visite 10) waren für alle Patienten der Galantamin-Gruppe (n=37) und der Placebo-Gruppe (n=19) Werte für den CIBIC-plus verfügbar.

Da der Nichtberücksichtigungsanteil erklärt werden konnte, können die Ergebnisse für CIBIC-plus in Tabelle 23 aufgenommen werden:

	N	Stabilität oder Verbesserung	p-Wert
GAL 16mg	37	25 (67,6%)	0,6955
Placebo	19	12 (63,1%)	

Quelle: Clinical Study Statistical Report GAL-ITA-2, S. 105

### 3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

#### ***Operationalisierung der Zielgrößen***

Die Cholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin oral wurden bereits im Auftrag A05-19A aus dem Jahre 2007 bewertet. Donepezil und Rivastigmin oral wurden zudem in dem 2009 veröffentlichten Rapid Report (A09-03) unter Berücksichtigung der Allgemeinen Methoden der Version 3.0, auf deren Basis auch der vorliegende Vorbericht erstellt worden ist, bewertet. Es ist daher davon auszugehen, dass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse, entsprechend des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) "Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Produkten und Memantin bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich untereinander" erreicht werden soll. Um diese Vergleichbarkeit zu gewährleisten, sollten für alle Wirkstoffe die verwendeten Zielgrößen übereinstimmen. Es lässt sich jedoch feststellen, dass für die neu aufgenommenen Zielgrößen *Interventions- und Erkrankungsbedingter Aufwand* und *Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung* keine Operationalisierung erfolgt ist. Weder im

Berichtsplan noch im Vorbericht finden sich Hinweise, welche Informationen für diese Zielgrößen geprüft worden sind. Eine Konkretisierung und ergänzende Bewertung für Donepezil und Rivastigmin oral wäre zu begrüßen, um die Vergleichbarkeit der Berichte zu Cholinesterasehemmern zu erhalten.

***MENFIS als japanische Zielgröße für Aktivitäten des täglichen Lebens***

Die MENFIS Skala (Mental Function Impairment Scale) wurde für die Anwendung in Japan entwickelt (Nakamura et al. 2007, S.104). Die MENFIS Skala ist für die alleinige Anwendung und Auswertung validiert (Homma, 1991; Homma 2000) und wurde im Rahmen der Zulassungsstudien GAL-JPN-3 und GAL-JPN-5 eingesetzt. Die folgenden Ergebnisse sind berichtet:

Studie	Dosierung	N	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Placebo Differenz [95%-KI]	p-Wert
GAL-JPN-3	GAL 16mg	109	1,4 (7,4)	-2,3 [-4,2;-0,4]	0,0204
	GAL 24mg	88	1,5 (7,4)	-2,2 [-4,3;-0,2]	0,0332
	Placebo	117	3,7 (7,4)		
GAL-JPN-5	GAL 16mg	191	1,6 (5,2)	-0,5 [-1,6;0,5]	0,3141
	GAL 24mg	192	1,9 (5,2)	-0,3 [-1,3;0,8]	0,6089
	Placebo	191	2,2 (5,2)		

Quelle: GAL-JPN-3, Clinical Study Report, Kapitel 14.2-69, S. 216-217,  
 GAL-JPN-5, Clinical Study Report, Kapitel 14.2-29, S.265.

MENFIS ist eine von drei Subskalen der japanischen Version des CIBIC-plus, dem CIBIC-plus J (Nakamura, 2007). Die beiden anderen im CIBIC-plus J genutzten Subskalen sind DAD und BEHAVE-AD (Homma, 2006).

Im IQWiG Vorbericht werden DAD und BEHAVE-AD als separate Instrumente für die Endpunkte *Aktivitäten des täglichen Lebens* (DAD) bzw. *begleitende psychopathologische Symptome* (BEHAVE-AD) verwendet (Vorbericht, S.16). Die dritte Subskala des CIBIC-plus J, MENFIS, wird im Vorbericht des IQWiG jedoch nur als ergänzendes Messinstrument für das *klinische Globalurteil* betrachtet (Daten wurden weder dargestellt noch in die Metaanalyse einbezogen, vgl. Vorbericht, S. 16, Tabelle 2).

Die MENFIS Skala wurde auch von der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) für die Evaluation genutzt (Perras, 2005). Sie wurde als funktionelles Maß neben dem DAD und weiteren Maßen für die *Aktivitäten des täglichen Lebens* wie dem AD Cooperative Study/Activities of Daily Living inventory (ADCS/ADL), Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale (ADFACS), Instrumental Activities of Daily Living (IADL) und anderen eingesetzt (Perras, 2005). Der MENFIS ging gemeinsam und gleichwertig neben diesen Skalen in die Bewertung des funktionellen Outcomes ein (Perras, 2005).

Das IQWiG gibt für die Operationalisierung der Zielgrößen an, dass „... jeweils nur eine Skala (vorzugsweise derjenigen, die insgesamt am häufigsten verwendet wurde) dargestellt und ausgewertet [wurde]...“ (Vorbericht, S.17).

Die Verwendung der japanischen Skala MENFIS, zur Ergänzung der Bewertung der *Aktivitäten des täglichen Lebens*, könnte die Aussagekraft der Nutzenbewertung in Bezug auf diesen funktionellen Endpunkt erhöhen. Zwar leisten individuelle Skalen immer einen Beitrag zur Gesamtskala, es gibt allerdings keine wissenschaftliche Begründung DAD und BEHAVE-AD separat zu betrachten, nicht aber MENFIS. Daher ist es sinnvoll, alle drei Instrumente gesondert in der Bewertung zu analysieren.

Daher schlagen wir vor, den MENFIS als ergänzende funktionelle Skala für die Operationalisierung der Zielgröße *Aktivitäten des täglichen Lebens* im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse zu berücksichtigen.

## Referenzen:

Homma N, Niina R, Ishii T, Hasegawa K. Development of a new rating scale for dementia in the elderly: Mental Function Impairment Scale (MENFIS) (auf Japanisch). *Rohnen-seishin-igaku-zaashi (Japanese Journal of Geriatric Psychiatry)*. 1991;2:1217-1222.

Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T, E2020 Study Group. Clinical Efficacy and Safety of Donepezil on Cognitive and Global Function in Patients with Alzheimer's Disease. A 24-Week, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Japan. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2000, 11:299-313

Homma A, Nakamura Y, Kobune S, Haraguchi H, Kodani N, Takami I, Matsuoka J, Matsuda H, Kusunoki T the SKETCH Study Group. Reliability Study on the Japanese Version of the Clinician's Interview-Based Impression of Change. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2006, 21:97-103.

Nakamura Y, Homma A, Kobune S, Tachibana Y, Satoh K, Takami I, Nagai S, Sakai M, Fukuta H, Matsuda H, Hashimoto H, Kusunoki T the SKETCH Study Group. Reliability Study on the Japanese Version of the Clinician's Interview-Based Impression of Change. Analysis of Subscale Items and 'Clinicians Impression'. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2007, 23:104-115.

Perras C, Shukla VK, Lessard C, Skidmore B, Bergman H, Gauthier S. Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials (Technology Report no 58). Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005, [http://cadth.ca/media/pdf/217\\_cholinesterase\\_tr\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/217_cholinesterase_tr_e.pdf), abgerufen am 18.08.2011.

Scarpini E, Bruno G, Zappala G, Adami M, Richarz U, Gaudig M, Jacobs A, Schäuble B. Cessation versus continuation of galantamine treatment after 12 months of therapy in patients with Alzheimer's disease : a randomized, double blind, placebo controlled withdrawal trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011, *in press*.

#### **A 1.4 Novartis Pharma GmbH**

**Autoren:**

Baier-Ebert, Monika

Brinkman, Marc

Färber, Lothar

Moser, Syla

Müller, Beate

Tracik, Ferenc

## **Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht A09-05**

### **(Cholinesterasehemmer – Ergänzungsauftrag: Rivastigmin-Pflaster/ Galantamin)**

#### **Zusammenfassung:**

Im Februar 2007 stellte das IQWiG im Abschlussbericht A05-19A den Nutzen der oralen Darreichungsform von Rivastigmin fest. Damals lautete das Fazit (Seite ix): „Während es im direkten Vergleich Hinweise auf einen Zusatznutzen durch Rivastigmin gegenüber Donepezil bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens gibt, hat Rivastigmin andererseits auch ein größeres Schadenspotenzial.“

Im Dezember 2009 beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss das IQWiG mit einem Ergänzungsauftrag zur vorliegenden Nutzenbewertung Cholinesterasehemmer (Abschlussbericht A05-19A). Ziel des Ergänzungsauftrags war es, den Nutzen von Rivastigmin in der Darreichungsform als transdermales Pflaster zu bewerten. Das IQWiG kommt im Vorbericht A09-05 zu der Feststellung, dass kein Beleg für einen Nutzen von Rivastigmin als transdermales Pflaster vorliegt.

Diese Schlussfolgerung ist aus den nachfolgend genannten Gründen unzutreffend:

1. Während es für das Rivastigmin-Pflaster mit 10 cm<sup>2</sup> einen Hinweis auf einen Nutzen gab, fand sich kein Hinweis auf einen Nutzen für die 5 cm<sup>2</sup> Dosierung. Eine Nutzenbewertung des therapeutischen Effekts des 5 cm<sup>2</sup> Pflasters ist jedoch nicht sinnvoll, da das Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>) in Deutschland lediglich zur Aufdosierung verwendet wird. Deshalb kann, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten, nur das Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) unter Wirksamkeitsgesichtspunkten berücksichtigt werden.
2. In der IDEAL-Studie zeigte sich eine signifikant bessere Verträglichkeit des Rivastigmin-Pflasters (10 cm<sup>2</sup>) gegenüber der Rivastigmin-Kapsel (12 mg) im Hinblick auf für Cholinesterasehemmer typische Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen. Auch generell traten gastrointestinale Nebenwirkungen unter der Kapsel (12 mg) signifikant häufiger als unter dem Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) auf ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ -Test).
3. In der IDEAL-Studie fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) und der oralen Darreichungsform hinsichtlich der Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens ( $p = 0,691$ ), kognitive Leistungsfähigkeit ( $p = 0,447$ ) und begleitende psychopathologische Symptome ( $p = 0,804$ ). Zusätzlich wurde im Abschlussbericht A05-19A ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Rivastigmin p.o. hinsichtlich der Aktivitäten des täglichen Lebens gegenüber Donepezil ausgesprochen. Zusätzliche Daten aus einer naturalistischen Beobachtungsstudie belegen anhand einer Fragebogenerhebung unter pflegenden Angehörigen deutliche Vorteile der transdermalen Gabe im Vergleich zur Kapsel sowohl hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten als auch für Alltagskompetenz und Verhalten. Weiterhin wird eine deutliche Erleichterung des Pflegeaufwands mit der transdermalen im Vergleich zur oralen Darreichungsform belegt. Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Rivastigmin-Pflaster gegenüber Rivastigmin p.o. bezüglich der Lebensqualität der pflegenden Angehörigen kann somit angenommen werden.
4. Die IDEAL-Studie war weder für eine Responderanalyse noch für den Nachweis der Überlegenheit des Pflasters gegenüber der Kapsel gepowert. Die Fallzahlberechnung der IDEAL-Studie basiert auf den primären Zielkriterien: Gesamtveränderung des Ausgangswerts im ADAS-cog und ADCS-CGIC und Gesamtveränderung des

Ausgangswerts im ADCS-ADL. Es wurde die Überlegenheit gegenüber Placebo sowie die Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Rivastigmin-Kapsel überprüft. Methodisch erscheint es somit nicht nachvollziehbar, aus den Ergebnissen der IDEAL-Studie auf das Fehlen eines Zusatznutzens gegenüber der oralen Darreichungsform zu schließen bzw. die Responderanalyse zur Bewertung heranzuziehen.

5. Zur Evaluierung der Wirksamkeit hinsichtlich der Aktivitäten des täglichen Lebens wurde im Abschlussbericht A05-19A ein Nutzen der Rivastigmin-Kapseln anerkannt, zusätzlich zu einem Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Donepezil. Dies basierte auf dem Effektschätzer Cohen's d, der oberhalb der Grenze für einen Effekt lag (0,2), auch wenn das untere Ende des Konfidenzintervalls zum Effektschätzer unter 0,2 lag. Im Vorbericht A09-05 hingegen wird nun kein Nutzen anerkannt, obwohl hier dieselbe Situation vorliegt: Der Effektschätzer Hedges' g liegt noch über der Grenze für einen Effekt, das untere Ende des Konfidenzintervalls liegt unter dieser Grenze. Die Forderung, das Konfidenzintervall müsse für einen Nutznachweis komplett oberhalb der 0,2 liegen, wurde somit nur bei der Bewertung des Pflasters angewandt. Die Anwendung unterschiedlicher Kriterien zur Nutzenbewertung zweier Darreichungsformen ein und derselben Substanz ist nicht nachvollziehbar.
6. Der Endpunkt „klinisches Globalurteil“ (gemessen mit dem ADCS-CGIC) zeigt einen eindeutigen Effekt zugunsten des Rivastigmin-Pflasters (10 cm<sup>2</sup>). Es ist nicht nachvollziehbar, warum diese Daten nicht in die Bewertung des IQWiG aufgenommen wurden.
7. Letztlich widerspricht der Vorbericht des IQWiG der durch die europäische (EMA) und amerikanische (FDA) Zulassungsbehörde erteilten Zulassung von Rivastigmin als transdermales Pflaster bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz, die aufgrund der IDEAL-Studie erteilt wurde. Mit der Zulassung ist der Nutzen eines Medikaments als festgestellt anzusehen.

## **(1) Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien**

In die Bewertung der transdermalen Darreichungsform wurden zwei Studien einbezogen: die von der EMA und FDA geforderte Zulassungsstudie IDEAL sowie eine speziell für den japanischen Markt und die japanische Zulassung durchgeführte Studie (D1301-Studie).

### **1.1 Bewertung des Rivastigmin-Pflasters mit 5 cm<sup>2</sup>**

Im Vorbericht A09-05 (Seite xiii) für das Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>) wurde dargelegt, dass sich bei der Bewertung im Bereich Kognition kein Hinweis auf einen Nutzen ergab. Die getroffenen Aussagen zum Vergleich Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>) mit Placebo beruhen ausschließlich auf den Daten der D1301-Studie. Diese Studie wurde durchgeführt, weil die japanische Zulassungsbehörde aufgrund der zahlreichen kulturellen, sozialen und genetischen Unterschiede zwischen Kaukasiern und Japanern zusätzliche Studien mit japanischen Patienten fordert. In Japan ist Rivastigmin als transdermales Pflaster nicht nur in der Erhaltungsdosis 10 cm<sup>2</sup> für leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz zugelassen, analog der europäischen Zulassung, sondern auch in den Aufdosierungsgrößen 2,5 cm<sup>2</sup>, 5 cm<sup>2</sup> und 7,5 cm<sup>2</sup> (Aufdosierung alle vier Wochen), um bei der Aufdosierung maximale Sicherheit zu gewährleisten, die in dieser Bevölkerungsgruppe notwendig scheint.

In Deutschland und Japan wird Rivastigmin als 5 cm<sup>2</sup> transdermales Pflaster lediglich als Aufdosierungsschritt zum Erreichen der Erhaltungsdosis verwendet. In der deutschen Fachinformation zum Rivastigmin-Pflaster heißt es wie folgt: „Die Einleitung der Behandlung

erfolgt mit Exelon 4,6 mg/24 Stunden [5 cm<sup>2</sup>]. Wenn dieses nach mindestens vierwöchiger Behandlung nach Einschätzung des behandelnden Arztes gut vertragen wird, sollte auf die empfohlene wirksame Dosis von 9,5 mg/24 Stunden [10 cm<sup>2</sup>] erhöht werden.“ Die Daten der IDEAL-Studie zeigen, dass bei etwa 96 % der ITT-Patienten auch tatsächlich eine Aufdosierung auf das 10 cm<sup>2</sup> Pflaster erfolgen kann.

Die Ergebnisse der japanischen Studie für den Behandlungsarm mit 5 cm<sup>2</sup> sind aus den oben genannten Gründen irrelevant für die Nutzenbewertung des Rivastigmin-Pflasters: Aus methodischen Gründen können die Daten aus dem Behandlungsarm mit 5 cm<sup>2</sup> nicht für Auswertungen zu Nutzen und Nebenwirkungen einer Dauertherapie mit Rivastigmin berücksichtigt werden.

Die Bewertung von Galantamin im selben Vorbericht A09-05 beschränkt sich auf die höchste Dosis. Der Aufdosierungsschritt mit 8 mg ist nicht in die Bewertung eingeflossen (Vorbericht A09-05, Seite 47: „Falls mehrere Galantamin-Dosierungen verfügbar waren, wurde die höchste Dosis (i. d. R. 24 mg) in die Analyse einbezogen“).

Zusammenfassend können also – da das 5 cm<sup>2</sup> Rivastigmin-Pflaster in Deutschland ebenso einen Aufdosierungsschritt darstellt – nur die Ergebnisse zum Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) berücksichtigt werden, um eine methodisch einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

## **1.2 Bewertung der Studienergebnisse**

### **1.2.1 Zielgröße Nicht-Unterlegenheitsnachweis zwischen Pflaster und Kapseln in der IDEAL-Studie**

Das IQWiG stellt in seinem Vorbericht (Seite xi) Folgendes fest: „Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ist zu beachten, dass sie nicht auf den Nachweis der Gleichwertigkeit beider Darreichungsformen ausgerichtet war.“

In der IDEAL-Studie wird nicht nur die Überlegenheit von Rivastigmin gegenüber Placebo sondern auch die Nicht-Unterlegenheit der transdermalen Darreichungsform gegenüber der oralen Darreichungsform mittels Hypothesentests überprüft. Zu diesem Zweck wurde eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze in Abstimmung mit der EMA im Protokoll vordefiniert, die, wie aus dem klinischen Studienbericht ersichtlich ist, eingehalten wurde. Nicht-Unterlegenheit des Rivastigmin-Pflasters gegenüber der Rivastigmin-Kapsel konnte gezeigt werden. Die Ergebnisse dieser Studie führten zur europäischen und amerikanischen Zulassung des Rivastigmin-Pflasters für leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz. Zudem bestätigt das IQWiG im Vorbericht A09-05 anhand der Ergebnisse aus der IDEAL-Studie auch für drei sekundäre Wirksamkeitsvariablen, dass das Rivastigmin-Pflaster und Rivastigmin p.o. sich hinsichtlich der Wirksamkeit nicht unterscheiden (Seite xi): „Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) mit Rivastigmin p. o. zeigten sich für die Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens ( $p = 0,691$ ), kognitive Leistungsfähigkeit ( $p = 0,447$ ) und begleitende psychopathologische Symptome ( $p = 0,804$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede.“

Die klinische Äquivalenz von Rivastigmin-Pflaster versus Rivastigmin p.o. wird durch zusätzliche pharmakokinetische Daten zur Bioverfügbarkeit von Rivastigmin nach oraler bzw. transdormaler Darreichung unterstützt. Die transdermale Applikationsform zeigt eine vergleichbare Wirkstoffaufnahme wie die Kapsel bei gleichmäßigem Plasmaspiegelverlauf (Lefevre G et al. 2008).

Zusammenfassend ist daher eine Aberkennung des Nutzens für einen Wirkstoff, dem bereits vom IQWiG selbst in der oralen Form, sowie von EMA und FDA in der oralen und transdermalen Darreichungsform, der Nutzen bestätigt wurde, nicht haltbar.



### 1.2.2 Zielgröße Verträglichkeit

Dem Vorbericht zum Ergänzungsauftrag A09-05 (Seite xiii) ist zu entnehmen, dass es „einen Hinweis auf (5 cm<sup>2</sup> Pflaster) bzw. Beleg für (10 cm<sup>2</sup> Pflaster) einen höheren Schaden, und zwar aufgrund häufiger auftretender Hautirritationen moderater bis schwerer Ausprägung, häufiger auftretender gastrointestinaler Nebenwirkungen (nur 10 cm<sup>2</sup>)“ gibt.

Die japanische Zulassungsstudie D1301 untersuchte zwei Verum-Arme (5 und 10 cm<sup>2</sup> Pflaster). Da es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete Double-Dummy Studie handelte, wurden alle Patienten mit beiden Pflaster-Größen gleichzeitig behandelt (5 cm<sup>2</sup> Rivastigmin plus 10 cm<sup>2</sup> Placebo vs. 5 cm<sup>2</sup> Placebo plus 10 cm<sup>2</sup> Rivastigmin vs. 5 cm<sup>2</sup> Placebo plus 10 cm<sup>2</sup> Placebo). Gegenüber der IDEAL-Studie war in der D1301 die Abbruchrate wegen dermatologischer Ereignisse etwas erhöht (8 %). Insgesamt jedoch zeigten die Pflaster eine sehr gute Verträglichkeit (s. Abb. 29-32 im Vorbericht A09-05).

In Deutschland wird in der Fachinformation zum Rivastigmin-Pflaster explizit darauf hingewiesen, dass pro Tag nur ein Pflaster appliziert werden darf („Es darf jeweils nur ein transdermales Pflaster zur gleichen Zeit (siehe Abschnitt 4.9) getragen werden.“). Eine objektiv realistische Vergleichbarkeit der dermatologischen Situation lässt sich also nur mit der europäischen Zulassung zu Grunde liegenden IDEAL-Studie erzielen. Hier zeigte sich, dass 98,2 % (5 cm<sup>2</sup>) beziehungsweise 89,6 % (10 cm<sup>2</sup>) der mit Rivastigmin als transdermaler Applikation behandelten Patienten keine, leichte oder nur milde Hautreaktionen hatten. Eine Zusammenfassung der Haut-Ereignisse in moderat und schwer, wie vom IQWiG durchgeführt, erlaubt keine realistische Einschätzung des Schweregrades. Dies zeigt sich daran, dass Abbrüche in der IDEAL-Studie aufgrund dermatologischer Ereignisse nur bei 0,5 % (5 cm<sup>2</sup>) beziehungsweise 2,0 % (10 cm<sup>2</sup>) der Patienten erfolgte (Grossberg GT et al. 2010). Im Vergleich zu anderen Präparaten mit transdermaler Applikation, deren Abbruchraten im Bereich von 1,7 % bis 6,8 % aufgrund dermatologischer Ereignisse beschrieben werden (Ale I et al. 2009), liegen die Ergebnisse der IDEAL-Studie damit im unteren Bereich.

Bezüglich gastrointestinaler Nebenwirkungen fasst das IQWiG im Vorbericht A09-05 die Ergebnisse beider Studien in Tabelle 32 zusammen. Die bessere Verträglichkeit von Rivastigmin-Pflaster versus Rivastigmin-Kapseln wird hier klar sichtbar. Die für Cholinesterasehemmer typische Nebenwirkung Übelkeit tritt bei jeweils 7 % der Patienten mit 10 cm<sup>2</sup> Rivastigmin-Pflaster (IDEAL sowie D1301), dagegen bei 23 % der mit Rivastigmin-Kapseln behandelten Patienten auf. Ebenso verhält es sich bei dem Ereignis Erbrechen (6 % bzw. 8 % (IDEAL bzw. D1301) von Rivastigmin-Pflaster 10 cm<sup>2</sup> versus 17 % Rivastigmin-Kapseln). Gastrointestinale Nebenwirkungen traten in der IDEAL-Studie insgesamt signifikant häufiger unter Rivastigmin-Kapseln im Vergleich zum Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) auf (p<0,001, chi<sup>2</sup>-Test).

Bei Cholinesterasehemmern konnte eine Korrelation zwischen der Dosierung einerseits und der Wirksamkeit sowie der gastrointestinalen Verträglichkeit andererseits nachgewiesen werden (Imbimbo BP 2001). Aufgrund der besseren Verträglichkeit des Rivastigmin-Pflasters gegenüber den Kapseln können mehr Patienten die Dosierung mit der höchsten nachgewiesenen Wirksamkeit erreichen: Beim Rivastigmin-Pflaster erreichten 96 % der Patienten die 10 cm<sup>2</sup>, wohingegen nur 64 % die 12 mg Dosis der Rivastigmin-Kapseln erreichten (Darreh-Shori T et al. 2010).

In einer weiteren Untersuchung wurden die Verträglichkeit und die geringeren Nebenwirkungsraten des Rivastigmin-Pflasters bestätigt. So beschreiben Lee et al. in einer Subgruppenanalyse der IDEAL-Studie, dass das Rivastigmin-Pflaster im Gegensatz zu den Rivastigmin-Kapseln von allen Patienten, unabhängig vom Körpergewicht, sehr gut vertragen wurde. Selbst Patienten mit einem extrem geringen Körpergewicht (definiert als unter 50 kg) erreichten dabei zu 100 % die Zieldosis des Rivastigmin-Pflasters (10 cm<sup>2</sup>). Dies steht im

Gegensatz zu nur 56,8 % der extrem leichtgewichtigen Patienten, die 12 mg Rivastigmin-Kapseln erhielten (Lee JH et al. 2011).

Der Abschlussbericht A05-19A (Seite ix) konstatiert für die orale Form von Rivastigmin, dass auch wenn es „im direkten Vergleich Hinweise auf einen Zusatznutzen durch Rivastigmin gegenüber Donepezil bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens gibt, Rivastigmin andererseits auch ein größeres Schadenspotenzial“ hat. Aus den hier präsentierten Ergebnissen lässt sich ableiten, dass das Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) in der zum direkten Vergleich konzipierten IDEAL-Studie eine signifikant bessere gastrointestinale Verträglichkeit als die orale Form zeigt ( $p < 0,001$ ,  $\chi^2$ -Test). Die aufgetretenen dermatologischen Ereignisse waren zudem in der Regel von leichter bis von moderater Art und führten nur in den seltensten Fällen (2,0 %) zu einem Studienabbruch.

Zusammenfassend sollte aus den aufgeführten Gründen die Bewertung des Rivastigmin-Pflasters im Hinblick auf die Bewertung der Verträglichkeit im Ergänzungsauftrag korrigiert werden. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit sprechen für einen Zusatznutzen des Rivastigmin-Pflasters gegenüber den Rivastigmin-Kapseln.

### 1.2.3 Zielgröße Lebensqualität

Das IQWiG legt im Vorbericht dar, dass es für das Rivastigmin-Pflaster (10cm<sup>2</sup>) keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich des Endpunkts „Lebensqualität der betreuenden Angehörigen“ gibt.

Diese Aussage beruht auf der Auswertung des NPI-D („Neuropsychiatric Inventory – Caregiver Distress Scale“), einer Erweiterung zum NPI („Neuropsychiatric Inventory“), welche die Belastung der Betreuenden aufgrund der psychopathologischen Verhaltenssymptome der Patienten erfasst. Die Lebensqualität des Betreuenden wird nicht generell durch die Belastung bestimmt, sondern durch die Aggression/Agitation, Enthemmung und Reizbarkeit des zu Pflegenden (Shin IS et al. 2005). Zusätzlich zu den Verhaltenssymptomen spielen auch kognitive Symptome sowie die Alltagskompetenz der Patienten mit Alzheimer-Demenz bei der Bewertung der Lebensqualität der pflegenden Angehörigen eine Rolle (Missotten P et al. 2008). Die Untersuchung von Missotten et.al. belegt den direkten Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und Alltagskompetenz der Patienten mit Alzheimer-Demenz (gemessen mit verschiedenen Skalen: MMST, CAMCO, IADL, ADL, CERAD/BRSD und dem CDR-M) und der Lebensqualität der Angehörigen (gemessen mittels des ADRQL).

Die IDEAL-Studie zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich des Rivastigmin-Pflasters (10 cm<sup>2</sup>) mit Rivastigmin p. o. für die Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens ( $p = 0,691$ ), kognitive Leistungsfähigkeit ( $p = 0,447$ ) und begleitende psychopathologische Symptome ( $p = 0,804$ ).

Der Abschlussbericht A05-19A (Seite ix) ergab „im direkten Vergleich Hinweise auf einen Zusatznutzen durch Rivastigmin gegenüber Donepezil bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens“. Diese Ergebnisse beziehen sich auf die direkte Vergleichsstudie zwischen Rivastigmin p.o. und Donepezil (Bullock R et al. 2005) und bestätigen die Wirksamkeit des Wirkstoffs Rivastigmin für die Erhaltung der Alltagskompetenz.

Aus diesen beiden Ergebnissen („kein signifikanter Unterschied zwischen Pflaster und Kapseln“ und „Hinweis auf einen Zusatznutzen von Rivastigmin-Kapseln gegenüber Donepezil anerkannt“) könnte man schlussfolgern, dass für das Rivastigmin-Pflaster hinsichtlich des Endpunkts Aktivitäten des täglichen Lebens ein Zusatznutzen von Rivastigmin-Pflaster gegenüber Donepezil vorliegen könnte. Da eine Steigerung der Alltagskompetenz mit der Verbesserung der Lebensqualität der pflegenden Angehörigen

einhergeht, erscheint ein Nutzen für Rivastigmin-Pflaster bezüglich der Lebensqualität der Angehörigen naheliegend.

Die Medikamentengabe geht bei der Versorgung eines dementen Patienten für die betreuende Person mit einem erheblichen zusätzlichen Betreuungsaufwand einher. Speziell zur Ermittlung der Präferenz einer Darreichungsform der pflegenden Angehörigen wurde der ADCPQ (Alzheimer's Disease Caregiver Preference Questionnaire) entwickelt (Abetz L et al. 2009). Dieser Fragebogen wurde in der für die europäische Zulassung vorgelegten IDEAL-Studie bei pflegenden Angehörigen (n = 1.059) eingesetzt. 72 % bevorzugten die transdermale Applikation gegenüber der oralen Form (Blesa R et al. 2007).

Zusammenfassend ergibt sich aus den dargelegten Studienergebnissen ein Hinweis auf einen Nutzen für das Rivastigmin-Pflaster bezüglich der Lebensqualität der pflegenden Angehörigen.

## **(2) Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

–

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

### **3.1 Bessere Compliance und Lebensqualität pflegender Angehöriger mit transdormaler Applikation**

Die Compliance stellt bei der Therapie der Alzheimer-Demenz einen kritischen Faktor dar. Wesentlich für eine bessere Compliance ist die Verabreichung der Therapie durch die pflegenden Angehörigen (Small G et al. 2007).

In einer epidemiologischen Studie der Technischen Universität Dresden (IDEA-RP; Prof. Wittchen, Synoptic Report) an über 120 Patienten mit Alzheimer-Demenz und deren Angehörigen wurde der Betreuungsaufwand bei mit Rivastigmin behandelten Patienten mit Alzheimer-Demenz erhoben. Im Vergleich zur oralen Applikation konnte bei transdormaler Gabe der zeitliche Pflegeaufwand für die Medikationsverabreichung pro Woche signifikant von 70,5 auf 37,5 Minuten reduziert werden ( $p < 0,001$ ). Auch die Komplikationsrate (z. B. Verweigerung des Patienten) bei der Verabreichung der Medikation sank dabei signifikant von 1,2 auf 0,7x pro Woche ( $p < 0,05$ ). In dieser naturalistischen Beobachtungsstudie gab es nach Einschätzung der pflegenden Angehörigen sowohl hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten als auch für Alltagskompetenz und Verhalten deutliche Vorteile für die transdermale Gabe im Vergleich zur Kapsel. Diese Vorteile wurden zudem aus der Sicht des betreuenden Arztes bestätigt.

Zusammenfassend bestätigen diese Daten die deutliche Erleichterung und Reduzierung des Pflegeaufwands bei Therapie mit dem Rivastigmin-Pflaster und zeigen damit einen Zusatznutzen der transdormalen gegenüber der oralen Gabe bezüglich der Lebensqualität der pflegenden Angehörigen.

## **(4) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

### **4.1 Zusatznutzen des Rivastigmin-Pflasters**

Sowohl bei der Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens als auch bei der kognitiven Leistungsfähigkeit sucht das IQWiG nach Belegen für einen Zusatznutzen des Rivastigmin-Pflasters gegenüber Rivastigmin p.o.

Tatsächlich war es das Ziel der IDEAL-Studie, die Nicht-Unterlegenheit (bei verbesserter Verträglichkeit) des Pflasters gegenüber der Kapsel zu belegen. Zu diesem Zweck wurde auch eine Nicht-Unterlegenheits-Grenze in Abstimmung mit der EMA im Protokoll vordefiniert, die auch, wie aus dem klinischen Studienbericht ersichtlich, eingehalten wurde.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die IDEAL-Studie für eine Analyse eines differenziellen Effektes zu oraler Rivastigmin-Medikation nicht gepowert war. Eine Aussage zu einem möglichen oder fehlenden Zusatznutzen ist daher letztlich unzureichend begründbar.

### **4.2 Ersetzungsstrategie LOCF**

Das IQWiG merkt im Vorbericht an, dass der Einsatz der Ersetzungsstrategie „last observation carried forward“ (LOCF) zu einer Überschätzung der Wirksamkeit führen könnte. Außerdem seien „die möglichen Limitationen der Ersetzungsstrategie nach dem LOCF-Prinzip [...] in keiner der vorliegenden Studien thematisiert“ worden.

Dass die möglichen Limitationen der Ersetzungsstrategie nach dem LOCF-Prinzip nicht thematisiert wurden, ist nicht zutreffend. Wir möchten dazu auf Appendix 16.1.9 zum IDEAL-Studienbericht hinweisen, in dem die Thematik „Bias of ITT (LOCF) analysis on the primary efficacy variables“ behandelt wurde. Es wurde gezeigt, dass die Verwendung von LOCF in dieser Studie nicht zu einem Bias zugunsten von Rivastigmin geführt hat. In Tabelle 7 des Appendix 16.1.9 wurden die beobachteten und die ersetzten Werte dargestellt. Für den ADAS-cog wird ersichtlich, dass das LOCF Ersetzungsverfahren zu einem beträchtlichen Verlust der Effektstärke der Rivastigmin Gruppe relativ zu der Placebo Gruppe führte. Dasselbe konnte auch bei dem ADCS-ADL beobachtet werden. Ein ähnlicher Trend konnte für alle Wirksamkeitsvariablen, außer dem NPI beobachtet werden. In sechs von den sieben Wirksamkeitsvariablen zeigte das LOCF Verfahren in dieser 24-Wochen-Studie keinen Bias zu Gunsten des Rivastigmin-Pflasters.

Zusammenfassend möchten wir darauf hinweisen, dass in der IDEAL-Studie kein antikonservativer Effekt von LOCF nachgewiesen wurde und daher sehen wir auch kein Problem bei der Verwendung von LOCF Daten als Ersetzungsstrategie für fehlende Werte.

### **4.3 Subgruppenanalysen zum Alter**

Aus einer post-hoc Subgruppenauswertung des ADAS-cog, bei der die Effektgröße in der Gruppe unter 75 Jahren mit 0.33 über der Relevanzschwelle, in der Gruppe der mindestens 75jährigen mit 0.15 jedoch unter der Relevanzschwelle lag, schloss das IQWiG, dass ein Nutzen nur in der Altersgruppe unter 75 Jahre vorläge.

Dieses Vorgehen widerspricht allen etablierten wissenschaftlichen Standards (vgl. dazu auch Wang R et al. 2007) und auch dem, was in dem vom IQWiG erstellten Methodenpapier gefordert wird. Es ist bekannt, dass bei einem kleineren Effekt mit großer Wahrscheinlichkeit bei einer Subgruppenbildung eine Subgruppe über und die andere unter der definierten Grenze liegt. Daher ist ein Schluss auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen nur bei

Vorliegen eines signifikanten Interaktionstests zulässig (vgl. auch IQWiG Methodenpapier). Auf Seite 79 des Vorberichts verweist zwar das IQWiG auf einen p-Wert von 0.142 für eine Interaktion, was aber keinesfalls überzeugend auf eine signifikante Interaktion hinweist. Dieser Interaktionstest beruht auf einer Meta-Analyse, und wie aus Abbildung 20 ersichtlich ist, ist diese potenzielle Interaktion von der D1301 Studie getrieben. Im Fall der Alterssubgruppen war die Interaktion in der IDEAL-Studie nicht signifikant ( $p = 0.501$ ). Somit kann auch nicht der Schluss gezogen werden, schon gar nicht bei Kaukasiern, dass eine Altersgruppe vom Rivastigmin-Pflaster profitiert und die andere nicht.

Zusammenfassend ist in der IDEAL-Studie belegt, dass Kaukasier im gesamten untersuchten Altersbereich von einer Behandlung mit dem Rivastigmin-Pflaster profitieren.

#### **4.4 Vergleich der angewandten Methodik zur Nutzenbewertung der Rivastigmin-Kapseln**

##### **4.4.1 Aktivitäten des täglichen Lebens**

Das IQWiG bemerkt, dass der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) mit Placebo einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Rivastigmin erbrachte. Diese Wirksamkeit wurde auch im Zulassungsprozess bei EMA und FDA gewürdigt und führte schließlich zur Zulassung des Rivastigmin-Pflasters.

Zur Beantwortung der Frage der Relevanz der Effektstärke wird das Konfidenzintervall für das Effektmaß Hedges'  $g$  herangezogen. Da die untere Grenze des Konfidenzintervalls in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts (Hedges'  $g < 0,2$ ) reicht, wurde argumentiert, dass keine relevante Effektstärke zugunsten des Rivastigmin-Pflasters vorhanden sei und daher kein Beleg oder Hinweis für einen Nutzen des Rivastigmin-Pflasters vorläge. Diese Argumentation folgt der Definition in dem vom IQWiG erstellten Methodenpapier Version Draft 4, wobei dieses Methodenpapier noch nicht in der finalen Form verabschiedet wurde.

Im Abschlussbericht A05-19A wurde zur Evaluierung der Effektstärke von Rivastigmin im Vergleich zu Placebo das Konfidenzintervall für das Effektmaß Cohen's  $d$  ermittelt, wo ebenfalls die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb eines Effekts von 0,2 lag. Allerdings ging hier das IQWiG von einem Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens durch Rivastigmin aus und zusätzlich zu einem Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Donepezil. Es ist nachvollziehbar, dass sich Methoden über die Zeit ändern oder verbessern. Allerdings bleibt unverständlich, warum zwei verschiedene Maßstäbe angewendet werden können, wenn es sich um dasselbe Produkt handelt. Es ist nicht nachvollziehbar, dass ein Produkt ursprünglich mit einem definierten Kriterium bewertet wurde und später eine andere Darreichungsform desselben Wirkstoffs unter Heranziehen eines erheblich konservativeren Kriteriums beurteilt werden soll.

Jenseits dieses formalen Einwandes muss jedoch von klinischer Seite die Aussagekraft dieses Kriteriums bei Patienten mit Demenzerkrankung hinterfragt werden. Die Alzheimer-Erkrankung ist eine progressive Krankheit mit langem Zeitverlauf. Ein zu jedem Beobachtungspunkt als klein eingestuftter Effekt ist im Integral über die Dauer der Erkrankung für Patienten und Angehörige von Bedeutung, besonders wenn es sich um Aktivitäten des täglichen Lebens handelt. Hier unterscheidet sich die Betrachtungsebene für chronisch progrediente Erkrankungen von der Betrachtungsebene für Endpunkte mit im mathematischen Sinn diskreten Ereignissen, wie etwa der Mortalität. Hier kann die Effektstärke bei der Beurteilung der klinischen Relevanz helfen, nicht jedoch wenn der Behandlungseffekt auch zwischen den Beobachtungspunkten vorliegt und daher mitberücksichtigt werden muss. Es bleibt fraglich, ob eine Effektgröße von 0,2 überhaupt in diesem Patientenpool realistisch ist. Es handelt sich hier um eine progressive Krankheit, deren Verlauf innerhalb der Patientenpopulation hoch variabel ist. Ein als klein eingestuftter

Effekt kann, besonders wenn es sich um Aktivitäten des täglichen Lebens handelt, auf der individuellen Patientenebene eine signifikante Verbesserung darstellen.

Zusammenfassend ist es aufgrund der statistischen Vergleichbarkeit notwendig, dass bei der Beurteilung einer anderen Darreichungsform desselben Wirkstoffes gleiche Maßstäbe angewandt werden. Somit kann für die Bewertung des Pflasters nicht gefordert werden, dass die untere Grenze des Konfidenzintervalls oberhalb der Grenze für einen Effekt (Hedges'  $g < 0,2$ ) liegt, wenn es in der Bewertung der Kapseln nicht relevant für die Bewertung war.

#### **4.4.2 Kognitive Leistungsfähigkeit**

Das IQWiG bezieht sich hier ausschließlich auf Responderanalysen.

Die eigentlich relevanten Ergebnisse der Vergleiche der Mittelwerte des ADAS-cog (für die diese Studien geplant waren) wurden für die Bewertung überhaupt nicht berücksichtigt. Die Daten aus den einzelnen Studien wurden lediglich in einer Tabelle 40 im Anhang F dargestellt. Auch hier wurde im Abschlussbericht A05-19A die Methodik anders gehandhabt. Die Wirksamkeit der oralen Applikation von Rivastigmin und die anderer Cholinesterasehemmer wurde im Gegensatz zum Nutzen des Rivastigmin-Pflasters anhand des Effektmaß Cohen's  $d$  und einer Meta-Analyse der Mittelwerte beurteilt. Unserer Meinung nach ist das auch das angemessene Vorgehen. Die beiden bewerteten Studien, IDEAL und D1301, waren hinsichtlich ihrer Power nicht darauf ausgelegt, statistische Signifikanz bei Responderanalysen zu zeigen. Eine Responderanalyse entspricht einer post-hoc Subgruppenanalyse und ist damit eine nicht protokollgemäße Auswertung der Studienergebnisse. Zu diesem Thema verweisen wir auf die Korrespondenz mit der EMA bezüglich der IDEAL-Studie. Hierin bestätigt die EMA, dass die Präsenz oder Absenz von statistischer Signifikanz zwischen Responderraten keinen Hinweis auf die klinische Relevanz des Unterschieds der Responderraten darstellt. In diesem Sinn sollte auch zur Beurteilung der Wirksamkeit des Rivastigmin-Pflasters eine Meta-Analyse der Mittelwerte des ADAS-cog durchgeführt werden. Nachdem es sich hier nicht um eine neue Indikation handelt, sondern lediglich um eine andere Darreichungsform, sollte ein einheitliches Verfahren gesichert sein.

Wie das IQWiG schon im Abschlussbericht A05-19A in dieser Hinsicht anmerkte, sind Verweise auf einen so genannten ‚minimal clinically important difference‘ (MCID) nach Vorgaben durch Zulassungsbehörden oder aus der Literatur oft nicht hilfreich. Häufig werden solche MCID nämlich als individuelles Responsekriterium und nicht als Irrelevanzbereich für Gruppenunterschiede definiert. Wie das IQWiG weiterhin erläutert, ist die Darstellung einer Responderanalyse zwar möglicherweise leichter interpretierbar, aber es bleibt die Frage offen, was eine Response unmittelbar und spürbar für den einzelnen Patienten bedeutet (vgl. oben die Bedeutung des Kriteriums Zeit bzw. des Integrals der Gruppendifferenzen über die Zeit). Demzufolge kann die Verwendung einer Responderanalyse als primäre oder gar einzige Auswertung für eine Nutzenbewertung keinesfalls als methodisch gesichert betrachtet werden.

Zusammenfassend ist es essenziell, dass auch hier vergleichbare Methoden angewandt werden. Somit sollten die Mittelwerte des ADAS-cog in die Beurteilung einfließen und die Auswirkung von Rivastigmin auf die kognitive Leistungsfähigkeit nicht anhand von Responderanalysen beurteilt werden, die auf einem arbiträr bestimmten MCID beruhen.

#### **4.5 Klinisches Globalurteil**

Dieser Endpunkt war der primäre Endpunkt in der IDEAL-Studie. Die Meta-Analyse zeigte auch einen eindeutigen Beleg für einen Effekt zugunsten des Rivastigmin-Pflasters (10 cm<sup>2</sup>). Allerdings scheint dieser Effekt in der globalen Beurteilung des Rivastigmin-Pflasters durch

das IQWiG nicht berücksichtigt worden zu sein. Nachdem dieser Parameter als primärer Endpunkt definiert wurde, sollte auch dieser Effekt dementsprechend im Fazit der Nutzenbewertung gewürdigt werden.

## **Literaturverzeichnis**

Abetz L, Rofail D, Mertzanis P, Heelis R, Rosa K, Tellefsen C, et al. Alzheimer's disease treatment: assessing caregiver preferences for mode of treatment delivery. *Adv Ther* 2009;26(6):627-44.

Ale I, Lachapelle JM, Maibach HI. Skin tolerability associated with transdermal drug delivery systems: an overview. *Adv Ther* 2009;26(10):920-35.

Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, Lane R, Thomas SK. Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69(4 Suppl 1):S23-S28.

Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005;21(8):1317-27.

Darreh-Shori T, Jelic V. Safety and tolerability of transdermal and oral rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(1):167-76.

Fachinformation Exelon transdermales Pflaster.

Grossberg GT, Sadowsky C, Olin JT. Rivastigmine transdermal system for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2010;64( 5):651-60.

Imbimbo BP. Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2001;15(5):375-90.

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

Lefevre G, Sedek G, Jhee SS, Leibowitz MT, Huang HL, Enz A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(1):106-14.

Missotten P, Squelard G, Ylieff M, Di ND, Paquay L, De LJ, et al. Quality of life in older Belgian people: comparison between people with dementia, mild cognitive impairment, and controls. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(11):1103-9.

Shin IS, Carter M, Masterman D, Fairbanks L, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(6):469-74.

Small G, Dubois B. A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch. *Curr Med Res Opin* 2007;23(11):2705-13.

Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine--reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med* 2007;357(21):2189-94.

Wittchen H-U. IDEA-RP: Synoptic Report der Epidemiologischen Studien der Technischen Universität 2011.