

IQWiG-Berichte – Jahr: 2010 Nr. 74

**Memantin bei Alzheimer Demenz:  
Ergebnisse der unpublizierten Studien  
IE2101 und MEM-MD-22 sowie  
unpublizierter Responderanalysen**

**Arbeitspapier**

Version 1.0  
Stand: 01.07.2010

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Memantin bei Alzheimer Demenz: Ergebnisse der unpublizierten Studien IE2101 und MEM-MD-22 sowie unpublizierter Responderanalysen (Arbeitspapier als Ergänzung zum Abschlussbericht A05-19C: Memantin bei Alzheimer Demenz)

**Anschrift des Herausgebers:**

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

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

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

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

**ISSN: 1864-2500**

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Im Juli 2009 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einen Abschlussbericht zum Thema „Memantin bei Alzheimer Demenz“ erstellt (Auftrag A05-19C). Bei der damaligen Bewertung konnten die Ergebnisse der relevanten Studien IE2101 und MEM-MD-22 nicht berücksichtigt werden. Hintergrund war, dass diese beiden Studien nicht vollständig publiziert waren und die Firma Merz trotz mehrfacher Nachfrage die entsprechenden Studienberichte nicht bereitstellte. Im 1. Quartal 2010 hat die Firma Merz schließlich die Studienberichte der Studien IE2101 und MEM-MD-22 an den G-BA übermittelt. Darüber hinaus hat die Firma Merz im Nachgang berechnete und zuvor unpublizierte Responderanalysen vorgelegt.

### **Fragestellung**

Ziel des vorliegenden Arbeitspapiers ist die Beantwortung folgender Fragestellungen:

1. Welchen Einfluss haben die Ergebnisse der Studien IE2101 und MEM-MD-22 auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C (Memantin bei Alzheimer Demenz)?
2. Welchen Einfluss haben von der Firma Merz im Nachgang berechnete Responderanalysen auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C (Memantin bei Alzheimer Demenz)?

### **Methoden**

Für das vorliegende Arbeitspapier wurden die von der Firma Merz an den G-BA übermittelten Dokumente herangezogen. Dabei handelte es sich um den Studienbericht der Studie IE2101, den Studienbericht der Studie MEM-MD-22 sowie ein Schreiben der Firma Merz an den G-BA vom 04.03.2010 zu Responderanalysen. Zusätzlich wurden die bereits für den Abschlussbericht A05-19C vorliegenden Informationen herangezogen. Eine darüber hinausgehende Informationsbeschaffung wurde nicht durchgeführt.

Die Tabellen des Abschlussberichts A05-19C wurden um die Informationen zu den unpublizierten Studien IE2101 und MEM-MD-22 ergänzt. Im Anschluss wurden, sofern sinnvoll und möglich, neue Meta-Analysen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 berechnet. Abschließend wurde geprüft, ob die neuen Ergebnisse das Fazit des Abschlussberichts A05-19C ändern.

Das Schreiben der Firma Merz vom 04.03.2010 einschließlich der dort enthaltenen Responderanalysen wurde insgesamt gewürdigt. Dabei wurde dargestellt, ob die vorgelegten Informationen das Fazit des Abschlussberichts A05-19C ändern.

Bei den oben beschriebenen Arbeitsschritten wurde jeweils die im Abschlussbericht A05-19C beschriebene Methodik zugrunde gelegt.

## **Ergebnisse**

### ***Bewertung der Studien IE2101 und MEM-MD-22***

Beide Studien, IE2101 und MEM-MD-22, waren doppelblinde, placebokontrollierte Studien zur Monotherapie von Memantin bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz. Die Studie IE2101 wurde in Japan durchgeführt, die Studie MEM-MD-22 in den USA. Beide Studien liefen über 24 Wochen, sie schlossen 208 bzw. 265 Patienten ein. Sie waren damit von ähnlicher Dauer und Größe wie die übrigen relevanten Studien (respektive die für die Bewertung relevanten Subgruppen dieser Studien).

Für die Studie IE2101 galten im Vergleich zu den übrigen Studien keine besonderen Ein- oder Ausschlusskriterien. Die Studie MEM-MD-22 schloss hingegen als einzige Studie explizit nur Patienten ein, die in einem Pflegeheim lebten (allerdings mussten sich diese, wie in den übrigen Studien auch, in einem stabilen klinischen Zustand befinden). Zudem mussten die Patienten mindestens 65 Jahre alt sein (in den übrigen Studien mindestens 50 Jahre).

Beide Studien, IE2101 und MEM-MD-22, zeigten keine wesentlichen Auffälligkeiten hinsichtlich der Studienqualität.

Die Ergebnisse zu relevanten Zielgrößen stellen sich unter Einbeziehung der beiden Studien im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C wie folgt dar:

- Bezüglich alltagspraktischer Fähigkeiten zeigte sich ein nahezu unveränderter Gesamteffekt: vorliegendes Arbeitspapier: 0,13 Standardabweichungen (95 %-KI [0,04; 0,21],  $p = 0,003$ ); A05-19C: 0,14 Standardabweichungen (95 %-KI [0,05; 0,23],  $p = 0,002$ ).
- Bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigte sich ein nahezu unveränderter Gesamteffekt: vorliegendes Arbeitspapier: 0,21 Standardabweichungen (95 %-KI [0,09; 0,32],  $p < 0,001$ ); A05-19C: 0,20 Standardabweichungen (95 %-KI [0,07; 0,33],  $p = 0,002$ ).
- Bezüglich der begleitenden psychopathologischen Symptomatik zeigte sich ein nur geringfügig veränderter Gesamteffekt ohne Änderung der Gesamtaussage: vorliegendes Arbeitspapier: 0,87 Skalenpunkte (95 %-KI [-0,26; 2,00],  $p = 0,132$ ); A05-19C: 1,10 Skalenpunkte (95 %-KI [-0,23; 2,43],  $p = 0,106$ ).
- Bezüglich des Auftretens von Todesfällen zeigte sich ein nahezu unveränderter Effektschätzer mit leicht erhöhter Präzision ohne Änderung der Gesamtaussage:

vorliegendes Arbeitspapier: relatives Risiko 0,85 (95 %-KI [0,48; 1,51],  $p = 0,580$ ); A05-19C: relatives Risiko 0,88 (95 %-KI [0,42; 1,83],  $p = 0,727$ ).

- Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich ein leicht veränderter Gesamteffekt ohne Änderung der Gesamtaussage: vorliegendes Arbeitspapier: relatives Risiko 0,87 (95 %-KI [0,71; 1,08],  $p = 0,218$ ); A05-19C: relatives Risiko 0,97 (95 %-KI [0,75; 1,24],  $p = 0,787$ ).
- Bezüglich des Studienabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich ein geringfügig veränderter Gesamteffekt ohne Änderung der Gesamtaussage: vorliegendes Arbeitspapier: relatives Risiko 0,79 (95 %-KI [0,61; 1,03],  $p = 0,085$ ); A05-19C: relatives Risiko 0,84 (95 %-KI [0,59; 1,19],  $p = 0,322$ ).
- Bezüglich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte sich ein geringfügig veränderter Gesamteffekt ohne Änderung der Gesamtaussage: vorliegendes Arbeitspapier: relatives Risiko 0,98 (95 %-KI [0,94; 1,02],  $p = 0,264$ ); A05-19C: relatives Risiko 1,00 (95 %-KI [0,95; 1,06],  $p = 0,863$ ).
- Bezüglich des klinischen Globalurteils zeigte sich ein praktisch unveränderter Gesamteffekt: vorliegendes Arbeitspapier: 0,16 Standardabweichungen (95 %-KI [0,06; 0,26],  $p = 0,002$ ); A05-19C: 0,18 Standardabweichungen (95 %-KI [0,05; 0,30],  $p = 0,005$ ).

In keinem Fall ergab sich eine Änderung des Fazits des Abschlussberichts A05-19C.

Relevante Subgruppenanalysen fanden sich nur für die Studie IE2101, und zwar für die Zielgrößen alltagspraktische Fähigkeiten, kognitive Leistungsfähigkeit und klinisches Globalurteil. Diese hatten keinen Einfluss auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C.

### ***Bewertung der Responderanalysen***

Das Schreiben der Firma Merz vom 04.03.2010 enthielt zum einen Hinweise auf Responderanalysen der Europäischen Zulassungsbehörde EMA (früher EMEA). Zum anderen wurden selbst berechnete Analysen präsentiert.

Aus den im öffentlich zugänglichen Bewertungsbericht (EPAR) der EMA beschriebenen Responderanalysen zu Memantin ergab sich kein Nutzenbeleg für Memantin, da es sich um kombinierte Analysen unter Einbeziehung des klinischen Globalurteils handelte, die Responsekriterien für Aktivitäten des täglichen Lebens nicht klar benannt waren, die Daten insgesamt nicht ausreichend transparent dargestellt wurden und teilweise auch im Widerspruch zu anderen Analysen (Bewertung der Cholinesterasehemmer) standen. Darüber hinaus waren die Analysen aus heutiger Sicht nicht mehr aktuell.

Auch die neu berechneten Responderanalysen belegen den Nutzen von Memantin nicht. Es handelt sich um eine selektive Studienauswahl von 6 der 9 relevanten Studien unter Einbeziehung nicht zulassungskonform behandelter Patienten, die zusammenfassende Analyse wurde ohne Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien vorgenommen, das Responsekriterium für Aktivitäten des täglichen Lebens blieb unklar und die Daten waren in sich widersprüchlich. Es erscheint aber möglich, dass sich bei adäquat durchgeführten und berichteten Analysen ein Nutzen für Memantin im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigt. Im Bereich der alltagspraktischen Fähigkeiten bleibt dies gänzlich unklar. Hier fehlen grundsätzlich Analysen mit einem angemessenen Responsekriterium. Sowohl für die kognitive Leistungsfähigkeit als auch für die alltagspraktischen Fähigkeiten sind darüber hinaus zusätzliche Sensitivitätsanalysen erforderlich, bei denen Patienten, für die keine Messwerte bei Studienende vorliegen, als Non-Responder (im Sinne einer relevanten klinischen Verschlechterung) gewertet werden.

### **Fazit**

Weder aus den unpublizierten Studien IE2101 und MEM-MD-22 noch aus den von der Firma Merz neu berechneten Responderanalysen ergibt sich ein Nutzenbeleg für Memantin.

Es erscheint aber möglich, dass sich bei adäquat durchgeführten und berichteten Responderanalysen ein solcher Nutzen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigt. Im Bereich der alltagspraktischen Fähigkeiten bleibt dies gänzlich unklar. Hier sind grundsätzlich Analysen mit einem angemessenen Responsekriterium erforderlich.

Auf Basis der zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Informationen ergibt sich keine Änderung des Fazits des Abschlussberichts A05-19C.

**Schlagwörter:** Memantin, Alzheimer Demenz, unpublizierte Daten

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>ii</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>ix</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>x</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung .....</b>	<b>2</b>
<b>3 Projektablauf .....</b>	<b>3</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>4</b>
<b>4.1 Datenquellen .....</b>	<b>4</b>
<b>4.2 Bewertung der Daten .....</b>	<b>4</b>
4.2.1 Bewertung der Studien IE2101 und MEM-MD-22.....	4
4.2.2 Bewertung der Responderanalysen .....	4
<b>4.3 Änderung der Methodik im Vergleich zur Projektskizze .....</b>	<b>4</b>
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>5</b>
<b>5.1 Bewertung der Studien IE2101 und MEM-MD-22.....</b>	<b>5</b>
5.1.1 Relevante Datenquellen.....	5
5.1.2 Studiencharakteristika .....	5
5.1.3 Studien- und Publikationsqualität .....	16
5.1.4 Ergebnisse zu relevanten Endpunkten.....	18
5.1.4.1 Aktivitäten des täglichen Lebens .....	21
5.1.4.2 Kognitive Leistungsfähigkeit .....	23
5.1.4.3 Begleitende psychopathologische Symptome .....	26
5.1.4.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Mortalität .....	29
5.1.4.5 Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck.....	35
5.1.5 Subgruppenanalysen.....	38
<b>5.2 Würdigung der von der Firma Merz vorgelegten Responderanalysen ....</b>	<b>42</b>
<b>6 Zusammenfassung und Diskussion.....</b>	<b>48</b>
<b>7 Fazit .....</b>	<b>49</b>

<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>50</b>
<b>9</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>51</b>
	<b>Anhang A: Kurzbeschreibungen der unveröffentlichten Studien.....</b>	<b>52</b>
	<b>Anhang B: Schreiben der Firma Merz vom 04.03.2010 .....</b>	<b>55</b>



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bewertete Studien – Übersicht.....	6
Tabelle 2: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	9
Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation.....	13
Tabelle 4: Studien- und Publikationsqualität.....	17
Tabelle 5: Verwendete Messinstrumente in den einzelnen Studien.....	19
Tabelle 6: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten.....	21
Tabelle 7: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit.....	24
Tabelle 8: Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen.....	27
Tabelle 9: Todesfälle und sonstige unerwünschte Ereignisse.....	30
Tabelle 10: Ergebnisse zum klinischen Globalurteil.....	35
Tabelle 11: Alltagspraktische Fähigkeiten: Subgruppen nach AD-Schweregrad.....	39
Tabelle 12: Kognitive Leistungsfähigkeit: Subgruppen nach AD-Schweregrad.....	40
Tabelle 13: Klinisches Globalurteil: Subgruppen nach AD-Schweregrad.....	41

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten (Ergebnisse zu ADCS-ADL mit -1 multipliziert) .....	23
Abbildung 2: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit (SIB-Ergebnisse mit -1 multipliziert) .....	26
Abbildung 3: Meta-Analyse begleitende psychopathologische Symptome.....	29
Abbildung 4: Meta-Analyse Todesfälle .....	31
Abbildung 5: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis.....	32
Abbildung 6: Meta-Analyse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse .....	33
Abbildung 7: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis .....	34
Abbildung 8: Meta-Analyse klinisches Globalurteil.....	37
Abbildung 9: Responderanalysen der Firma Merz .....	43
Abbildung 10: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit – Studienpool der Firma Merz.....	45
Abbildung 11: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit (Responderraten unter Normalverteilungsannahme) – Studienpool der Firma Merz.....	46

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living -sev: for severe impairment -J: japanische Version
ADCS-CGIC-CIBIC-plus	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change – Clinician's Interview-Based Impression of Change (mit Input des Betreuenden)
ADL	Activities of Daily Living
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA	Varianzanalyse
BGP	Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients -C: Cognitive Subscale -D: Care Dependency Subscale
CCT	kraniale Computertomografie
CHE-H	Cholinesterasehemmer
CMAI	Cohen-Mansfield Agitation Inventory
EMA	European Medicines Agency
FAST	Functional Assessment Staging
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDS	Global Deterioration Scale
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
Mem	Memantin
MMSE	Mini Mental State Examination
MOSES	Multi-dimensional Observation Scale for Elderly Subjects
MRI	Magnetic Resonance Imaging

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
N	Anzahl
n. g.	nicht genannt
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NPI	Neuropsychiatric Inventory -J: japanische Version -NH: Nursing Home Version
NPI-D	Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale
NYU-CIBIC-plus	New York University - Clinician's Interview-Based Impression of Change (mit Input des Betreuenden) -J: japanische Version
OC	observed cases
PANSS-EC	Positive and Negative Syndrome Scale-Excitement Component
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RUD	Resource Utilization in Dementia
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SIB	Severe Impairment Battery -J: japanische Version
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

Im Juli 2009 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einen Abschlussbericht zum Thema „Memantin bei Alzheimer Demenz“ erstellt (Auftrag A05-19C [1]). Bei der damaligen Bewertung konnten die Ergebnisse der relevanten Studien IE2101 und MEM-MD-22 nicht berücksichtigt werden. Hintergrund war, dass diese beiden Studien nicht vollständig publiziert waren und die Firma Merz trotz mehrfacher Nachfrage die entsprechenden Studienberichte nicht bereitstellte.

Im Zuge der Beratungen zur Umsetzung der Ergebnisse des Abschlussberichts hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nichtübermittlung der unpublizierten Daten kritisiert und die Firma Merz zur Datenübermittlung aufgefordert. Im 1. Quartal 2010 hat die Firma Merz schließlich die Studienberichte der Studien IE2101 und MEM-MD-22 an den G-BA übermittelt. Darüber hinaus hat die Firma Merz mit Schreiben vom 04.03.2010 dem G-BA im Nachgang berechnete und zuvor unpublizierte Responderanalysen vorgelegt (siehe Anhang B). Der G-BA hat daraufhin das IQWiG gebeten, den Einfluss der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 sowie der Responderanalysen auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C zu prüfen. Diese Prüfung ist Gegenstand des vorliegenden Arbeitspapiers.

## **2 Ziele der Untersuchung**

Ziel des vorliegenden Arbeitspapiers ist die Beantwortung folgender Fragestellungen:

1. Welchen Einfluss haben die Ergebnisse der Studien IE2101 und MEM-MD-22 auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C (Memantin bei Alzheimer Demenz)?
2. Welchen Einfluss haben von der Firma Merz im Nachgang berechnete Responderanalysen auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C (Memantin bei Alzheimer Demenz)?

### **3 Projektablauf**

Der G-BA hat die Studienberichte der Studien IE2101 und MEM-MD-22 sowie das Schreiben der Firma Merz vom 04.03.2010 zu Responderanalysen im 1. Quartal 2010 an das IQWiG übermittelt.

Das vorliegende Arbeitspapier wurde im IQWiG erstellt. Vorab wurde eine Projektskizze erstellt. Nach Fertigstellung wurde das Arbeitspapier an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später im Internet veröffentlicht.

## **4 Methoden**

### **4.1 Datenquellen**

Für das vorliegende Arbeitspapier wurden zum einen die von der Firma Merz an den G-BA übermittelten Dokumente herangezogen. Dabei handelte es sich um den Studienbericht der Studie IE2101 [2], den Studienbericht der Studie MEM-MD-22 [3] sowie ein Schreiben der Firma Merz an den G-BA vom 04.03.2010 zu Responderanalysen (siehe Anhang B). Zum anderen wurden die bereits für den Abschlussbericht A05-19C vorliegenden Informationen herangezogen [1]. Eine darüber hinausgehende Informationsbeschaffung wurde für das vorliegende Arbeitspapier nicht durchgeführt.

### **4.2 Bewertung der Daten**

#### **4.2.1 Bewertung der Studien IE2101 und MEM-MD-22**

Die Tabellen des Abschlussberichts A05-19C wurden um die Informationen zu den unpublizierten Studien IE2101 und MEM-MD-22 ergänzt. Die neuen Informationen wurden in den Tabellen des vorliegenden Arbeitspapiers gesondert gekennzeichnet. Im Anschluss wurden, sofern sinnvoll und möglich, neue Meta-Analysen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 berechnet. Abschließend wurde geprüft, ob die neuen Ergebnisse das Fazit des Abschlussberichts A05-19C ändern.

Bei den oben beschriebenen Arbeitsschritten wurde jeweils die im Abschlussbericht A05-19C beschriebene Methodik zugrunde gelegt [1].

#### **4.2.2 Bewertung der Responderanalysen**

Das Schreiben der Firma Merz vom 04.03.2010 enthält insbesondere neu berechnete Responderanalysen (Anhang B). Diese wurden gemeinsam mit den sonstigen Aussagen im Schreiben unter Berücksichtigung der Zielsetzung und der Methodik des Abschlussberichts A05-19C [1] gewürdigt (analog der Würdigung einer Stellungnahme zu einem IQWiG-Produkt). Dabei wurde dargestellt, ob die vorgelegten Informationen das Fazit des Abschlussberichts A05-19C ändern.

### **4.3 Änderung der Methodik im Vergleich zur Projektskizze**

Im Vergleich zur Projektskizze ergab sich keine Änderung der Methodik.



## **5 Ergebnisse**

Die nachfolgenden Abschnitte 5.1 und 5.2 enthalten die Prüfung des Einflusses der von der Firma Merz im Nachgang zum Abschlussbericht A05-19C vorgelegten Informationen auf das Fazit des Abschlussberichts. In Abschnitt 5.1 werden dabei die unpublizierten Studien IE2101 und MEM-MD-22 bewertet, in Abschnitt 5.2 wird das Schreiben der Firma Merz zu Responderanalysen gewürdigt.

### **5.1 Bewertung der Studien IE2101 und MEM-MD-22**

#### **5.1.1 Relevante Datenquellen**

Für die Bewertung der Studien IE2101 und MEM-MD-22 wurden primär die von der Firma Merz übermittelten Studienberichte herangezogen. Darüber hinaus lag aus der Recherche zum Abschlussbericht A05-19C zur Studie MEM-MD-22 eine Studiensynopse aus dem Studienregister der Firma Forest Laboratories vor [4]. Diese Synopse enthielt allerdings keine zusätzlichen relevanten Informationen, sodass die Bewertung der beiden Studien allein auf Basis der unveröffentlichten Studienberichte durchgeführt wurde.

#### **5.1.2 Studiencharakteristika**

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die wesentlichen Informationen zum Studiendesign (Tabelle 1), zu den Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 2) sowie zur Studienpopulation (Tabelle 3). Diese Tabellen entsprechen den Tabellen 9 bis 11 des Abschlussberichts A05-19C mit Ergänzung der Informationen zu den Studien IE2101 und MEM-MD-22.

Tabelle 1: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Design	Hypothese	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	AD-Schweregrad MMSE-Score
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD</b>						
10116	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	16 Wochen	Memantin 20 mg: n = 128 Placebo: n = 130	China (8)	<i>moderat bis schwer</i> („moderate to severe“) 5–18
IE2101	<i>RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch</i>	<i>Überlegenheits- studie</i>	<i>24 Wochen</i>	<i>Memantin 20 mg<sup>a</sup>: n = 100</i> <i>Placebo: n = 108</i>	<i>Japan (56)</i>	<i>moderat bis schwer</i> („moderate to severe“) 5–14
MEM-MD-01	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	24 Wochen	Memantin 20 mg: n = 178 Placebo: n = 172	USA (37)	moderat bis schwer („moderate to severe“) 5–14
MEM-MD-22	<i>RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch</i>	<i>explorative Studie</i>	<i>24 Wochen</i>	<i>Memantin 20 mg<sup>b</sup>: n = 133</i> <i>Placebo: n = 132</i>	<i>USA (30)</i>	<i>moderat bis schwer</i> („moderate to severe“) 5–18
MRZ-9605	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	28 Wochen	Memantin 20 mg: n = 126 Placebo: n = 126	USA (32)	<i>moderat bis schwer</i> („moderately severe to severe“) 3–14

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Design	Hypothese	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	AD-Schweregrad MMSE-Score
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit leichter bis moderater AD</b>						
99679	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	24 Wochen	Memantin 20 mg: n = 318 Placebo: n = 152	Europa (65)	leicht bis moderat („mild to moderate“) 11–23
	Subgruppe Patienten mit moderater AD:			<i>Memantin 20 mg: n = 169</i> <i>Placebo: n = 77</i>		<i>moderat</i> <i>11–19</i>
MEM-MD-10	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	24 Wochen	Memantin 20 mg: n = 201 Placebo: n = 202	USA (42)	leicht bis moderat („mild to moderate“) 10–22
	Subgruppe Patienten mit moderater AD:			<i>Memantin 20 mg: n = 130</i> <i>Placebo: n = 143</i>		<i>moderat</i> <i>10–19</i>
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H – Patienten mit moderater bis schwerer AD</b>						
MEM-MD-02	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	24 Wochen	Memantin 20 mg + Donepezil 5–10 mg: n = 202 <sup>c</sup> Placebo + Donepezil 5–10 mg: n = 201	USA (37)	moderat bis schwer („moderate to severe“) 5–14
	Subgruppe Patienten mit moderater AD:			<i>Memantin 20 mg</i> <i>+ Donepezil 5–10 mg: n = 106</i> <i>Placebo</i> <i>+ Donepezil 5–10 mg: n = 126</i>		<i>moderat</i> <i>10–14</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Bewertete Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Design	Hypothese	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	AD-Schweregrad MMSE-Score
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H – Patienten mit leichter bis moderater AD</b>						
MEM-MD-12	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits- studie	24 Wochen	Memantin 20 mg + CHE-H: n = 217  Placebo + CHE-H: n = 216	USA (38)	leicht bis moderat („mild to moderate“) 10–22
	Subgruppe Patienten mit moderater AD:			<i>Memantin 20 mg + CHE-H: n = 154</i>  <i>Placebo + CHE-H: n = 148</i>		<i>moderat</i> 10–19
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).                  grau hinterlegt: Ergänzung im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C.</p> <p>a: Weiterer Studienarm mit Memantin 10 mg (n = 107) nicht dargestellt, da die laut Fachinformation empfohlene Erhaltungsdosis 20 mg täglich beträgt und in allen übrigen relevanten Studien Memantin ebenfalls in einer Dosis von 20 mg täglich gegeben wurde.</p> <p>b: Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz war eine Erhaltungsdosis von 10 mg täglich möglich. Dies betraf weniger als 10 % der Patienten.</p> <p>c: 203 Patienten randomisiert, 1 Abbrecher vor erster Einnahme der Studienmedikation.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, CHE-H: Cholinesterasehemmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, MMSE: Mini Mental State Examination.</p>						

Tabelle 2: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD</b>		
10116	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA, DSM-IV)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 30 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE: 5–18</li> <li>– <i>stabiler klinischer Zustand</i></li> <li>– <i>nicht institutionalisierte Patienten und institutionalisierte, falls von nur einer Person versorgt, die Großteil des Tages mit Patient verbringt</i></li> <li>– <i>Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– <i>bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</i></li> <li>– <i>Einnahme von Cholinesterasehemmern</i></li> </ul>
IE2101	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA, DSM-IV)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE: 5–14</li> <li>– FAST: <math>\geq</math> 6a und <math>\leq</math> 7a</li> <li>– <i>nicht institutionalisiert / institutionalisiert ohne exzessive Pflege</i></li> <li>– <i>gefhähig, gegebenenfalls mit Gehhilfe</i></li> <li>– <i>Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre<sup>a</sup> oder andere Demenzform</li> <li>– <i>bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</i></li> <li>– <i>andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen</i></li> <li>– <i>epileptische Anfälle oder Einnahme von Antiepileptika</i></li> <li>– <i>schwer agitierte Patienten, die Antipsychotika nehmen</i></li> <li>– <i>unter Risiko einer Institutionalisierung innerhalb der nächsten 6 Monate</i></li> </ul>
MEM-MD-01	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE: 5–14</li> <li>– stabiler klinischer Zustand</li> <li>– nicht institutionalisiert</li> <li>– <i>gefhähig, gegebenenfalls mit Gehhilfe</i></li> <li>– <i>Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– <i>bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</i></li> <li>– <i>Einnahme von Cholinesterasehemmern</i></li> <li>– <i>andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen</i></li> <li>– <i>unter Risiko einer Institutionalisierung innerhalb der nächsten 6 Monate</i></li> </ul>
MEM-MD-22	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 65 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA)</li> <li>– CCT / MRI kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE: 5–18</li> <li>– <i>stabiler klinischer Zustand</i></li> <li>– <i>gefhähig, gegebenenfalls mit Gehhilfe</i></li> <li>– <i>seit mindestens 3 Monaten im Pflegeheim und voraussichtlich für den Rest der Studie in der Institution verbleibend</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>reversible Demenz</i></li> <li>– <i>bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</i></li> <li>– <i>andere psychiatrische oder neurologische / neurodegenerative Erkrankungen (Parkinson nicht ausgeschlossen)</i></li> <li>– <i>primäre oder sekundäre zerebrale Neoplasie</i></li> <li>– <i>Lebenserwartung &lt; 6 Monate</i></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
MRZ-9605	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA, DSM-IV)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE: 3–14</li> <li>– GDS: Stadium 5 oder 6<sup>b</sup></li> <li>– FAST: Stadium <math>\geq</math> 6a<sup>c</sup></li> <li>– nicht institutionalisiert</li> <li>– <i>gehfähig, gegebenenfalls mit Gehhilfe</i></li> <li>– Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</li> <li>– Einnahme von Cholinesterasehemmern</li> <li>– andere neurologische Erkrankungen</li> <li>– Major Depression</li> <li>– <i>relevante, nicht AD-bedingte psychotische Episoden mit Krankenhausaufenthalt oder mehr als zweiwöchiger Therapie</i></li> <li>– <i>epileptische Anfälle oder Einnahme von Antiepileptika</i></li> <li>– <i>unter Risiko einer Institutionalisierung innerhalb der nächsten 6 Monate</i></li> </ul>
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit leichter bis moderater AD</b>		
99679	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA, DSM-IV)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE <math>\geq</math> 11 und <math>\leq</math> 23</li> <li>– stabiler klinischer Zustand</li> <li>– nicht institutionalisiert</li> <li>– <i>gehfähig, ggf. mit Gehhilfe</i></li> <li>– Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</li> <li>– Einnahme von Cholinesterasehemmern</li> <li>– andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen</li> <li>– <i>unter Risiko einer Institutionalisierung innerhalb der nächsten 6 Monate</i></li> </ul>
MEM-MD-10	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE: 10–22</li> <li>– MADRS <math>&lt;</math> 22<sup>d</sup></li> <li>– stabiler klinischer Zustand</li> <li>– nicht institutionalisiert</li> <li>– <i>gehfähig, ggf. mit Gehhilfe</i></li> <li>– Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</li> <li>– andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen</li> <li>– Einnahme von Cholinesterasehemmern</li> <li>– <i>unter Risiko einer Institutionalisierung innerhalb der nächsten 6 Monate</i></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H – Patienten mit moderater bis schwerer AD</b>		
MEM-MD-02	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE: 5–14</li> <li>– stabiler klinischer Zustand</li> <li>– nicht institutionalisiert</li> <li>– gehfähig, gegebenenfalls mit Gehhilfe</li> <li>– Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</li> <li>– bestehende Donepezil-Therapie seit mind. 6 Monaten, stabile Dosierung seit mind. 3 Monaten (5/10 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</li> <li>– andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen</li> <li>– <i>unter Risiko einer Institutionalisierung innerhalb der nächsten 6 Monate</i></li> </ul>
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H – Patienten mit leichter bis moderater AD</b>		
MEM-MD-12	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>– wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA)</li> <li>– CCT / MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD</li> <li>– MMSE: 10–22</li> <li>– MADRS <math>&lt;</math> 22<sup>d</sup></li> <li>– stabiler klinischer Zustand</li> <li>– nicht institutionalisiert</li> <li>– gehfähig, ggf. mit Gehhilfe</li> <li>– Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</li> <li>– bestehende Cholinesterasehemmer-Therapie seit mind. 6 Monaten, stabile Dosierung seit mind. 3 Monaten: Donepezil (5/10 mg), Rivastigmin (6/9/12 mg) oder Galantamin (16/24 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– vaskuläre Demenz<sup>a</sup></li> <li>– bedeutsame internistische Begleiterkrankungen</li> <li>– andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen</li> <li>– <i>unter Risiko einer Institutionalisierung innerhalb der nächsten 6 Monate</i></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

*kursiv*: Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).

**grau hinterlegt**: Ergänzung im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C.

a: Hachinski-Score > 4.

b: Klinischer Demenzgrad, entspricht Einschränkungen bedingt durch mittelschwere bis schwere kognitive Leistungseinbußen.

c: Klinischer Demenzgrad, entspricht der Funktionseinschränkung, bei der bei manchen alltäglichen Dingen Hilfe benötigt wird (z. B. Kleidung anziehen).

d: Die MADRS dient der Schweregradeinteilung einer Depression. Ein Wert unter 22 bedeutet, dass maximal eine leichte Form vorliegt.

AD: Alzheimer Demenz, CHE-H: Cholinesterasehemmer, CCT: kraniale Computertomografie, DSM-IV: Diagnostic Statistic Manual – 4th Edition, FAST: Functional Assessment Staging, GDS: Global Deterioration Scale, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MMSE: Mini Mental State Examination, MRI: Magnetic Resonance Imaging, NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.



Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation

Studie Studienarme	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Geschlecht weiblich N (%)	MMSE <sup>b</sup>	ADL <sup>b</sup>	begleitende Psychopathologie <sup>b</sup>	Kognition <sup>b</sup>	Studien- abbruch N (%)
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD</b>								
10116					ADCS-ADL-sev	NPI	SIB	
Memantin	128	71,9 (9,0)	69 (53,9)	11,5 (4,2)	30,0 (11,9) [n = 124]	16,2 (15,9) [n = 124]	70,9 (21,0) [n = 124]	11 (8,6)
Placebo	130	72,7 (8,6)	81 (62,3)	11,8 (4,1)	30,2 (12,2) [n = 125]	12,5 (11,7) [n = 125]	71,1 (17,8) [n = 125]	11 (8,5)
IE2101					ADCS-ADL-J	NPI-J	SIB-J	
Memantin	100	73,2 (9,9)	74 (74,0)	10,1 (2,7)	32,8 (9,7)	13,3 (11,3)	71,8 (17,9)	16 (16,0)
Placebo	107 <sup>c</sup>	73,6 (8,9)	76 (71,0)	10,4 (2,9)	31,6 (10,1)	14,3 (11,6)	72,6 (17,8)	21 (19,4)
MEM-MD-01					ADCS-ADL-sev	NPI	SIB	
Memantin	178	78,1 (8,2)	129 (72,5)	10,0 (2,8)	33,1 (11,0) [n = 171]	20,3 (15,7) [n = 171]	77,2 (16,5) [n = 170]	44 (24,7)
Placebo	172	78,3 (7,6)	121 (70,3)	10,3 (3,1)	33,6 (10,6) [n = 165]	17,5 (16,4) [n = 165]	75,6 (19,7) [n = 165]	46 (26,7)
MEM-MD-22					BGP-D	NPI-NH	BGP-C	
Memantin	133 <sup>d</sup>	85,4 (5,8)	112 (84,2)	11,5 (4,0)	17,5 (7,08)	15,7 (15,4)	3,9 (2,36)	29 (21,8)
Placebo	132 <sup>d</sup>	85,1 (6,8)	113 (85,6)	11,1 (3,7)	17,2 (7,18)	14,1 (12,7)	3,9 (2,41)	29 (22,0)
MRZ-9605					ADCS-ADL-sev	NPI	SIB	
Memantin	126	75,9 (8,40)	91 (72,2)	7,7 (3,72)	26,8 (9,2)	21,4 (15,8)	65,9 (22,6)	29 (23,0)
Placebo	126	76,3 (7,76)	79 (62,7)	8,1 (3,6)	27,4 (10,9)	19,5 (15,6)	68,3 (20,8)	42 (33,3)
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit leichter bis moderater AD</b>								
99679					ADCS-ADL <sub>23</sub>	NPI	ADAS-cog	
Memantin	318				n. g.	n. g.	25,9 (10,4)	
Placebo	152	74,0 (7,4)	206 (64,8)	18,6 (3,3)	n. g.	n. g.	24,9 (9,7)	47 (14,8)
		73,3 (6,9)	91 (59,9)	18,9 (3,2)				14 (9,2)
Subgruppe Patienten mit moderater AD (MMSE 11–19):								
Memantin	169	74,6 (7,5)	123 (72,8)	16 (2,2)	50,2 (14,5)	14,2 (11,2)	31,4 (9,9)	23 (13,6)
Placebo	77	73,8 (6,9)	53 (68,8)	16,3 (2,3)	52,4 (12,7)	14,3 (12,8)	30 (9,9)	12 (15,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie Studienarme	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Geschlecht weiblich N (%)	MMSE <sup>b</sup>	ADL <sup>b</sup>	begleitende Psychopathologie <sup>b</sup>	Kognition <sup>b</sup>	Studien- abbruch N (%)
MEM-MD-10					ADCS-ADL <sub>23</sub>	NPI	ADAS-cog	
Memantin	201	78,0 (7,3)	121 (60,2)	17,4 (3,7)	57,2 (14,77) [n = 196]	11,5 (13,20) [n = 196]	27,2 (11,01) [n = 195]	36 (17,9)
Placebo	202	77,0 (8,2)	116 (57,4)	17,2 (3,4)	56,2 (13,11) [n = 198]	12,2 (13,00) [n = 198]	27,3 (9,74) [n = 198]	35 (17,3)
Subgruppe Patienten mit moderater AD (MMSE 10–19):								
Memantin	130	78,4 (6,8)	83 (63,8)	15,3 (2,8)	52,3 (14,7)	13,4 (15,1)	31,5 (10,7) [n = 129]	24 (18,5)
Placebo	143	76,6 (8,5)	85 (59,4)	15,5 (2,6)	53,5 (13,3)	14,1 (14,4)	30,9 (9,3)	26 (18,2)
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H – Patienten mit moderater bis schwerer AD</b>								
MEM-MD-02					ADCS-ADL-sev	NPI	SIB	
Memantin + Donepezil	202 <sup>e</sup>	75,5 (8,5)	128 (63,4)	9,9 (3,1)	35,9 (9,8) [n = 198]	13,7 (14,1) [n = 198]	77,8 (15,5) [n = 198]	30 (14,9)
Placebo + Donepezil	201	75,5 (8,7)	134 (66,7)	10,2 (3,0)	36,2 (9,3) [n = 197]	13,8 (12,8) [n = 197]	79,8 (14,2) [n = 197]	51 (25,4)
Subgruppe Patienten mit moderater AD (MMSE 10–14):								
Memantin + Donepezil	104	77,3 (8,0)	72 (69,2)	12,3 (1,4)	38,3 (8,3)	12,8 (13,9)	86,4 (8,8)	11 (10,4)
Placebo + Donepezil	124	76,6 (8,4)	86 (69,4)	12,2 (1,4)	38,4 (8,5)	13,9 (13,2)	86,0 (9,3)	33 (26,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation (Fortsetzung)

Studie Studienarme	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Geschlecht weiblich N (%)	MMSE <sup>b</sup>	ADL <sup>b</sup>	begleitende Psychopathologie <sup>b</sup>	Kognition <sup>b</sup>	Studien- abbruch N (%)
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H – Patienten mit leichter bis moderater AD</b>								
MEM-MD-12					ADCS-ADL <sub>23</sub>	NPI	ADAS-cog	
Memantin + CHE-H	217	74,9 (7,6)	117 (53,9)	16,7 (3,7)	54,7 (14,44) [n = 214]	11,8 (13,11) [n = 214]	27,9 (10,98) [n = 212]	23 (10,6)
Placebo + CHE-H	216	76,0 (8,4)	109 (50,5)	17,0 (3,6)	54,8 (13,08) [n = 213]	12,3 (13,28) [n = 213]	26,8 (9,88) [n = 212]	25 (11,6)
Subgruppe Patienten mit moderater AD (MMSE 10–19):								
Memantin + CHE-H	154	74,8 (8)	90 (58,4)	14,9 (2,6)	51,6 (15)	13,6 (14,4)	31,9 (10,1) [n = 152]	18 (11,7)
Placebo + CHE-H	148	75,5 (8,9)	78 (52,7)	15,1 (2,8)	52 (13,4)	12,9 (14)	30 (9,9) [n = 147]	22 (14,9)
<i>kursiv</i> : Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).								
<b>grau hinterlegt</b> : Ergänzung im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C.								
a: Zahl randomisierter Patienten.								
b: Mittelwert (Standardabweichung).								
c: Patienten im Full Analysis Set, 1 Patient in der Placebogruppe wurde wegen Creutzfeld-Jacob-Diagnose ausgeschlossen.								
d: Angaben für die Baselinewerte der verschiedenen Skalen für die ITT-Population (NPI, ADCS: Memantin – 131, Placebo – 132 Patienten; BGP-D, BGP-C: Memantin – 130, Placebo – 131 Patienten).								
e: 203 Patienten randomisiert, 1 Abbrecher vor erster Einnahme der Studienmedikation.								
AD: Alzheimer Demenz, ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale, ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living [-sev: for severe impairment; -J: japanische Version], ADL: Activities of Daily Living, BGP: Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients [-C: Cognitive Subscale, -D: Care Dependency Subscale], CHE-H: Cholinesterasehemmer, Mem: Memantin, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt, NPI: Neuropsychiatric Inventory [-J: japanische Version; -NH: Nursing Home Version], SIB: Severe Impairment Battery [-J: japanische Version].								

Beide Studien, IE2101 und MEM-MD22, waren doppelblinde, placebokontrollierte Studien zur Monotherapie von Memantin bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz.

Die Studie IE2101 war im Gegensatz zu allen anderen relevanten Studien dreiarmlig angelegt. Neben einem Interventionsarm mit Memantin 20 mg/Tag und einem Placeboarm gab es noch einen Interventionsarm mit Memantin 10 mg/Tag. Da die Erhaltungsdosis für Memantin laut Fachinformation [5] bei 20 mg/Tag liegt und in allen übrigen relevanten Studien ebenfalls eine Erhaltungsdosis von 20 mg täglich verwendet wurde, wurde auf die Darstellung des Arms mit 10 mg Memantin täglich im Weiteren verzichtet.

Die Studie MEM-MD-22 war explorativ angelegt. Ihr lag keine spezifische Hypothese im Sinne eines primären Endpunkts zugrunde. Entsprechend wurde die Fallzahlplanung nach klinischer Einschätzung ohne konkrete Berechnung vorgenommen.

Die Studie IE2101 wurde in Japan durchgeführt, die Studie MEM-MD-22 in den USA. Beide Studien liefen über 24 Wochen, sie schlossen 208 bzw. 265 Patienten ein. Beide Studien waren damit von ähnlicher Dauer und Größe wie die übrigen relevanten Studien (respektive die für die Bewertung relevanten Subgruppen dieser Studien).

Für die Studie IE2101 galten im Vergleich zu den übrigen Studien keine besonderen Ein- oder Ausschlusskriterien, sodass auch die Charakteristika der Studienpopulation keine wesentlichen Unterschiede verglichen mit den sonstigen Studien zeigten. Die Studie MEM-MD-22 schloss hingegen als einzige Studie explizit nur Patienten ein, die in einem Pflegeheim lebten (allerdings mussten sich diese, wie in den übrigen Studien auch, in einem stabilen klinischen Zustand befinden). Zudem mussten die Patienten mindestens 65 Jahre alt sein (in den übrigen Studien mindestens 50 Jahre). Entsprechend lag das Durchschnittsalter mit etwa 85 Jahren deutlich oberhalb des Durchschnittsalters in den übrigen Studien. Auch der Anteil weiblicher Patienten war auffällig höher (etwa 85 % Patientinnen).

### **5.1.3 Studien- und Publikationsqualität**

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt in der Übersicht die Studien- und Publikationsqualität der relevanten Studien. Diese Tabelle entspricht Tabelle 12 des Abschlussberichts A05-19C mit Ergänzung der Informationen zu den Studien IE2101 und MEM-MD-22.

Beide Studien zeigten keine wesentlichen Auffälligkeiten hinsichtlich der Studienqualität.

Tabelle 4: Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierungsprozess / Zuteilungsverdeckung adäquat	Verblindung adäquat			Fallzahlplanung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Relevante Abweichung vom ITT-Prinzip	Relevante Dateninkonsistenz	Studien- und Publikationsqualität <sup>a</sup>
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>									
10116	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	grobe Mängel <sup>b</sup>
99679	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
IE2101	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
MEM-MD-01	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja<sup>d</sup></i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
MEM-MD-10	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja<sup>d</sup></i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
MEM-MD-22	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
MRZ-9605	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja<sup>e</sup></i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>									
MEM-MD-02	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja<sup>d</sup></i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
MEM-MD-12	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja/ja</i>	<i>nein</i>	<i>ja<sup>d</sup></i>	leichte Mängel <sup>c</sup>
<p><i>kursiv</i>: Bewertung anhand von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p><b>grau hinterlegt</b>: Ergänzung im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C.</p> <p>a: Bewertung des Einflusses hoher Abbruchraten in dieser Tabelle nicht enthalten: Darstellung der Sensitivitätsanalysen nach Abbruchraten im jeweiligen Ergebnisabschnitt.</p> <p>b: Systematischer Fehler bei Erhebung der Daten in einem Studienzentrum ohne adäquate Berücksichtigung in der Auswertung.</p> <p>c: Geringfügige Dateninkonsistenzen führten zum Urteil „leichte Mängel“ für die Gesamtstudie, endpunktspezifisch zum Teil hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>d: Ergebnisse zu geplantem Endpunkt RUD laut Firmenaussage nicht auswertbar.</p> <p>e: Ergebnisse zu geplantem Endpunkt RUD fehlen im zur Verfügung gestellten Studienbericht und sind lediglich partiell publiziert.</p> <p>CHE-H: Cholinesterasehemmer, ITT: intention to treat.</p>									

#### **5.1.4 Ergebnisse zu relevanten Endpunkten**

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt in der Übersicht die in den relevanten Studien verwendeten Messinstrumente für die Bereiche Aktivitäten des täglichen Lebens, Kognition, begleitende psychopathologische Symptome, vollstationäre Pflege, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen, Betreuungsaufwand sowie Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck. Diese Tabelle entspricht Tabelle 14 des Abschlussberichts A05-19C mit Ergänzung der Informationen zu den Studien IE2101 und MEM-MD-22.

In beiden Studien wurden Ergebnisse zu den Bereichen Aktivitäten des täglichen Lebens, Kognition, begleitende psychopathologische Symptome und Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck erhoben. Dabei wurden in der Studie IE2101 für Japan adaptierte Instrumente verwendet. In der Studie MEM-MD-22 erfolgte die Erhebung teilweise mit spezifischen Instrumenten für Patienten, die in Pflegeheimen leben.

Über die in Tabelle 5 beschriebenen Zielgrößen hinaus wurden in den Studien IE2101 und MEM-MD-22 auch Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse sowie zu Todesfällen berichtet.

Tabelle 5: Verwendete Messinstrumente in den einzelnen Studien

Studie	Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens <sup>a</sup>	Kognitive Leistungsfähigkeit <sup>a</sup>	Begleitende psychopathologische Symptome <sup>a</sup>	Notwendigkeit vollstationärer Pflege <sup>a</sup>	Lebensqualität der betreuenden Angehörigen <sup>b</sup>	Betreuungsaufwand <sup>b</sup>	Klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck <sup>c</sup>
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
99679	ADCS-ADL <sub>23</sub>	<b>ADAS-cog</b>	NPI		<i>NPI-D</i>		<b>ADCS-CGIC-CIBIC-plus</b>
10116	ADCS-ADL-sev	<b>SIB</b> (MMSE)	NPI				
IE2101	<b>ADCS-ADL-J</b>	<b>SIB-J</b> (MMSE)	<i>NPI-J</i>				<i>NYU-CIBIC-plus-J<sup>d</sup></i> (FAST)
MEM-MD-01	<b>ADCS-ADL-sev</b> (BGP, BGP-D)	<b>SIB</b> (BGP-C)	NPI	[RUD]	<i>NPI-D</i>	[RUD]	ADCS-CGIC-CIBIC-plus (FAST)
MEM-MD-10	ADCS-ADL <sub>23</sub>	<b>ADAS-cog</b>	NPI	[RUD]	<i>NPI-D</i>	[RUD]	<b>ADCS-CGIC-CIBIC-plus</b>
MEM-MD-22	<i>BGP-D</i>	<i>BGP-C</i>	<i>NPI-NH</i> ( <i>CMAI, PANSS-EC, MOSES - Withdrawal Behaviour-Subskala</i> )				<i>ADCS-CGIC-CIBIC-plus</i>
MRZ-9605	<b>ADCS-ADL-sev</b>	SIB (MMSE)	NPI	[RUD]	NPI-D	RUD	<b>NYU-CIBIC-plus</b> (GDS, FAST)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Verwendete Messinstrumente in den einzelnen Studien (Fortsetzung)

Studie	Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens <sup>a</sup>	Kognitive Leistungsfähigkeit <sup>a</sup>	Begleitende psychopathologische Symptome <sup>a</sup>	Notwendigkeit vollstationärer Pflege <sup>a</sup>	Lebensqualität der betreuenden Angehörigen <sup>b</sup>	Betreuungsaufwand <sup>b</sup>	Klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck <sup>c</sup>
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	<b>ADCS-ADL-sev</b> (BGP, BGP-D)	<b>SIB</b> (BGP-C)	NPI	[RUD]	NPI-D	[RUD]	ADCS-CGIC-CIBIC-plus (FAST)
MEM-MD-12	ADCS-ADL <sub>23</sub>	<b>ADAS-cog</b> (MMSE)	NPI	[RUD]	NPI-D	[RUD]	<b>ADCS-CGIC-CIBIC-plus</b>
<p><b>Fettdruck:</b> primärer Endpunkt, ( ) : im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgewerteter Endpunkt zur Vermeidung von Redundanz, [ ] : im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgewerteter Endpunkt wegen nicht zur Verfügung stehender Daten.</p> <p><i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p><b>grau hinterlegt:</b> Ergänzung im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C.</p> <p>a: Patientenrelevante Zielgröße.  b: Angehörigenrelevante Zielgröße.  c: Ergänzende Information.  d: Nur zum Teil konform mit der NYU-Methodik.</p> <p>ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale, ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living [-sev: for severe impairment; -J: japanische Version], ADCS-CGIC-CIBIC-plus - Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change - Clinician's Interview-Based Impression of Change (mit Input des Betreuenden), BGP: Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients [-C: Cognitive Subscale, -D: Care Dependency Subscale], CHE-H: Cholinesterasehemmer, CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory, FAST: Functional Assessment Staging of Alzheimer's Disease, GDS - Global Deterioration Scale, MMSE: Mini Mental State Examination, MOSES: Multi-dimensional Observation Scale for Elderly Subjects, NPI: Neuropsychiatric Inventory [-D: Caregiver Distress Scale; -J: japanische Version; -NH: Nursing Home Version], NYU-CIBIC-plus: New York University - Clinician's Interview-Based Impression of Change (mit Input des Betreuenden) [-J: japanische Version], PANSS-EC: Positive and Negative Syndrome Scale-Excitement Component, RUD: Resource Utilization in Dementia, SIB: Severe Impairment Battery [-J: japanische Version].</p>							



### 5.1.4.1 Aktivitäten des täglichen Lebens

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten. Diese Tabelle entspricht Tabelle 15 des Abschlussberichts A05-19C mit Ergänzung der Informationen zu den Studien IE2101 und MEM-MD-22.

Tabelle 6: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten

Studie	Gruppe	Endpunkt	N <sup>a</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		
					Differenz [95 %-KI]	Effekt-richtung	p-Wert
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
10116	Memantin	ADCS-ADL-sev	124	-0,3 (6,7)	0,47 <sup>b</sup> [-1,08; 2,02]	↗	0,55 <sup>b</sup>
	Placebo		125	-0,8 (6,2)			
99679	Memantin	ADCS-ADL <sub>23</sub>	163	-2,76 <sup>b</sup> (10,34 <sup>c</sup> )	1,68 <sup>b</sup> [-0,93; 4,29] <sup>d</sup>	↗	0,206 <sup>b</sup>
	Placebo		71	-4,45 <sup>b</sup> (9,69 <sup>c</sup> )			
IE2101	Memantin	ADCS-ADL-J	100	-1,65 (6,18)	n. g.	↘	0,838 <sup>c</sup>
	Placebo		107	-1,64 (5,61)			
MEM-MD-01	Memantin	ADCS-ADL-sev	171	-2,0 <sup>b</sup> (7,85 <sup>c</sup> )	0,7 <sup>b</sup> [-0,6; 2,0]	↗	0,282 <sup>b</sup>
	Placebo		165	-2,7 <sup>b</sup> (7,71 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-10	Memantin	ADCS-ADL <sub>23</sub>	126	-4,12 <sup>b</sup> (10,78 <sup>c</sup> )	1,14 <sup>b</sup> [-1,09; 3,37] <sup>d</sup>	↗	0,321 <sup>b</sup>
	Placebo		140	-5,26 <sup>b</sup> (10,65 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-22	Memantin	BGP-D	132	0,6 <sup>b</sup> (4,80 <sup>f</sup> )	-0,6 [-1,8; 0,6]	↗	0,315 <sup>b</sup>
	Placebo		131	1,2 <sup>b</sup> (5,70 <sup>f</sup> )			
MRZ-9605	Memantin	ADCS-ADL-sev	126	-3,02 (6,75)	2,06 [0,4; 3,7]	↗	0,022 <sup>c</sup>
	Placebo		126	-5,08 (6,30)			

(Fortsetzung)

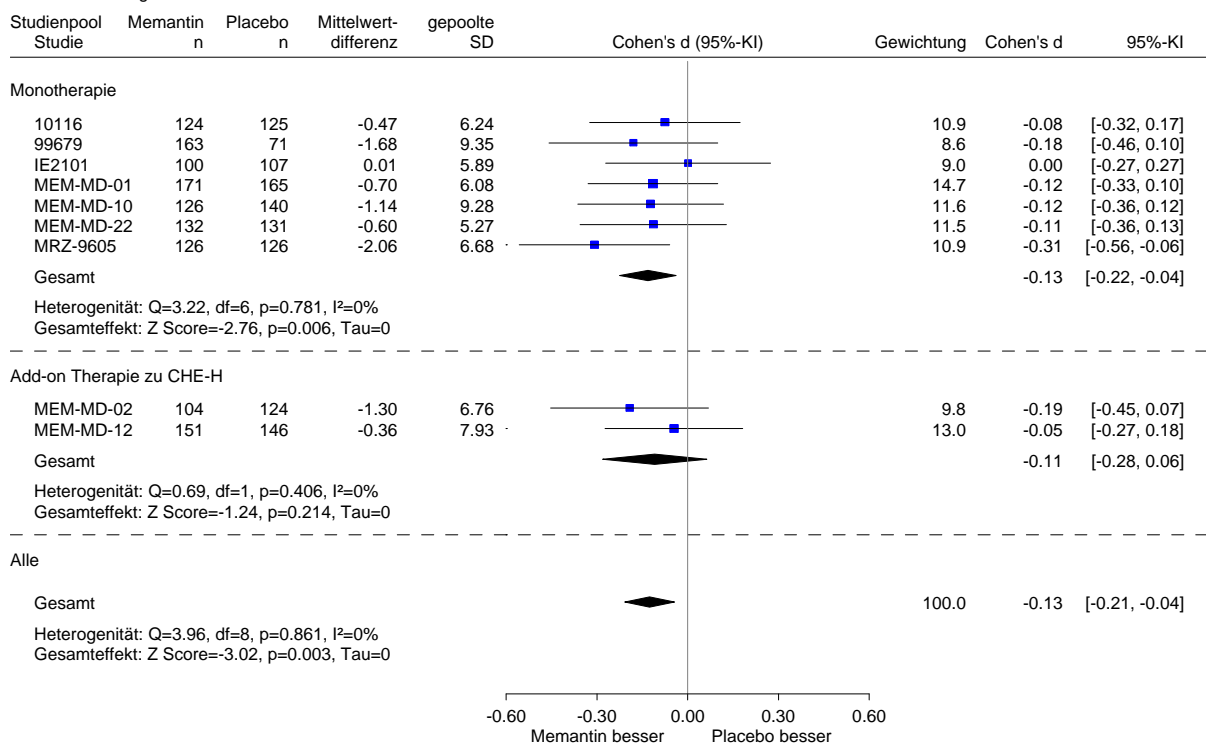
Tabelle 6: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten (Fortsetzung)

Studie	Gruppe	Endpunkt	N <sup>a</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		
					Differenz [95 %-KI]	Effekt-richtung	p-Wert
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	ADCS-ADL-sev	104	-1,4 <sup>b</sup> (6,73 <sup>c</sup> )	1,3 <sup>b</sup> [-0,46; 3,06] <sup>g</sup>	↗	0,100 <sup>b</sup>
	Placebo + Donepezil		124	-2,7 <sup>b</sup> (6,79 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-12	Memantin + CHE-H	ADCS-ADL <sub>23</sub>	151	-4,15 <sup>b</sup> (8,97 <sup>c</sup> )	0,36 <sup>b</sup> [-1,44; 2,16] <sup>d</sup>	↗	0,700 <sup>b</sup>
	Placebo + CHE-H		146	-4,51 <sup>b</sup> (9,18 <sup>c</sup> )			
<p><b>Fettdruck:</b> Endpunkte, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).  <u>grau hinterlegt:</u> Ergänzung im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C.                      Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.                      a: Anzahl ausgewerteter Patienten.                      b: ANCOVA adjustiert nach Baseline und Zentrum.                      c: Eigene Berechnung aus Standardfehler.                      d: Eigene Berechnung aus Angaben zu Effekt und SE.                      e: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.                      f: Unadjustiert.                      g: Eigene Berechnung, asymptotisch.                      ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living [-sev: for severe impairment; -J: japanische Version], BGP: Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients [-D: Care Dependency Subscale], CHE-H: Cholinesterasehemmer, KI: Konfidenzintervall, Mem: Memantin, n. g.: nicht genannt, SD: Standardabweichung.</p>							

Sowohl in der Studie IE2101 als auch in der Studie MEM-MD-22 zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen rein numerisch eine Verschlechterung im Bereich der alltagspraktischen Fähigkeiten. In keiner der beiden Studien war der Unterschied zwischen Memantin und Placebo statistisch signifikant.

Abbildung 1 zeigt die Meta-Analyse zu alltagspraktischen Fähigkeiten. Diese Meta-Analyse entspricht der in Abbildung 3 des Abschlussberichts A05-19C dargestellten Meta-Analyse mit Ergänzung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22.

Memantin vs. Placebo  
alltagspraktische Fähigkeiten: ADCS-ADL-23, ADCS-ADL-sev, BGP-D  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen: Q=0.05, df=1, p=0.821, I<sup>2</sup>=0%

Abbildung 1: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten (Ergebnisse zu ADCS-ADL mit -1 multipliziert)

Im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C zeigt sich ein nahezu unveränderter Gesamteffekt: vorliegendes Arbeitspapier: 0,13 Standardabweichungen (95 %-KI [0,04; 0,21], p = 0,003); A05-19C: 0,14 Standardabweichungen (95 %-KI [0,05; 0,23], p = 0,002).

Zusammenfassend hat die Berücksichtigung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 hinsichtlich der Zielgröße alltagspraktische Fähigkeiten keinen Einfluss auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C.

### 5.1.4.2 Kognitive Leistungsfähigkeit

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit. Diese Tabelle entspricht Tabelle 16 des Abschlussberichts A05-19C mit Ergänzung der Informationen zu den Studien IE2101 und MEM-MD-22.

Tabelle 7: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit

Studie	Gruppe	Endpunkt	N <sup>a</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		
					Differenz [95 %-KI]	Effekt-richtung	p-Wert
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
10116	Memantin	<b>SIB</b>	124	1,4 (10,4)	-0,13 <sup>b</sup> [-2,73; 2,47]	↘	0,923 <sup>b</sup>
	Placebo		125	1,4 (10,9)			
99679	Memantin	<b>ADAS-cog</b>	166	-0,89 <sup>b</sup> (7,86 <sup>c</sup> )	-1,11 <sup>b</sup> [-3,01; 0,79] <sup>d</sup>	↗	0,251 <sup>b</sup>
	Placebo		76	0,22 <sup>b</sup> (7,32 <sup>c</sup> )			
IE2101	Memantin	<b>SIB-J</b>	100	0,10 (6,54)	n. g.	↗	0,005 <sup>c</sup>
	Placebo		107	-3,42 (9,84)			
MEM-MD-01	Memantin	<b>SIB</b>	170	-2,0 <sup>b</sup> (13,04 <sup>c</sup> )	0,6 <sup>b</sup> [-1,7; 2,8]	↗	0,616 <sup>b</sup>
	Placebo		165	-2,5 <sup>b</sup> (12,85 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-10	Memantin	<b>ADAS-cog</b>	125	-0,53 <sup>b</sup> (7,49 <sup>c</sup> )	-2,42 <sup>b</sup> [-3,99; -0,85] <sup>d</sup>	↗	0,003 <sup>b</sup>
	Placebo		140	1,89 <sup>b</sup> (7,45 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-22	Memantin	<b>BGP-C</b>	132	0,3 <sup>b</sup> (1,87 <sup>f</sup> )	-0,1 <sup>b</sup> [-0,5; 0,3]	↗	0,699 <sup>b</sup>
	Placebo		131	0,3 <sup>b</sup> (1,95 <sup>f</sup> )			
MRZ-9605	Memantin	<b>SIB</b>	126	-3,93 (11,26)	5,91 [2,84; 8,99]	↗	< 0,001 <sup>c</sup>
	Placebo		126	-9,84 (13,43)			
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	<b>SIB</b>	104	1,6 <sup>b</sup> (8,06 <sup>c</sup> )	1,7 <sup>b</sup> [-0,41; 3,81] <sup>g</sup>	↗	0,074 <sup>b</sup>
	Placebo + Donepezil		123	-0,1 <sup>b</sup> (8,10 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-12	Memantin + CHE-H	<b>ADAS-cog</b>	149	0,65 <sup>b</sup> (7,20 <sup>c</sup> )	-1,05 <sup>b</sup> [-2,5; 0,40] <sup>d</sup>	↗	0,157 <sup>b</sup>
	Placebo + CHE-H		145	1,71 <sup>b</sup> (7,35 <sup>c</sup> )			

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Fortsetzung)

<p><b>Fettdruck:</b> Zielparameter, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p><b>grau hinterlegt:</b> Ergänzung im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: ANCOVA adjustiert nach Baseline und Zentrum. c: Eigene Berechnung aus Standardfehler. d: Eigene Berechnung aus Angaben zu Effekt und SE. e: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. f: Unadjustiert. g: Eigene Berechnung, asymptotisch.</p> <p>ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale, BGP: Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients [-C: Cognitive Subscale], CHE-H: Cholinesterasehemmer, KI: Konfidenzintervall, Mem: Memantin, n. g.: nicht genannt, SD: Standardabweichung, SIB: Severe Impairment Battery [-J: japanische Version].</p>
---

In der Studie IE2101 verschlechterte sich rein numerisch im Studienverlauf die kognitive Leistungsfähigkeit in der Placebogruppe, während sie unter Memantin praktisch unverändert blieb. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant. Demgegenüber verschlechterte sich in der Studie MEM-MD-22 die kognitive Leistungsfähigkeit in beiden Behandlungsgruppen und es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Memantin und Placebo.

Abbildung 2 zeigt die Meta-Analyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit. Diese Meta-Analyse entspricht der in Abbildung 4 des Abschlussberichts A05-19C dargestellten Meta-Analyse mit Ergänzung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22.

Memantin vs. Placebo  
Kognitive Leistung: ADAS-Cog, SIB, BGP-C  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

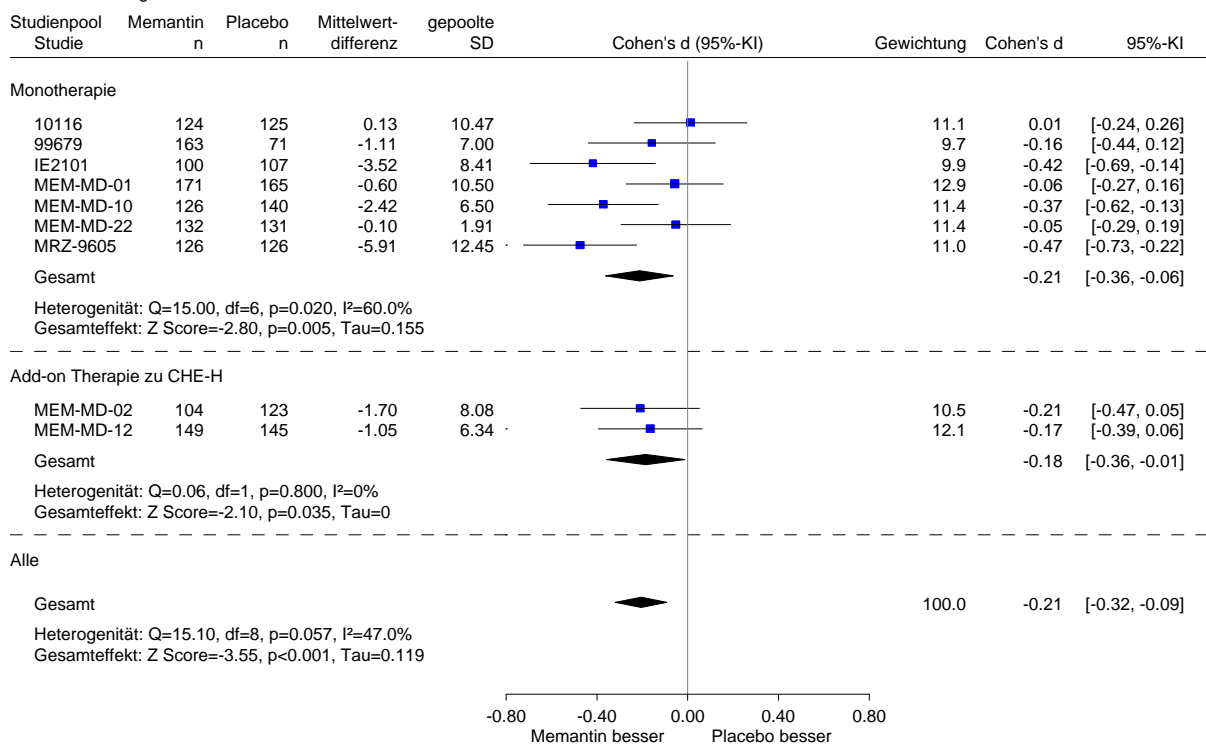


Abbildung 2: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit (SIB-Ergebnisse mit -1 multipliziert)

Im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C zeigte sich ein nahezu unveränderter Gesamteffekt: vorliegendes Arbeitspapier: 0,21 Standardabweichungen (95 %-KI [0,09; 0,32],  $p < 0,001$ ); A05-19C: 0,20 Standardabweichungen (95 %-KI [0,07; 0,33],  $p = 0,002$ ). Die Berücksichtigung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 änderte die bereits im Abschlussbericht A05-19C bestehende Heterogenität der Ergebnisse nur unwesentlich. Aufgrund des geringen Gesamtgewichts der beiden neuen Studien von ca. 20% wurde auf eine erneute Durchführung von Sensitivitätsanalysen verzichtet, da nicht erwartet wurde, dass hierdurch die Heterogenität hinreichend sicher erklärt werden kann.

Zusammenfassend hat die Berücksichtigung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 hinsichtlich der Zielgröße kognitive Leistungsfähigkeit keinen Einfluss auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C.

### 5.1.4.3 Begleitende psychopathologische Symptome

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen. Diese Tabelle entspricht Tabelle 17 des Abschlussberichts A05-19C mit Ergänzung der Informationen zu den Studien IE2101 und MEM-MD-22.

Tabelle 8: Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen

Studie	Gruppe	Endpunkt	N <sup>a</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo Differenz [95 %-KI]	Effekt- rich- tung	p-Wert
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
10116	Memantin	NPI	121 <sup>b</sup>	-3,3 (12,6)	-1,73 <sup>c</sup> [-4,18; 0,72]	↗	0,169 <sup>c</sup>
	Placebo		121 <sup>b</sup>	0,0 (11,0)			
99679	Memantin	NPI	163	0,24 <sup>c</sup> (11,49 <sup>d</sup> )	1,40 <sup>c</sup> [-1,84; 3,92] <sup>c</sup>	↘	0,342 <sup>c</sup>
	Placebo		71	-1,16 <sup>c</sup> (10,70 <sup>d</sup> )			
IE2101	Memantin	NPI-J	100	-1,73 (8,90)	n. g.	↗	0,456 <sup>f</sup>
	Placebo		107	-0,38 (9,92)			
MEM-MD-01	Memantin	NPI	161	1,0 <sup>c</sup> (16,50 <sup>d</sup> )	-0,1 <sup>c</sup> [-3,1; 3,0]	↗	0,963 <sup>c</sup>
	Placebo		154	1,1 <sup>c</sup> (17,37 <sup>d</sup> )			
MEM-MD-10	Memantin	NPI	123	-0,83 <sup>c</sup> (16,08 <sup>d</sup> )	-3,16 <sup>c</sup> [-6,53; 0,21] <sup>c</sup>	↗	0,068 <sup>c</sup>
	Placebo		136	2,33 <sup>c</sup> 15,86 <sup>d</sup> )			
MEM-MD-22	Memantin	NPI-NH	132	-2,7 <sup>c</sup> (15,49 <sup>g</sup> )	1,4 [-1,7; 4,5]	↘	0,370 <sup>c</sup>
	Placebo		131	-4,1 <sup>c</sup> (14,12 <sup>g</sup> )			
MRZ-9605	Memantin	NPI	126	0,44 (15,38)	-3,19 <sup>h</sup> [-7,03; 0,66]	↗	0,371 <sup>f</sup>
	Placebo		126	3,63 (15,62)			
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	NPI	102	-1,1 <sup>c</sup> (12,73 <sup>d</sup> )	-2,7 <sup>c</sup> [-6,04; 0,64] <sup>i</sup>	↗	0,074 <sup>c</sup>
	Placebo + Donepezil		120	1,6 <sup>c</sup> (12,60 <sup>d</sup> )			
MEM-MD-12	Memantin + CHE-H	NPI	149	1,69 <sup>c</sup> (13,30 <sup>d</sup> )	0,37 <sup>c</sup> [-2,34; 3,08] <sup>c</sup>	↘	0,788 <sup>c</sup>
	Placebo + CHE-H		142	1,32 <sup>c</sup> (13,46 <sup>d</sup> )			

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen (Fortsetzung)

<p><b>Fettdruck:</b> Zielparameter, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p><b>grau hinterlegt:</b> Ergänzung im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: Es wurde im vorliegenden Studienbericht nur die OC-Auswertung der NPI berichtet, es fehlen 8,5 % der Patienten gegenüber der LOCF-Auswertung. c: ANCOVA adjustiert nach Baseline und Zentrum. d: Eigene Berechnung aus Standardfehler. e: Eigene Berechnung aus Angaben zu Effekt und SE. f: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. g: Unadjustiert. h: Eigene Berechnung als Mittelpunkt des Konfidenzintervalls (Angabe fehlt im Studienbericht). i: Eigene Berechnung, asymptotisch.</p> <p>CHE-H: Cholinesterasehemmer, KI: Konfidenzintervall, Mem: Memantin, n. g.: nicht genannt, NPI: Neuropsychiatric Inventory [-J: japanische Version; -NH: Nursing Home Version], OC: observed cases, SD: Standardabweichung.</p>
--

Sowohl in der Studie IE2101 als auch in der Studie MEM-MD-22 zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen rein numerisch eine Verbesserung der psychopathologischen Symptome. In keiner der beiden Studien war der Unterschied zwischen Memantin und Placebo statistisch signifikant.

Abbildung 3 zeigt die Meta-Analyse zu psychopathologischen Symptomen. Diese Meta-Analyse entspricht der in Abbildung 5 des Abschlussberichts A05-19C dargestellten Meta-Analyse mit Ergänzung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22.



Memantin vs. Placebo  
Begleitende psychopathol. Symptome: NPI, NPI-NH  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

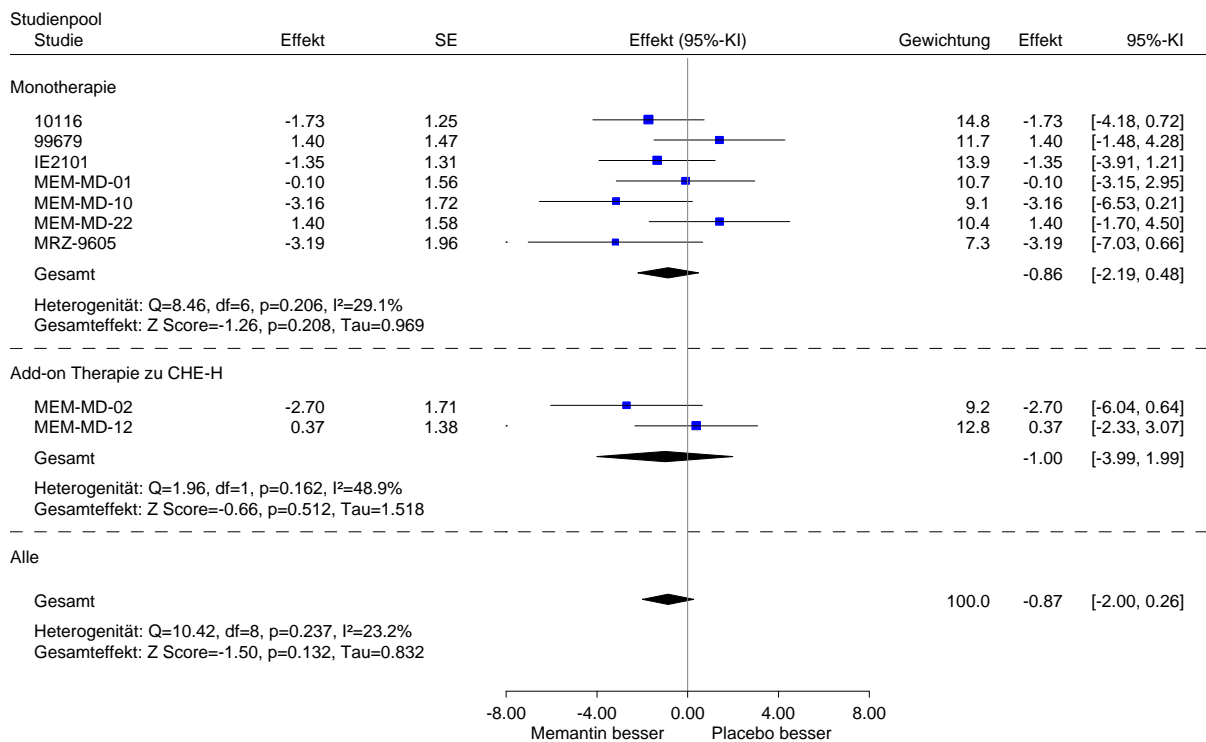


Abbildung 3: Meta-Analyse begleitende psychopathologische Symptome

Im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C zeigte sich ein nur geringfügig veränderter Gesamteffekt ohne Änderung der Gesamtaussage: vorliegendes Arbeitspapier: 0,87 Skalenpunkte (95 %-KI [-0,26; 2,00],  $p = 0,132$ ); A05-19C: 1,10 Skalenpunkte (95 %-KI [-0,23; 2,43],  $p = 0,106$ ). Die Berücksichtigung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 änderte die bereits im Abschlussbericht A05-19C bestehende Heterogenität der Ergebnisse nur unwesentlich. Aufgrund des geringen Gesamtgewichts der beiden neuen Studien von ca. 20% wurde auf eine erneute Durchführung von Sensitivitätsanalysen verzichtet, da nicht erwartet wurde, dass hierdurch die Heterogenität hinreichend sicher erklärt werden kann.

Zusammenfassend hat die Berücksichtigung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 hinsichtlich der Zielgröße begleitende psychopathologische Symptome keinen Einfluss auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C.

#### 5.1.4.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Mortalität

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen. Diese Tabelle entspricht Tabelle 18 des Abschlussberichts A05-19C mit Ergänzung der Informationen zu den Studien IE2101 und MEM-MD-22.

Tabelle 9: Todesfälle und sonstige unerwünschte Ereignisse

Studie	Gruppe	N <sup>a</sup>	Todesfälle N (%)	Pat. mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis N (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis N (%)
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>						
10116	Memantin	128	3 (2,3)	4 (3,1)	6 (4,7)	19 (14,8)
	Placebo	130	1 (0,7)	4 (3,1)	5 (3,8)	23 (17,7)
99679	Memantin	169	2 (1,2)	13 (7,7)	13 (7,7)	92 (54,4)
	Placebo	77	2 (2,6)	6 (7,8)	4 (5,2)	37 (48,1)
IE2101	Memantin	100	0 (0)	7 (7,0)	8 (8,0)	72 (72,0)
	Placebo	108	1 (0,9)	11 (10,2)	15 (13,9)	78 (72,2)
MEM-MD-01	Memantin	178	5 (2,8)	26 (14,6)	22 (12,4)	131 (73,6)
	Placebo	172	3 (1,7)	29 (16,9)	23 (13,4)	125 (72,7)
MEM-MD-10	Memantin	130	0 (0)	14 (10,8)	12 (9,2)	88 (67,7)
	Placebo	143	1 (0,7)	14 (9,8)	8 (5,6)	104 (72,7)
MEM-MD-22	Memantin	133	7 (5,3)	22 (16,5)	19 (14,3)	124 (93,2)
	Placebo	132	8 (6,1)	34 (25,8)	24 (18,2)	129 (97,7)
MRZ-9605	Memantin	126	2 (1,6)	16 (12,7)	13 (10,3)	106 (84,1)
	Placebo	126	5 (4,0)	23 (18,3)	22 (17,5)	109 (86,5)
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>						
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	111 <sup>b</sup>	0 (0)	15 (13,5)	6 (5,4)	84 (75,7)
	Placebo + Donepezil	127 <sup>b</sup>	2 (1,6)	14 (11,0)	18 (14,2)	89 (70,1)
MEM-MD-12	Memantin + CHE-H	154	3 (1,9)	24 (15,6)	11 (7,1)	126 (81,8)
	Placebo + CHE-H	148	2 (1,4)	20 (13,5)	15 (10,1)	118 (79,7)
<p><i>Kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).  <b>grau hinterlegt:</b> Ergänzung im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C.  a: Anzahl randomisierter Patienten.  CHE-H: Cholinesterasehemmer.</p>						

## Todesfälle

In der Studie IE2101 trat lediglich ein Todesfall in der Placebogruppe auf. In der Studie MEM-MD-22 verstarben in beiden Gruppen gut 5 % der Patienten, was offenbar durch das hohe Alter zu Studienbeginn bedingt war.

Abbildung 4 zeigt die Meta-Analyse zu Todesfällen. Diese Meta-Analyse entspricht der in Abbildung 6 des Abschlussberichts A05-19C dargestellten Meta-Analyse mit Ergänzung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22.

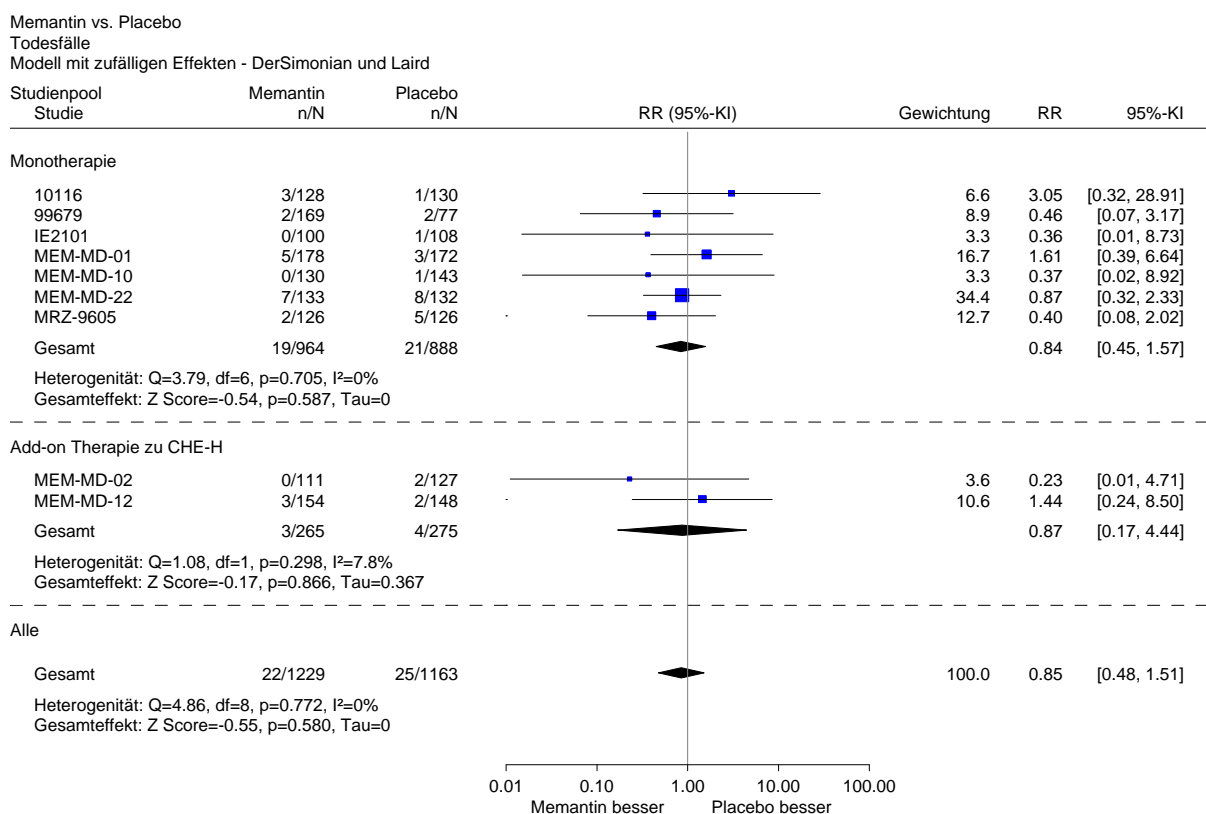


Abbildung 4: Meta-Analyse Todesfälle

Im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C zeigte sich ein nahezu unveränderter Effektschätzer mit leicht erhöhter Präzision ohne Änderung der Gesamtaussage: vorliegendes Arbeitspapier: relatives Risiko 0,85 (95 %-KI [0,48; 1,51],  $p = 0,580$ ); A05-19C: relatives Risiko 0,88 (95 %-KI [0,42; 1,83],  $p = 0,727$ ).

Zusammenfassend hat die Berücksichtigung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 hinsichtlich der Zielgröße Mortalität keinen Einfluss auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C.

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In den beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 hatten jeweils numerisch mehr Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis unter Placebo als unter Memantin. Auffällig war dabei insbesondere der Unterschied von ca. 10 Prozentpunkten in der Studie MEM-MD-22. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 5). Im Gegensatz zur Studie MRZ-9605 (siehe Abschlussbericht A05-19C) konnte dieser Unterschied nicht auf einen Ursachenkomplex zurückgeführt werden, sondern war durch jeweils wenige Ereignisse verschiedenster Ursachen (insbesondere kardiale Erkrankungen, Stürze, Frakturen und Pneumonie) bedingt.

Abbildung 5 zeigt die Meta-Analyse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Diese Meta-Analyse entspricht der in Abbildung 7 des Abschlussberichts A05-19C dargestellten Meta-Analyse mit Ergänzung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22.

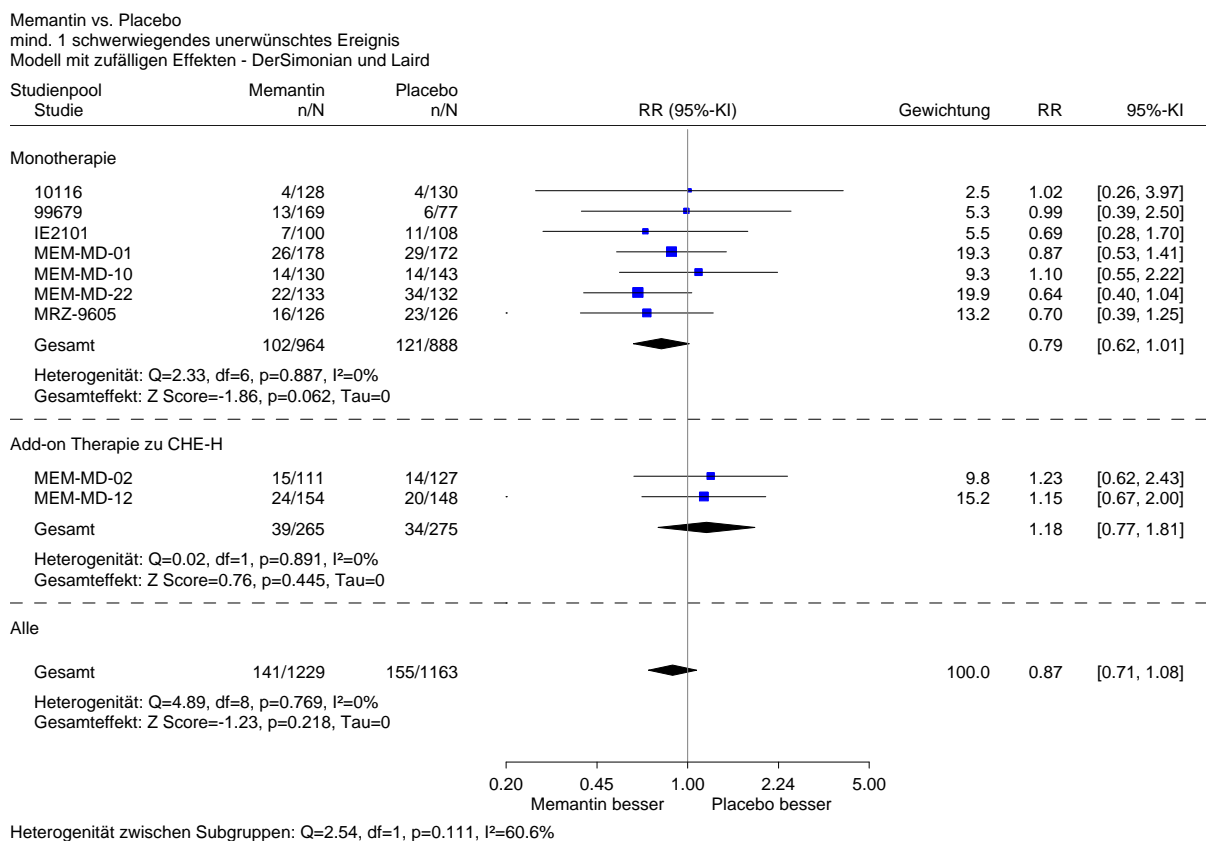


Abbildung 5: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

Im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C zeigte sich ein leicht veränderter Gesamteffekt ohne Änderung der Gesamtaussage: vorliegendes Arbeitspapier: relatives Risiko 0,87 (95 %-KI [0,71; 1,08], p = 0,218); A05-19C: relatives Risiko 0,97 (95 %-KI [0,75; 1,24], p = 0,787).

Zusammenfassend hat die Berücksichtigung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 hinsichtlich der Zielgröße schwerwiegende unerwünschte Ereignisse keinen Einfluss auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C.

### Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

In den beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 brachen jeweils numerisch mehr Patienten der Placebogruppe die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab, als dies in der Memantingruppe der Fall war. Der Unterschied war jeweils nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6 zeigt die Meta-Analyse zu Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse. Diese Meta-Analyse entspricht der in Abbildung 8 des Abschlussberichts A05-19C dargestellten Meta-Analyse mit Ergänzung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22.

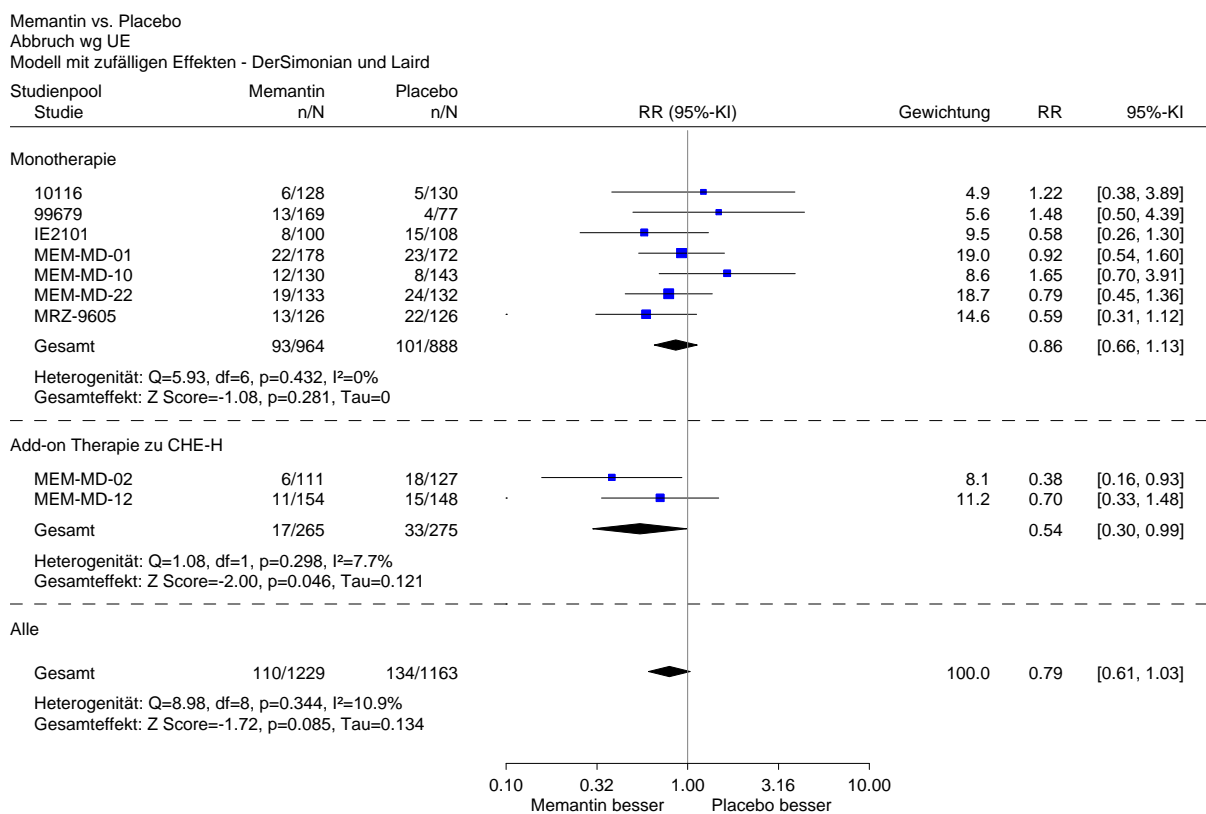


Abbildung 6: Meta-Analyse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C zeigt sich ein geringfügig veränderter Gesamteffekt ohne Änderung der Gesamtaussage: vorliegendes Arbeitspapier: relatives Risiko 0,79 (95 %-KI [0,61; 1,03], p = 0,085); A05-19C: relatives Risiko 0,84 (95 %-KI [0,59; 1,19], p = 0,322).

Zusammenfassend hat die Berücksichtigung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 hinsichtlich der Zielgröße Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse keinen Einfluss auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C.

### Unerwünschte Ereignisse insgesamt

In den beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 hatte die Mehrzahl der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Studienverlauf. Auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich dabei nicht.

Abbildung 7 zeigt die Meta-Analyse zu Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse. Diese Meta-Analyse entspricht der in Abbildung 9 des Abschlussberichts A05-19C dargestellten Meta-Analyse mit Ergänzung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22.

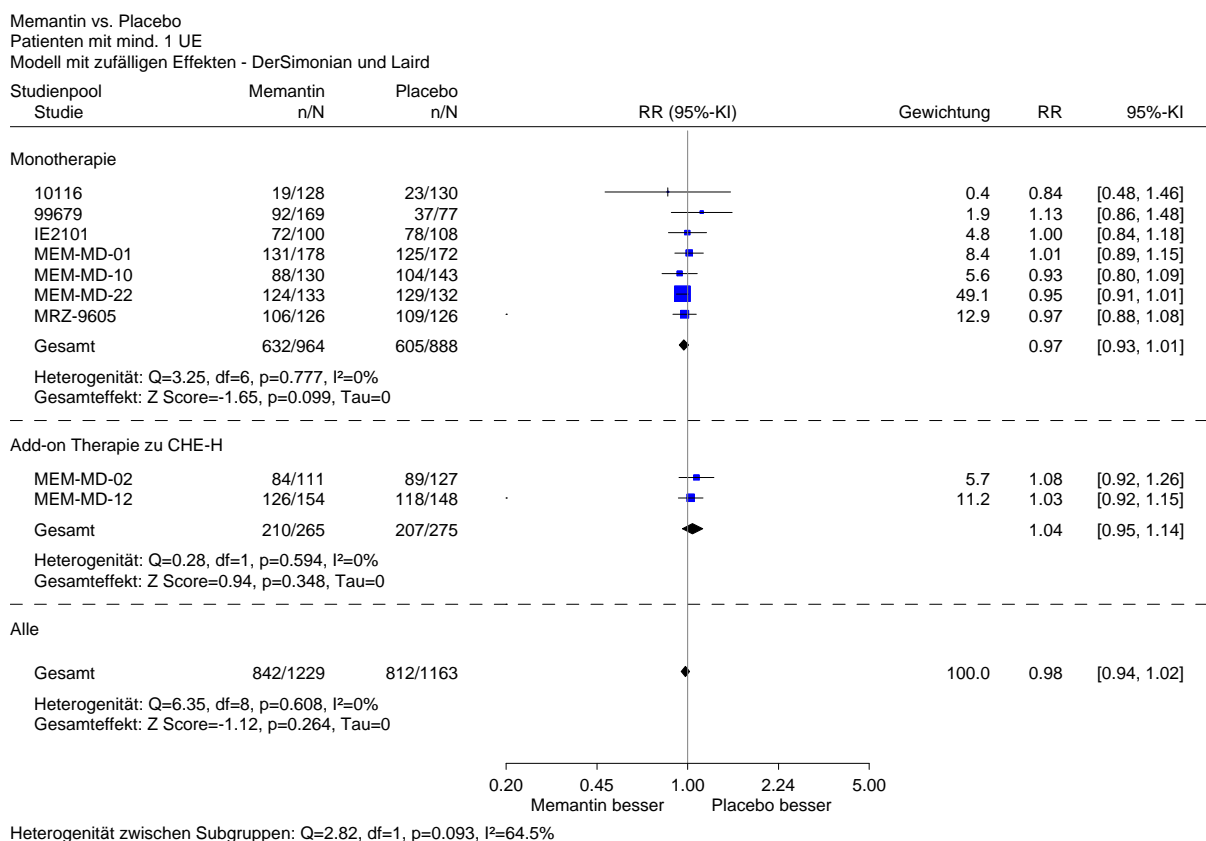


Abbildung 7: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

Im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C zeigte sich ein geringfügig veränderter Gesamteffekt ohne Änderung der Gesamtaussage: vorliegendes Arbeitspapier: relatives

Risiko 0,98 (95 %-KI [0,94; 1,02],  $p = 0,264$ ); A05-19C: relatives Risiko 1,00 (95 %-KI [0,95; 1,06],  $p = 0,863$ ).

Zusammenfassend hat die Berücksichtigung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 hinsichtlich der Zielgröße unerwünschte Ereignisse insgesamt keinen Einfluss auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C.

### 5.1.4.5 Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse zum klinischen Globalurteil zur Feststellung des Krankheitsstadiums gemäß klinischem Eindruck. Diese Tabelle entspricht Tabelle 21 des Abschlussberichts A05-19C mit Ergänzung der Informationen zu den Studien IE2101 und MEM-MD-22.

Tabelle 10: Ergebnisse zum klinischen Globalurteil

Studie	Gruppe	Endpunkt	N <sup>a</sup>	Mittlerer Score am Studienende (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		
					Differenz [95 %-KI]	Effekt-richtung	p-Wert
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
99679	Memantin	ADCS-CGIC-CIBIC-plus	166	4,2 <sup>b</sup> (1,42 <sup>c</sup> )	-0,25 <sup>b</sup> [-0,58; 0,08] <sup>d</sup>	↗	0,131 <sup>b</sup>
	Placebo		76	4,5 <sup>b</sup> (1,31 <sup>c</sup> )			
IE2101	Memantin	NYU-CIBIC-plus-J	100	4,38 (1,55)	n. g.	↗	0,339 <sup>e</sup>
	Placebo		107	4,62 (1,26)			
MEM-MD-01	Memantin	ADCS-CGIC-CIBIC-plus	171	4,3 (1,0)	-0,30 [-0,51; -0,09]	↗	0,182 <sup>f</sup>
	Placebo		163	4,6 (1,0)			
MEM-MD-10	Memantin	ADCS-CGIC-CIBIC-plus	126	4,28 <sup>b</sup> (1,12 <sup>c</sup> )	-0,30 <sup>b</sup> [-0,54; -0,07] <sup>d</sup>	↗	0,014 <sup>b</sup>
	Placebo		139	4,58 <sup>b</sup> (1,18 <sup>c</sup> )			
MEM-MD-22	Memantin	ADCS-CGIC-CIBIC-plus	132	3,6 (1,36)	-0,1 <sup>b</sup> [-0,5; 0,2]	↗	0,445 <sup>b</sup>
	Placebo		131	3,7 (1,29)			
MRZ-9605	Memantin	NYU-CIBIC-plus	126	4,48 (1,09)	-0,25 [-0,5; 0,0]	↗	0,064 <sup>e</sup>
	Placebo		126	4,73 (1,07)			

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse zum klinischen Globalurteil (Fortsetzung)

Studie	Gruppe	End- punkt	N <sup>a</sup>	Mittlerer Score am Studienende (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		
					Differenz [95 %-KI]	Effekt- richtung	p-Wert
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	ADCS- CGIC- CIBIC- plus	104	4,2 (1,01)	n. g.	↗	0,144 <sup>f</sup>
	Placebo + Donepezil		123	4,5 (0,99)			
MEM-MD-12	Memantin + CHE-H	<b>ADCS- CGIC- CIBIC- plus</b>	151	4,49 <sup>b</sup> (1,11 <sup>c</sup> )	-0,06 <sup>b</sup> [-0,30; 0,18] <sup>d</sup>	↗	0,585 <sup>b</sup>
	Placebo + CHE-H		146	4,55 <sup>b</sup> (1,21 <sup>c</sup> )			
<p><b>Fettdruck:</b> Zielparameter, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).  <u>grau hinterlegt:</u> Ergänzung im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C.                      Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.                      a: Anzahl ausgewerteter Patienten.                      b: ANCOVA adjustiert nach Zentrum (entspricht nicht der geplanten Auswertung laut Studienprotokoll).                      c: Eigene Berechnung aus Standardfehler.                      d: Eigene Berechnung aus Angaben zu Effekt und SE.                      e: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.                      f: Van-Elteren-Test adjustiert nach Zentrum.                      ADCS-CGIC-CIBIC-plus: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change - Clinician's Interview-Based Impression of Change (mit Input des Betreuenden), CHE-H: Cholinesterasehemmer, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt, NYU-CIBIC-plus: New York University - Clinician's Interview-Based Impression of Change (mit Input des Betreuenden) [-J: japanische Version], SD: Standardabweichung.</p>							

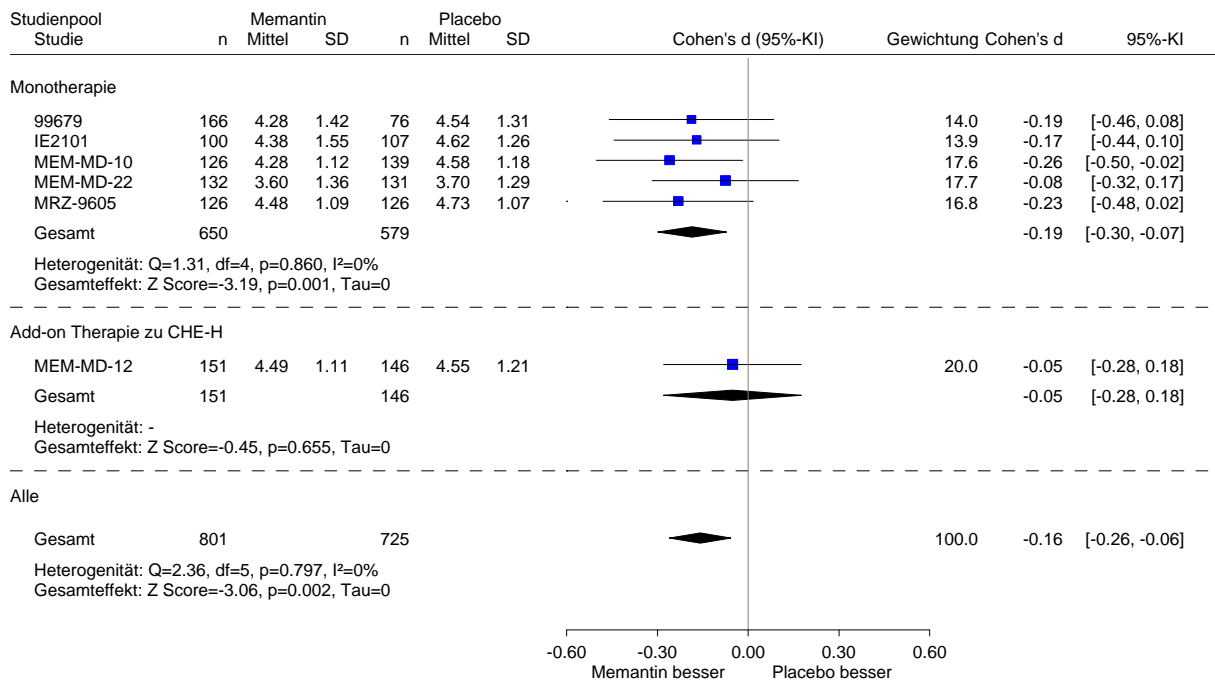
Sowohl in der Studie IE2101 als auch in der Studie MEM-MD-22 zeigte sich ein geringfügiger numerischer Unterschied zugunsten von Memantin. Dieser Unterschied war jeweils nicht statistisch signifikant.

Abbildung 8 zeigt die Meta-Analyse zum klinischen Globalurteil. Diese Meta-Analyse entspricht der in Abbildung 11 des Abschlussberichts A05-19C dargestellten Meta-Analyse mit Ergänzung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22. Die Begründung für den Ausschluss der Studien MEM-MD-01 und MEM-MD-02 aus dieser Meta-Analyse findet sich im Abschlussbericht A05-19C.



Memantin vs. Placebo

Klinisches Globalurteil: ADCS-CGIC-CBIC-plus, NYU-CIBIC-plus  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=1.06$ ,  $df=1$ ,  $p=0.304$ ,  $I^2=5.3\%$

Abbildung 8: Meta-Analyse klinisches Globalurteil

Im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C zeigte sich ein praktisch unveränderter Gesamteffekt: vorliegendes Arbeitspapier: 0,16 Standardabweichungen (95 %-KI [0,06; 0,26],  $p = 0,002$ ); A05-19C: 0,18 Standardabweichungen (95 %-KI [0,05; 0,30],  $p = 0,005$ ).

Zusammenfassend hat die Berücksichtigung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 hinsichtlich der Zielgröße Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck keinen Einfluss auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C.

### 5.1.5 Subgruppenanalysen

Relevante Subgruppenanalysen fanden sich nur für die Studie IE2101, und zwar für die Zielgrößen alltagspraktische Fähigkeiten, kognitive Leistungsfähigkeit und klinisches Globalurteil.

Für das Merkmal Alter (Patienten > 65 Jahre vs. < 66 Jahre) war der Interaktionstest für alle 3 Zielgrößen nicht statistisch signifikant (jeweils  $p > 0,2$ ).

Für das Merkmal Geschlecht war der Interaktionstest für die beiden Zielgrößen alltagspraktische Fähigkeiten und kognitive Leistungsfähigkeit ebenfalls nicht statistisch signifikant (jeweils  $p > 0,2$ ). Für die Zielgröße klinisches Globalurteil zeigte sich hingegen eine statistisch signifikante Interaktion ( $p = 0,008$ ). Für Männer zeigte sich dabei, wie auch in der Gesamtgruppe, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Memantin (Mittelwertdifferenz 1,10; 95%-KI [0,33; 1,87]), während der Unterschied bei Frauen nicht statistisch signifikant war (Mittelwertdifferenz -0,09; 95%-KI [-0,53; 0,35]). Da sich ein solcher geschlechtsspezifischer Unterschied in den übrigen Studien nicht zeigte (siehe Abschlussbericht A05-19C [1]), lässt sich aus diesem einzelnen Ergebnis allerdings nicht ableiten, dass es tatsächlich einen geschlechtsspezifischen Effekt von Memantin auf das klinische Globalurteil gibt.

Für das Merkmal Schweregrad (gemessen an der MMSE) sind die Ergebnisse in den nachfolgenden Tabellen dargestellt (Tabelle 11: Subgruppenanalysen zu alltagspraktischen Fähigkeiten [entspricht Tabelle 22 des Abschlussberichts A05-19C]; Tabelle 12: Subgruppenanalysen zur kognitiven Leistungsfähigkeit [entspricht Tabelle 23 des Abschlussberichts A05-19C]; Tabelle 13: Subgruppenanalysen zum klinischen Globalurteil [entspricht Tabelle 25 des Abschlussberichts A05-19C]). Bei keiner der 3 Zielgrößen war der Interaktionstest statistisch signifikant.

Zusammenfassend hat die Berücksichtigung der beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 bezüglich der Aussagen zu Subgruppen keinen Einfluss auf das Fazit des Abschlussberichts A05-19C.

Tabelle 11: Alltagspraktische Fähigkeiten: Subgruppen nach AD-Schweregrad

Studie	Gruppe	MMSE-Wert der Subgruppe	N <sup>a</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SE)	Gruppenunterschied zu Placebo		Interaktions-test
					Differenz (SE)	Effekt-richtung	
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
IE2101	<i>Memantin</i>	<i>&lt; 10</i>	40	-1,18 (7,18 <sup>b</sup> )	<i>n. g.</i>	↗	0,955 <sup>c</sup>
	<i>Placebo</i>		39	-1,21 (5,88 <sup>b</sup> )			
	<i>Memantin</i>	<i>≥ 10</i>	60	-1,97 (5,46 <sup>b</sup> )	<i>n. g.</i>	↘	
	<i>Placebo</i>		68	-1,90 (5,47 <sup>b</sup> )			
MEM-MD-01	Memantin	< 10	75	-2,15 (0,75)	1,25 (1,04)	↗	0,440 <sup>d</sup>
	Placebo		64	-3,40 (0,81)			
	Memantin	≥ 10	96	-0,61 (0,66)	0,21 (0,87)	↗	
	Placebo		101	-0,82 (0,64)			
MRZ-9605	Memantin	< 10	79	-5,36 (0,82)	0,90 (1,06)	↗	0,139 <sup>d</sup>
	Placebo		73	-6,26 (0,82)			
	Memantin	≥ 10	45	-0,77 (1,06)	3,52 (1,36)	↗	
	Placebo		50	-4,29 (0,95)			
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	< 10	89	-2,93 (0,66)	1,87 (0,98)	↗	0,655 <sup>d</sup>
	Placebo + Donepezil		72	-4,80 (0,74)			
	Memantin + Donepezil	≥ 10	109	-1,12 (0,60)	1,31 (0,81)	↗	
	Placebo + Donepezil		125	-2,42 (0,56)			
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p><b>grau hinterlegt:</b> Ergänzung im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: Standardabweichung. c: Selbst berechnet. d: Aus ANCOVA.</p> <p>CHE-H: Cholinesterasehemmer, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt, SE: Standardfehler.</p>							

Tabelle 12: Kognitive Leistungsfähigkeit: Subgruppen nach AD-Schweregrad

Studie	Gruppe	MMSE-Wert der Subgruppe	N <sup>a</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SE)	Gruppenunterschied zu Placebo		Interaktions-test
					Differenz (SE)	Effekt-richtung	
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
IE2101	<i>Memantin</i>	<i>&lt; 10</i>	40	-0,83 (6,49 <sup>b</sup> )	<i>n. g.</i>	<i>↗</i>	0,675 <sup>c</sup>
	<i>Placebo</i>		39	-5,10 (12,63 <sup>b</sup> )			
	<i>Memantin</i>	<i>≥ 10</i>	60	0,72 (6,56 <sup>b</sup> )	<i>n. g.</i>	<i>↗</i>	
	<i>Placebo</i>		68	-2,46 (7,74 <sup>b</sup> )			
MEM-MD-01	Memantin	< 10	75	-5,23 (1,27)	0,38 (1,70)	↗	0,528 <sup>d</sup>
	Placebo		64	-5,61 (1,45)			
	Memantin	≥ 10	96	1,19 (1,09)	1,77 (1,42)	↗	
	Placebo		101	-0,58 (1,05)			
MRZ-9605	Memantin	< 10	79	-5,92 (1,70)	5,97 (2,05)	↗	0,688 <sup>d</sup>
	Placebo		73	-11,89 (1,65)			
	Memantin	≥ 10	45	1,59 (2,26)	7,34 (2,63)	↗	
	Placebo		50	-5,75 (2,00)			
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	< 10	89	-0,29 (0,96)	6,23 (1,30)	↗	0,012 <sup>d</sup>
	Placebo + Donepezil		72	-6,52 (1,03)			
	Memantin + Donepezil	≥ 10	109	1,92 (0,83)	1,96 (1,07)	↗	
	Placebo + Donepezil		124	-0,04 (0,78)			
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p><b>grau hinterlegt:</b> Ergänzung im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: Standardabweichung. c: Selbst berechnet. d: Aus ANCOVA.</p> <p>CHE-H: Cholinesterasehemmer, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt, SE: Standardfehler.</p>							

Tabelle 13: Klinisches Globalurteil: Subgruppen nach AD-Schweregrad

Studie	Gruppe	MMSE-Wert der Subgruppe	N <sup>a</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (SE)	Gruppenunterschied zu Placebo Differenz (SE)	Effekt-richtung	Inter-aktions-test
<b>Intervention: Memantin vs. Placebo</b>							
IE2101	Memantin	< 10	40	4,23 (1,62 <sup>b</sup> )	n. g.	↗	0,606 <sup>c</sup>
	Placebo		39	4,59 (1,21 <sup>b</sup> )			
	Memantin	≥ 10	60	4,48 (1,50 <sup>b</sup> )	n. g.	↗	
	Placebo		68	4,63 (1,30 <sup>b</sup> )			
MEM-MD-01	Memantin	< 10	75	4,43 (0,12)	-0,47 (0,17)	↗	0,087 <sup>d</sup>
	Placebo		63	4,90 (0,13)			
	Memantin	≥ 10	96	4,11 (0,11)	-0,09 (0,14)	↗	
	Placebo		100	4,20 (0,11)			
MRZ-9605	Memantin	< 10	75	4,78 (0,14)	-0,16 (0,18)	↗	0,253 <sup>d</sup>
	Placebo		70	4,93 (0,14)			
	Memantin	≥ 10	43	4,22 (0,18)	-0,51 (0,24)	↗	
	Placebo		48	4,73 (0,16)			
<b>Intervention: Memantin + CHE-H vs. Placebo + CHE-H</b>							
MEM-MD-02	Memantin + Donepezil	< 10	89	4,67 (0,11)	-0,22 (0,16)	↗	0,617 <sup>d</sup>
	Placebo + Donepezil		72	4,90 (0,12)			
	Memantin + Donepezil	≥ 10	109	4,19 (0,10)	-0,33 (0,13)	↗	
	Placebo + Donepezil		124	4,52 (0,09)			
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut von Herstellern zur Verfügung gestellten Dokumenten (Studienberichte, Subgruppenanalysen, Stellungnahmen).</p> <p><b>grau hinterlegt:</b> Ergänzung im Vergleich zum Abschlussbericht A05-19C.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: Standardabweichung. c: Selbst berechnet. d: Aus ANCOVA.</p> <p>CHE-H: Cholinesterasehemmer, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt, SE: Standardfehler.</p>							

## 5.2 Würdigung der von der Firma Merz vorgelegten Responderanalysen

Mit Schreiben vom 04.03.2010 hat die Firma Merz dem G-BA neu berechnete und zuvor unpublizierte Responderanalysen zu Memantin vorgelegt (siehe Anhang B). In diesem Schreiben hat die Firma Merz zudem erneut, wie auch bereits in der Stellungnahme zum Vorbericht A05-19C, auf Responderanalysen verwiesen, die der Europäischen Zulassungsbehörde EMA (damals EMEA) im Rahmen der Zulassungserweiterung für Memantin zur Indikation moderate Alzheimer Demenz vorgelegt wurden. Hierzu wurde auf den öffentlich zugänglichen Bewertungsbericht der EMA (EPAR) verwiesen [6].

### Responderanalysen im EPAR

Die im EPAR genannten Informationen sind insbesondere aus folgenden Gründen für eine Beurteilung des Nutzens von Memantin nicht ausreichend:

1. Es handelt sich bei diesen Analysen um kombinierte Responderanalysen aus Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens und klinischem Globalurteil, bei denen nicht beurteilt werden kann, welchen Einfluss das klinische Globalurteil in diesem Zusammenhang hat. Eine ausführliche Diskussion dieser Problematik findet sich im Abschlussbericht A05-19C [1].
2. Die Responsekriterien für die Komponente „Aktivitäten des täglichen Lebens“ sind nicht klar benannt. Zwar ist angegeben, dass das Responsekriterium „Vermeidung einer Verschlechterung“ war, allerdings ist unklar, was dies hinsichtlich einer Veränderung auf der ADL-Skala bedeutete. „Verschlechterung“ könnte zum Beispiel jegliche negative Veränderung auf der ADL-Skala sein, ohne dass es sich um eine tatsächlich spürbare Veränderung handelt.
3. Die Angaben im EPAR sind insgesamt nicht ausreichend transparent und teilweise kaum nachvollziehbar. Zwar ist angegeben, welche Studien konkret in die Analysen eingegangen sind. Dies waren alle im Abschlussbericht A05-19C berücksichtigten Studien exklusive der Studie 10116. Zur Größe des Effekts finden sich aber keine konkreten Angaben. Laut EPAR lag der Effekt hinsichtlich der Kognition in einer vergleichbaren Größenordnung wie der der Cholinesterasehemmer. Zieht man jedoch beispielsweise den im Abschlussbericht A05-19A [7] für Donepezil ermittelten Effekt heran, dann zeigt sich ein erheblicher Unterschied der Effektstärken, und selbst die Konfidenzintervalle überlappen sich nicht (Donepezil: SMD 0,51; 95%-KI [0,42; 0,60]; Memantin ohne Berücksichtigung der Studie 10116 [Abbildung 13 des Abschlussberichts A05-19C]: SMD 0,24; 95%-KI [0,11; 0,36]). Unklar ist allerdings, welcher Effekt der Cholinesterasehemmer den Aussagen im EPAR zugrunde gelegt wurde, und ob jeweils nur ein bestimmter Schweregrad (z.B. mittelschwere Demenz sowohl bei Memantin als auch bei Cholinesterasehemmern) betrachtet wurde. Letzteres kann die oben beschriebene Diskrepanz allerdings nicht erklären, denn weder für Memantin (Abschlussbericht A05-

19C) noch für Donepezil (Abschlussbericht A05-19A) gab es einen Nachweis dafür, dass der Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit vom Schweregrad der Demenz abhängt.

- Die im EPAR dargestellte Analyse ist aus heutiger Sicht aufgrund inzwischen zusätzlich vorliegender Studien nicht mehr aktuell.

Insgesamt ergibt sich aus dem EPAR der EMA kein Nutzenbeleg für Memantin und damit keine Änderung des Fazits des Abschlussberichts A05-19C.

### Neu berechnete Responderanalysen

Bei den von der Firma Merz neu berechneten und im Schreiben vom 04.03.2010 dargestellten Analysen handelt es sich um Responderanalysen für die Bereiche Kognition und Aktivitäten des täglichen Lebens (Monoanalysen) sowie um Kombinationsanalysen dieser beiden Zielgrößen (Duoanalysen). Die im Schreiben der Firma Merz enthaltene Tabelle 1 ist in Abbildung 9 wiedergegeben.

Responsekriterium	Analyse-Kollektiv	Memantin		Plazebo		Diff.	P-Wert
		NV/n	%	NV/n	%		
Duo-Responderanalyse Deutliche klinische Verschlechterung Kognition und Alltagsfunktion kombiniert	LOCF	167/936	17.8%	250/847	29.5%	-11.7%	<0.001
Duo-Responderanalyse Jegliche klinische Verschlechterung Kognition und Alltagsfunktion kombiniert	LOCF	300/936	32.1%	359/847	42.4%	-10.3%	<0.001
Mono-Responderanalyse Deutliche klinische Verschlechterung nur Kognition	LOCF	225/936	24.0%	318/846	37.6%	-13.6%	<0.001
Mono-Responderanalyse Jegliche klinische Verschlechterung nur Kognition	LOCF	436/936	46.6%	496/846	58.6%	-12.0%	<0.001
Mono-Responderanalyse Jegliche klinische Verschlechterung nur Alltagsfunktion	LOCF	558/933	59.8%	555/842	65.9%	-6.1%	0.0079

NV = Anzahl Patienten mit Verschlechterung / n = Gesamtzahl Patienten,  
6 pivotale Studien (MRZ-9605, MD-01, MD-02, Lu-99679, MD-10, and MD-12), moderate bis schwere Alzheimerdemenz (MMSE<20)

Abbildung 9: Responderanalysen der Firma Merz

In allen Fällen besteht laut Angaben der Firma Merz ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Responderraten zu Gunsten von Memantin. Dabei wird insbesondere

bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit ein deutlicher Unterschied in den Responderraten beschrieben (deutliche klinische Verschlechterung: Memantin 24 % vs. Placebo 37,6 %;  $p < 0,001$ ). Aus folgenden Gründen sind die von der Firma Merz vorgelegten Responderanalysen jedoch nur eingeschränkt für eine Nutzenbewertung von Memantin geeignet:

1. Es handelt sich um eine Analyse von 6 in den Abschlussbericht A05-19C eingeschlossenen Studien ohne Berücksichtigung der Studie 10116 und ohne Berücksichtigung der im vorliegenden Arbeitspapier berichteten Studien IE2101 und MEM-MD-22, obwohl diese Studien zum Zeitpunkt des Schreibens bereits von der Firma Merz an den G-BA übermittelt worden waren. Auf Basis der Patientenzahlen, die in die Analysen eingegangen sind, lässt sich zudem ableiten, dass auch nicht zulassungskonform behandelte Patienten aus der Studie MEM-MD-02 berücksichtigt wurden, obwohl zulassungskonforme Subgruppenanalysen dieser Studie bereits für den Abschlussbericht A05-19C vorlagen.
2. Bei der zusammenfassenden Analyse handelt es sich um eine „naive“ Zusammenfassung der Ereignisse aller 6 Studien ohne Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien und ohne Berücksichtigung der Zugehörigkeit der Patienten zu einzelnen Studien. Da sich im vorliegenden Arbeitspapier z. B. bei der Zielgröße kognitive Leistungsfähigkeit eine moderate Heterogenität zeigte, kann eine adäquat durchgeführte Meta-Analyse, basierend auf einem Modell mit zufälligen Effekten, zu relevant unterschiedlichen Ergebnissen führen.
3. Das Responsekriterium für die Zielgröße Aktivitäten des täglichen Lebens ist nicht konkret benannt, sodass dieselben Einschränkungen gelten wie für die im EPAR dargestellten Analysen.
4. Bei der Monoanalyse für die Zielgröße Aktivitäten des täglichen Lebens wurden weniger Patienten berücksichtigt als bei der Duoanalyse, was widersprüchlich ist. Zwar sind die Unterschiede nicht groß und für sich genommen irrelevant, sie lassen jedoch grundsätzliche Zweifel an der Validität der Analysen aufkommen.

Der unter 3. genannte Kritikpunkt (unklares Responsekriterium für ADL) macht 3 der 5 von der Firma Merz vorgelegten Analysen unbrauchbar. Gleiches gilt für die Analyse „jegliche klinische Verschlechterung nur Kognition“, da hier ebenfalls eine Rationale für das gewählte Responsekriterium fehlt.

Die verbleibende Mono-Responderanalyse „deutliche klinische Verschlechterung – nur Kognition“ wäre grundsätzlich für die Nutzenbewertung geeignet, wenn sie auf Basis des vollständigen Studienpools (Kritikpunkt 1) durchgeführt worden und eine Darstellung der Ergebnisse auf Einzelstudienebene mit angemessener meta-analytischer Zusammenfassung (Kritikpunkt 2) erfolgt wäre.



Zur Adressierung des 1. Kritikpunkts zeigt Abbildung 10 die Mittelwertsdifferenz im Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit für den von der Firma Merz gewählten Studienpool.

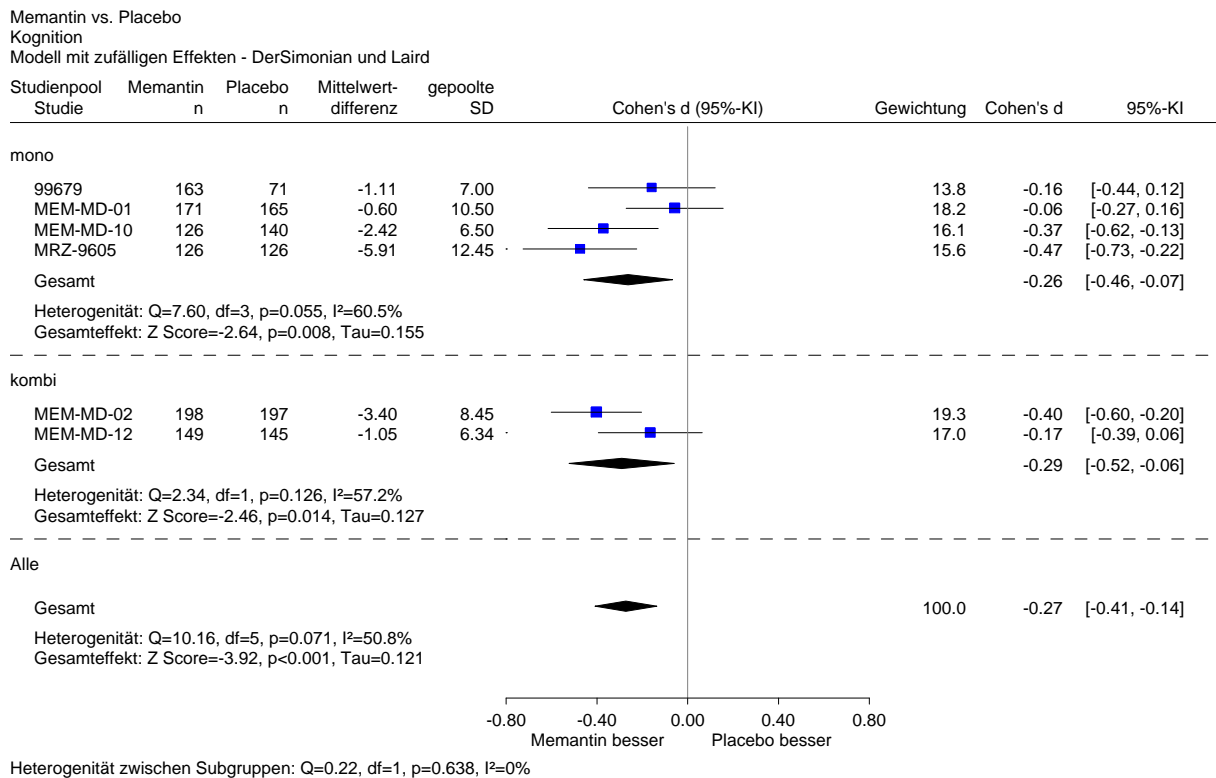


Abbildung 10: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit – Studienpool der Firma Merz

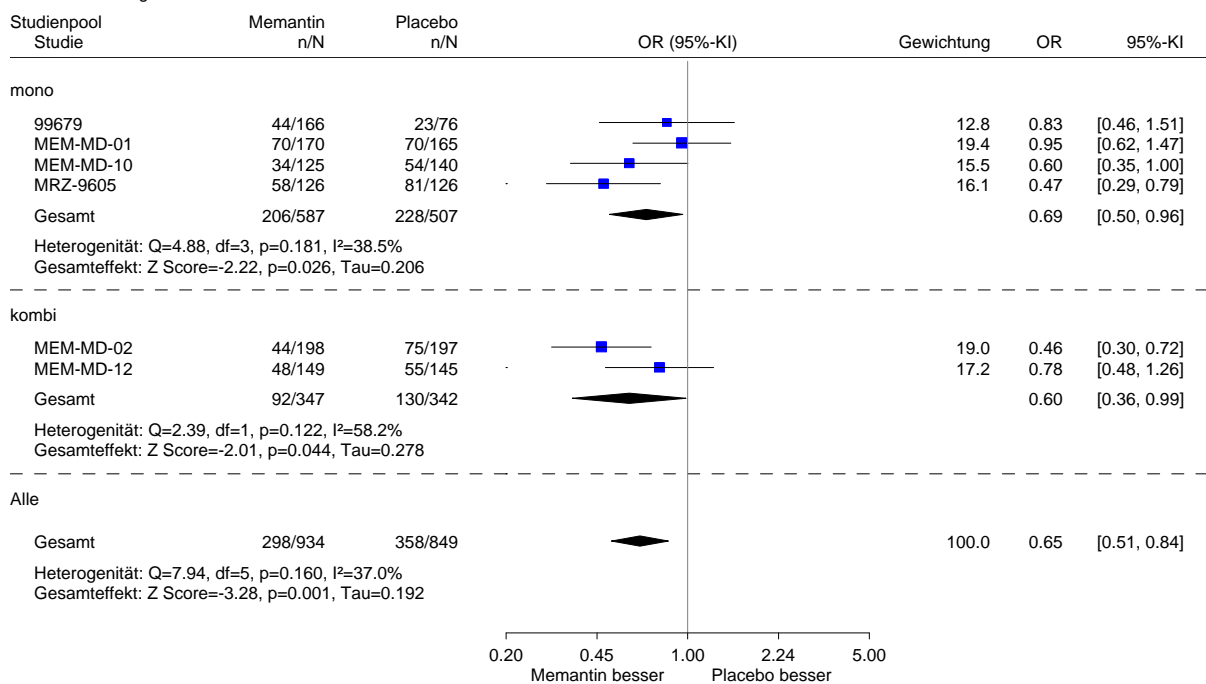
Es zeigt sich mit 0,27 Standardabweichungen (95 %-KI [0,14; 0,41]) insgesamt ein etwas stärkerer Effekt als im gesamten Studienpool. Zudem reicht der Effekt zumindest in die Nähe des Effekts für Cholinesterasehemmer, auch wenn die Relevanzschwelle von 0,2 Standardabweichungen nicht vollständig überschritten wird.

Berechnet man für diesen Studienpool unter Annahme einer Normalverteilung Responderraten mit den von der Firma Merz angegebenen Responsekriterien, zeigt sich das in Abbildung 11 dargestellte Ergebnis.

Memantin vs. Placebo

Kognition - Responder = Verschlechterung  $\geq$  MID

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität zwischen Subgruppen:  $Q=0.67$ ,  $df=1$ ,  $p=0.413$ ,  $I^2=0\%$

Abbildung 11: Meta-Analyse kognitive Leistungsfähigkeit (Responderraten unter Normalverteilungsannahme) – Studienpool der Firma Merz

Die so ermittelten Responderraten weichen von den von der Firma Merz vorgelegten Ergebnissen relevant ab. In beiden Gruppen zeigen mehr Patienten eine klinisch relevante Verschlechterung, und der Unterschied zwischen den Gruppen ist geringer als in den von der Firma Merz durchgeführten Analysen (Risikodifferenz ca. 9 % vs. ca. 14 %; Odds Ratio 0,65 vs. 0,53). Dies kann dadurch bedingt sein, dass die Normalverteilungsannahme nicht statthaft ist. Allerdings zeigt sich auch bei der oben dargestellten Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Memantin, obwohl die Relevanzschwelle auf Basis der SMD nicht vollständig überschritten wurde.

Insgesamt ergibt sich aus den von der Firma Merz im Schreiben vom 04.03.2010 vorgelegten Responderanalysen zwar kein Nutzenbeleg für Memantin und damit keine Änderung des Fazits des Abschlussberichts A05-19C. Es erscheint aber möglich, dass sich bei adäquat durchgeführten und berichteten Analysen ein solcher Nutzen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigt. Im Bereich der alltagspraktischen Fähigkeiten bleibt dies gänzlich unklar. Hier sind grundsätzlich Analysen mit einem angemessenen Responsekriterium erforderlich. In Ermangelung einer validierten MID könnte hierfür z. B. eine Differenz von 0,5 Standardabweichungen gewählt werden (Median aus den vorliegenden Studien), da es für die Eignung eines solchen Kriteriums, zumindest im Bereich Lebensqualität, empirische Evidenz gibt [8]. Zudem liegen die etablierten Responsekriterien für die Skalen ADAS-cog

und SIB ebenfalls im Bereich etwa einer halben Standardabweichung, bezogen auf die Patienten, die in die in diesem Arbeitspapier berücksichtigten Studien eingeschlossen wurden.

Sowohl für die kognitive Leistungsfähigkeit als auch für die alltagspraktischen Fähigkeiten sind darüber hinaus zusätzliche Sensitivitätsanalysen erforderlich, bei denen alle Patienten, für die keine Messwerte bei Studienende vorliegen, als Non-Responder (im Sinne einer relevanten klinischen Verschlechterung) gewertet werden.

## 6 Zusammenfassung und Diskussion

Weder durch die Hinzuziehung der Ergebnisse der bislang unpublizierten Studien IE2101 und MEM-MD-22 noch durch die von der Firma Merz neu berechneten Responderanalysen ergibt sich ein Nutzenbeleg für Memantin. Es erscheint aber möglich, dass sich bei adäquat durchgeführten und berichteten Responderanalysen ein solcher Nutzen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigt.

Die beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 führen, wenn überhaupt, nur zu unwesentlichen Veränderungen der im Abschlussbericht A05-19C dargestellten Effekte. Es ist allerdings nach wie vor nicht verständlich, warum von der Firma Merz die entsprechenden Ergebnisse nicht bereits für den Abschlussbericht A05-19C vorgelegt wurden. Die Daten lagen der Firma Merz damals offenbar schon vor, denn einige Ergebnisse dieser Studien sind in die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von der Firma Merz vorgelegten Analysen eingeflossen. Insbesondere die um Jahre verzögerte Übermittlung der Daten zur Studie MEM-MD-22 erscheint aus heutiger Sicht höchst problematisch, denn die im jetzt übermittelten Studienbericht enthaltenen Tabellen wurden laut Zeitstempel bereits im Jahr 2006 finalisiert. Auch wurde in der Studie, entgegen vorherigen Angaben der Firma Merz, die kognitive Leistungsfähigkeit erhoben: Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das in der Studie MEM-MD-22 hierfür verwendete Instrument BGP-C ist dabei durchaus gebräuchlich. Zum einen wurde es auch in einigen der anderen relevanten Studien verwendet, zum anderen findet es sich beispielsweise in einem Dossier der Firma Forrest Labs Inc. aus dem Jahr 2003 für die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) [9]. Insgesamt zeigt dieses Beispiel einmal mehr, dass eine gesetzliche Regelung zur vollständigen Publikation aller Studien dringend erforderlich ist.

Die von der Firma Merz vorgelegten Responderanalysen belegen ebenfalls nicht den Nutzen von Memantin. Die selektive Studienaushwahl, eine intransparente Darstellung, Widersprüche in den Daten und die inadäquate statistische Auswertung machen die Analysen zum größten Teil unbrauchbar. Für den Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigen die Analysen allerdings einen vergleichsweise großen Effekt. Dieser lässt sich zwar teilweise durch die selektive Studienaushwahl erklären. Es ist aber nicht auszuschließen, dass auch bei einer nicht verzerrten Analyse der Unterschied zu Gunsten von Memantin bestehen bleibt. Insofern wären entsprechende Responderanalysen äußerst wünschenswert. Dies könnte darüber hinaus auch eine bessere Einordnung von Memantin im Vergleich zu Cholinesterasehemmern oder anderen Therapieoptionen ermöglichen.

Davon unberührt bleibt auch hier die Tatsache, dass solche Analysen auch bereits für den Bericht A05-19C hätten vorgelegt werden können (und nicht erst etwa 1,5 Jahre nach Publikation des Vorberichts).

## **7 Fazit**

Weder aus den unpublizierten Studien IE2101 und MEM-MD-22 noch aus den von der Firma Merz neu berechneten Responderanalysen ergibt sich ein Nutzenbeleg für Memantin.

Es erscheint aber möglich, dass sich bei adäquat durchgeführten und berichteten Responderanalysen ein solcher Nutzen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigt. Im Bereich der alltagspraktischen Fähigkeiten bleibt dies gänzlich unklar. Hier sind grundsätzlich Analysen mit einem angemessenen Responsekriterium erforderlich.

Auf Basis der zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Informationen ergibt sich keine Änderung des Fazits des Abschlussberichts A05-19C.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

Nachfolgend sind die Datenquellen für die beiden Studien IE2101 und MEM-MD-22 aufgeführt. Die Datenquellen für die übrigen Studien können dem Abschlussbericht A05-19C entnommen werden.

### IE2101

Daiichi Asubio Pharma. Late phase II study of SUN Y7017 (memantine hydrochloride) in patients with moderately severe to severe dementia of the Alzheimer's type: assessments of recommended dose and long-term safety (double-blind period); protocol no. IE2101; clinical study report; version no. 1.60 [unveröffentlicht]. 2006.

### MEM-MD-22

Forest Research Institute. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the effectiveness and safety of memantine in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: study no. MEM-MD-22 [unveröffentlicht]. 2010.

Forest Laboratories. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the effectiveness and safety of memantine in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: study no. MEM-MD-22 [online]. In: Forest Clinical Trials Registry. 2006 [Zugriff: 12.07.2007]. URL:

[http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?\\_file\\_id=scsr/SCSR\\_MEM-MD-22\\_final.pdf](http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-22_final.pdf).

## 9 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Memantin bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19C [online]. 08.07.2009 [Zugriff: 15.06.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 59). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-19C\\_Abschlussbericht\\_Memantin\\_bei\\_Alzheimer\\_Demenz.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19C_Abschlussbericht_Memantin_bei_Alzheimer_Demenz.pdf).
2. Daiichi Asubio Pharma. Late phase II study of SUN Y7017 (memantine hydrochloride) in patients with moderately severe to severe dementia of the Alzheimer's type: assessments of recommended dose and long-term safety (double-blind period); protocol no. IE2101; clinical study report; version no. 1.60 [unveröffentlicht]. 2006.
3. Forest Research Institute. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the effectiveness and safety of memantine in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: study no. MEM-MD-22 [unveröffentlicht]. 2010.
4. Forest Laboratories. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the effectiveness and safety of memantine in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: study no. MEM-MD-22 [online]. In: Forest Clinical Trials Registry. 2006 [Zugriff: 12.07.2007]. URL: [http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?\\_file\\_id=scsr/SCSR\\_MEM-MD-22\\_final.pdf](http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-22_final.pdf).
5. Lundbeck. Ebixa 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2009 [Zugriff: 22.06.2010]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. European Medicines Agency. Axura: European public assessment report; scientific discussion; EMEA/H/C/378/II/11 [online]. 15.11.2005 [Zugriff: 21.06.2010]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/axura/Axura-H-378-II-11-SD.pdf>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19A [online]. 07.02.2007 [Zugriff: 21.06.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 17). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-19A\\_Abschlussbericht\\_Cholinesterasehemmer\\_bei\\_Alzheimer\\_Demenz.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19A_Abschlussbericht_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf).
8. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003; 41(5): 582-592.
9. Forest Laboratories. Memantine HCI: NDA 21-487; briefing document for FDA Peripheral and Central Nervous System Drug Advisory Committee meeting, September 24, 2003 [online]. 20.08.2003 [Zugriff: 21.06.2010]. URL: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3979B1\\_01\\_ForestLabs-Memantine.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3979B1_01_ForestLabs-Memantine.pdf).

## **Anhang A: Kurzbeschreibungen der unveröffentlichten Studien**

### **Kurzbeschreibung der Studie IE2101**

Die Studie IE2101 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-II-Dosisfindungsstudie, in der Memantin 10 mg/d bzw. 20 mg/d mit Placebo bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer Demenz verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die ADCS-ADL-J und die SIB-J. Dabei handelt es sich jeweils um die japanische Version der ADCS-ADL und des SIB. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die CIBIC plus-J, die japanische Variante der CIBIC-plus. Die geplante Fallzahl von 100 Patienten pro Behandlungsarm wurde auf Basis der Observed-Cases-Analyse aus der Studie MRZ9605 und unter Berücksichtigung eines Signifikanzniveaus von 5 % mit einer Power von mindestens 80 % festgelegt.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Blockrandomisierungsliste zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Weder Patient noch Prüfarzt wusste, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Testmedikation sah in beiden Gruppen gleich aus. Um die unterschiedliche Anzahl der Tabletten anzugleichen, wurden in der Gruppe mit der niedrigen Dosis Dummy-Placebo-Tabletten eingenommen.

Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Screeningphase, in der unter einfachblinden Bedingungen Placebo gegeben wurde, und einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung fand am Ende der Screeningphase statt. Dabei wurde mit einer Dosis von 5 mg/Tag begonnen und diese pro Woche um 5 mg gesteigert, bis die Erhaltungsdosis erreicht war. Visiten fanden zu Beginn und am Ende der Screeningphase, sowie nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen Behandlungsphase statt. Während der Visiten wurden verschiedene Skalen erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren Alzheimer Demenz nach DSM-IV und wahrscheinliche Alzheimer Demenz nach NINCDS-ADRDA, Mindestalter 50 Jahre, MMSE  $\leq 5$  und  $\geq 14$  sowie FAST  $\geq 6a$  und  $\leq 7a$ , der Patient sollte nicht institutionalisiert oder institutionalisiert ohne exzessive Pflege sein. Die wichtigsten Ausschlusskriterien der Studie waren vaskuläre oder andere Demenzformen als Alzheimer, andere schwerwiegende psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, epileptische Anfälle oder Einnahme von Antiepileptika, schwer agitierte Patienten, die Antipsychotika nehmen und Risiko einer Institutionalisation innerhalb der nächsten 6 Monate seit Studienanfang.



Die Auswertung wurde auf Basis des Full Analysis Set (FAS) durchgeführt. Das FAS war definiert als alle Patienten, die in der doppelblinden Studienphase die Studienmedikation genommen haben. Weitere Auswertungen wurden auf Basis der „evaluable patients“ (per Protokoll, PP) durchgeführt, welche Patienten aus dem FAS ausschlossen, die keine auswertbaren Daten für die primäre Analyse am Studienende, wichtige Protokollverletzungen oder eine Compliance unter 75 % hatten. Für die Analyse der primären und sekundären Zielkriterien wurde eine einfache ANOVA mit der Behandlung als Faktor verwendet. Weitere Auswertungen zur Prüfung der Dosisabhängigkeit des Effekts wurden mittels Mantel-Test und mittels Cochran-Armitage-Test durchgeführt. Post hoc wurden Responderraten für SIB (Änderung  $\geq 0$  vom Studienanfang) und CIBIC-plus-J („no symptomatic change to markedly improved“, Bewertung nach Woche 24) berechnet. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Bewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Arbeitspapiers.

### **Kurzbeschreibung der Studie MEM-MD-22**

Die Studie MEM-MD-22 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-IV-Studie, in der Memantin 20 mg mit Placebo bei institutionalisierten Patienten mit Alzheimer Demenz verglichen wurde.

Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die alltäglichen Fähigkeiten und andere durch die Demenz beeinträchtigte Funktionen, gemessen u. a. mithilfe von NPI-NH, BGP-D, BGP-C und ADCS-CGIC-CIBIC-plus. Es wurde kein primäres Zielkriterium definiert. Die Fallzahl von insgesamt 250 Patienten wurde unter Berücksichtigung klinischer Faktoren festgelegt.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Die Testmedikation sah in beiden Gruppen gleich aus. Weder Patient noch Prüfarzt wusste, welcher Patient welche Behandlung erhielt.

Die Studie bestand aus einer 1-wöchigen Screeningphase ohne Studienmedikation und einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Ende der Screeningphase vorgenommen. Es wurde mit einer Dosis von 5 mg/Tag begonnen und diese pro Woche um 5 mg gesteigert, bis die Erhaltungsdosis von 20 mg/Tag (je 10 mg morgens und abends) erreicht war. Bei Unverträglichkeiten oder schwerwiegendem Nierenschaden konnte die Dosis bis auf 10 mg/Tag reduziert werden. Visiten fanden zu Beginn und am Ende der Screeningphase, sowie 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen nach Randomisierung statt. Während der

Visiten wurden Messwerte zu verschiedenen Skalen erhoben, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Diagnose einer möglichen und wahrscheinlichen Alzheimer Demenz nach NINCDS-ADRDA, Mindestalter 65 Jahre, MMSE  $\geq 5$  und  $\leq 18$ , Institutionalisierung seit mindestens 3 Monaten, klinisch stabiler Zustand sowie selbstständige Mobilität des Patienten (ggf. mit Gehhilfe oder Rollstuhl). Die wichtigsten Ausschlusskriterien der Studie waren: reversible Ursachen der Demenz, andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen als Alzheimer Demenz (Parkinson war nicht ausgeschlossen), primäre oder sekundäre zerebrale Neoplasie, Lebenserwartung  $< 6$  Monate nach Einschätzung des Investigators.

Die Auswertung wurde auf Basis der Intention-to-treat (ITT) Population durchgeführt. Die ITT-Population war definiert als alle Patienten, die mindestens 1 doppelblinde Studienmedikation erhalten hatten und mindestens 1 Post-Baseline-Wert aufwiesen. Für die Wirksamkeitsanalyse wurde eine zweifache ANCOVA mit Behandlung und Studienzentrum als Faktoren und den Baselinewerten als Kovariate verwendet. Fehlende Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Bewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Arbeitspapiers.

**Anhang B: Schreiben der Firma Merz vom 04.03.2010**

05. März 2010  
391

MERZ PHARMACEUTICALS

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>Alot AM</i>			
Kopie:			
Eingang: <i>05. März 2010</i> <i>BC 5/3110</i>			UP <i>Hess</i>
GF	M-VL	QS-V	AM
P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.



Merz Pharmaceuticals GmbH · Postfach 111363 · D-60048 Frankfurt am Main

Eckenheimer Landstraße 100  
60318 Frankfurt am Main  
Telefon: 0 69 / 15 03 - 210  
Telefax: 0 69 / 15 03 - 831  
Martin.Zuegel@merz.de  
www.merz.de

Herrn  
Dr. jur. Rainer Hess  
Vorsitzender des  
Gemeinsamen Bundesausschusses  
Wegelystr. 8

10623 Berlin

04.03.2010

### IQWiG-Bericht zu Memantin

Sehr geehrter Herr Dr. Hess,

mit Schreiben vom 16. November 2009 hatten Sie uns aufgefordert, die beiden noch fehlenden Studienberichte IE 2101 und MEM-MD-22 für die Nutzenbewertung zur Verfügung zu stellen.

Beide Lizenzpartner, Daichi Asubio und Forest Laboratories, haben uns nun legitimiert, die Studienberichte an den Gemeinsamen Bundesausschuss weiterzuleiten. Inzwischen haben Sie beide Dokumentationen erhalten.

Wir gehen davon aus, dass das IQWiG den Memantin-Bericht nach Erhalt der beiden Studienberichte überarbeiten wird und möchten Sie bitten, dazu das IQWiG förmlich aufzufordern. Nur so können die von G-BA und IQWiG angeforderten Ergebnisse sinnvoll in den Abschlussbericht integriert werden.

Wir halten diese offizielle Beauftragung insofern für geboten, als nicht auszuschließen ist, dass das IQWiG eine auf dem jetzigen Bericht basierende und damit möglicherweise fehlerhafte „Gesundheitsinformation“ erstellen könnte, wie dies nach Fertigstellung der Abschlussberichte bislang regelmäßig erfolgte.

Eine Überarbeitung des Memantin-Berichtes ist auch deshalb erforderlich, weil dieser Bericht im Vergleich zu den anderen „Demenz-Berichten“ methodisch erheblich divergiert, so dass der im Auftrag des G-BA geforderte Vergleich der zu bewertenden Arzneimittel (noch) nicht möglich ist. Bei diesem Vergleich müssen nach unserer Auffassung auch die unterschiedlichen Indikationsbereiche, d.h. leichte bis mittelschwere bzw. moderate bis schwere Alzheimerdemenz, berücksichtigt werden.

Merz Pharmaceuticals GmbH

Geschäftsführung: Dr. Martin Zügel (Vors.), Dr. Alexander Gebauer,  
Dr. Kersten Schlemm, Dr. Eugen Wierbert  
Handelsregister: Amtsgericht Frankfurt am Main, HRB 63809  
Rechtsform: Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Deutsche Bank AG  
Frankfurt am Main  
BLZ 50070010, Konto 340002500  
IBAN DE87 5007 0010 0340 0025 00  
BIC DEUTDEFF

Commerzbank AG  
Frankfurt am Main  
BLZ 50040000, Konto 681 685700  
IBAN DE09 5004 0000 0581 6857 00  
BIC COBADEFF

Wir bitten den G-BA auch, beim IQWiG darauf hinzuwirken, dass die von der EMEA bei der zentralen Zulassung 2002 und 2005 geforderten **Responderanalysen bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden**. Die vorgelegten Responderanalysen wurden vom IQWiG wegen des Einschlusses des CIBIC-plus als „nicht patientenrelevant“ bezeichnet. Obwohl wir der Auffassung sind, dass die von der EMEA geforderten und anerkannten Responderanalysen aussagekräftig sind, haben wir diese nochmals ohne Einschluss des CIBIC-plus nachgerechnet und kommen zum selben überzeugenden Ergebnis für Memantin. Bitte entnehmen Sie Einzelheiten der ausführlichen Anlage.

Der G-BA und das IQWiG sollten nach unserer Einschätzung auch berücksichtigen, dass in Kenntnis des IQWiG-Memantin-Berichtes die „S3-Leitlinie Demenzen“ von den neurologischen, psychiatrischen und gerontopsychiatrischen Fachgesellschaften im November 2009 verabschiedet wurde, in der die AChEI und Memantine zwar mit unterschiedlichen Indikativen Schwerpunkten, aber letztlich als ebenbürtig in der Behandlung der Alzheimer Demenz angesehen werden. Insofern ist durchaus erkennbar, dass die Fachkreise den Memantin-Bericht des IQWiG im Kern nicht nachvollziehen können und daher dieser Bericht in der vorliegenden Fassung auf großes Unverständnis gestoßen ist.

Der gesetzlich Krankenversicherte hat Anspruch auf eine Versorgung, die dem allgemein anerkannten Stand des Wissens entspricht. Dieser findet in der neuen S3-Leitlinie seinen Niederschlag. Auch insofern bestehen erhebliche Zweifel an der Plausibilität des IQWiG-Berichtes.

Eine Neubewertung sollte auch schon deshalb erfolgen, weil die IQWiG-Berichte regelmäßig eine erhebliche eigenständige Wirkung entfalten, die weit über die eines wissenschaftlichen Gutachtens hinausreichen. Hieraus fehlerhaft gezogene Konsequenzen liegen weder im Interesse der Patienten, der Krankenkassen, der Ärzte noch der anderen Leistungserbringer.

Mit Interesse sehen wir Ihrer Antwort entgegen und verbleiben  
mit freundlichen Grüßen

Merz Pharmaceuticals GmbH

  
Dr. Martin Zügel

Anlage

Anlage zum Schreiben der Firma Merz an Dr. R. Hess vom 04.03.2010

**Berücksichtigung der von der EMEA im Zulassungsverfahren anerkannten Triple-Responderanalysen bei der Nutzenbewertung von Memantin bzw. der hier vorgelegten Duo- und Einzel-Responderanalysen gemäß Vorgaben des IQWiG**

Nach der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgt die Bewertung des therapeutischen Nutzens u.a. auf der Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung.

Memantin ist nach einem zentralen EMEA-Verfahren seit 2002 bzw. 2005 (Zulassungserweiterung) für die Behandlung der moderaten bis schweren Alzheimererkrankung zugelassen.

Die EMEA bestätigt im European Public Assessment Report (EPAR) Memantin [1] die **Wirksamkeit (statistical significance)** und den **Nutzen (benefit, beneficial effect)** von Memantin in drei Domänen (cognitive, global, functional domains) und in derselben Größenordnung wie bei AChEI, vgl. die folgenden Zitate aus dem EPAR:

Seite 6

*"On the NPI there was **statistically significant benefit of memantine treatment compared to placebo treatment** ( $p=0.035$  at Week 12 and  $p=0.011$  at Week 24, LOCF)."*

Seite 10/11

*"The MAH acknowledged the CHMP's concern that the treatment effect was smaller in the milder patients and proposed to restrict the applied-for indication to treatment of moderate to severe AD (baseline MMSE score of  $\leq 19$ ). (...) The MAH provided **additional data (a meta-analysis and a responders analysis)** that documented **the beneficial effect of memantine in this population:***

- *The meta-analyses on the efficacy endpoints showed **statistically significant and clinically relevant effects of memantine compared to placebo on the cognitive ( $p<0.001$ ), global ( $p<0.001$ ), and functional domains ( $p<0.01$ )(LOCF and OC), with effect sizes in the same range as AChEIs***
- *The **triple responder analyses** were performed based on definitions that identified patients whose condition concurrently worsened in all three domains during the 6-month treatment:*
  - *Marked Clinical Worsening – a decline of  $\geq 4$  points on the ADAS-cog or  $\geq 5$  points on the SIB and a decline on the CIBIC-plus and a decline on the ADL*

- *Any Clinical Worsening – any decline on the ADAS-cog or on the SIB and any decline on the CIBIC-plus and any decline on the ADL*

*In patients identified with concurrent worsening in all three domains, memantine had a statistically significant effect in preventing worsening, as twice as many placebo-treated patients as memantine-treated patients showed marked clinical worsening in all three domains (21% vs. 11%,  $p < 0.0001$ ).*

*The analyses of any Clinical Worsening showed similar results and the analyses were statistically significant using both OC and LOCF.*

*The CHMP considered that the additional data supported the new proposed modified indication. The wording is also consistent with that of the approved indication in other regions (US).*

Seite 10

*In the pooled analysis, the memantine group had statistically significant more responders at endpoint (Week 24). Furthermore, statistical significance was achieved at Weeks 12 and 18. This demonstrates the overall benefit of the effect seen on the primary endpoints."*

Die negative Bewertung des IQWiG bezüglich des Nutzens war nur möglich, weil es die zulassungsrelevanten Unterlagen bei seiner Bewertung ausblendete. Ein klinisch relevanter Nutzen für Memantin ist durch (dem IQWiG auch vorgelegte) Triple-Responderanalysen der patientenrelevanten Endpunkte Kognition, Alltagsfunktion und klinischer Globaleindruck belegt und in der EU-Zulassung dokumentiert [1; 2; 3, Seite A245].

Responderanalysen gelten entsprechend der EMEA-Guideline „Guideline on Medicinal Products for the Treatment of Alzheimer’s Disease and other Dementias“ [4] als internationaler Standard zum Beleg klinischer Relevanz bei Demenz, vgl. EMEA-Guideline S. 8:

*“If this is achieved, then an assessment should be made of the overall benefit (response) in individual patients, and the effect of treatment should be illustrated in terms of the **proportion of patients who achieve a clinically meaningful benefit (response)** defined based on consideration of the natural progression of disease for the specific setting, e.g. for a claim of short term treatment, responders (in patient populations with AD, PDD or DLB) may be defined at 6 months as improved to a relevant pre-specified degree in the cognitive endpoint and at least not worsened in the two other domains.”*

Die vorgelegten Responderanalysen werden vom IQWiG wegen des Einschlusses des CIBIC-plus als nicht patientenrelevant bezeichnet:

*„Die Definition des (Non-)Responsekriterium schließt die Ergebnisse der CIBIC-plus-Skala mit ein. Diese wurde jedoch im Rahmen dieses Berichts als nicht patientenrelevant eingestuft und nur als Zusatzinformation betrachtet. Durch die UND-Verknüpfung könnte die Differenz der (Non-)Responderraten aber durch die CIBIC-plus-Ergebnisse dominiert sein.“ [5, S. 104].*

Die vorgelegten den CIBIC-plus einschließenden Responderanalysen werden von der EMEA allerdings ausdrücklich gefordert, vgl. EPAR 2005 [1, Seite 10]:

*“In addition, the CHMP requested a responder analysis taking the ADAS-cog, **CIBIC-plus** and ADL into account.”*

Dass die zurückgewiesene CIBIC-plus-Skala vom IQWiG als nicht patientenrelevant eingestuft wird, steht ebenfalls im Widerspruch zur bereits erwähnten EMEA Guideline zur Alzheimer Demenz, die das klinische Globalurteil als notwendigen Bestandteil einer Wirksamkeitsbewertung **unter Einbeziehung eines semi-strukturierten Interviews mit dem Pflegenden und Patienten** beschreibt [4, Seite 11]:

*„The Clinician’s Interview Based Impression of Change plus (CIBIC-plus) allows assessment of the global clinical status of the demented patient relative to baseline, **based on information from a semi-structured interview with the patient and the carer**, without consideration of any cognitive performance from any source“.*



Auch die vom IQWiG angeführte Nichtvergleichbarkeit bisheriger Analysen mit der eigenen Analyse kann man für die EMEA-Daten [1] nicht gelten lassen. Die EMEA begutachtete im Zulassungserweiterungs-Verfahren 2005 sechs der sieben auch vom IQWiG ausgewerteten Studien, lediglich eine chinesische Studie (10116) lag der EMEA noch nicht vor. Das IQWiG selbst bewertet diese Studie aufgrund eines systematischen Fehlers als mit groben Mängeln behaftet und führt daher eine Sensitivitätsanalyse ohne diese Studie mit identischem Ergebnis durch [5, Tabelle 12, S. 50 und Abschnitt 2, S. 97]. Die anderen sechs - auch von der EMEA beurteilten Studien - weisen gemäß IQWiG nur leichte Mängel bezüglich Studien- und Publikationsqualität auf und gingen sämtlich in die für die EMEA maßgebliche positive Responderanalyse ein.

Aus den hier dargelegten Gründen ist die Nichtberücksichtigung der dem IQWiG vorgelegten und von der EMEA als klinisch relevant anerkannten Responderanalysen nicht nachvollziehbar.

Wir haben uns dennoch dazu entschlossen, die Responderanalysen gemäß der im Abschlussbericht vom IQWiG gemachten Vorgabe – also unter Herausnahme des CIBICplus – zu rechnen und hiermit vorzulegen. In diesen Responderanalysen wurden die 6 zulassungsrelevanten Studien entsprechend der Publikation Wilkinson [2] eingeschlossen.

Die Response wurde nach den von der EMEA geforderten oben zitierten Kriterien unter Ausschluss der CIBIC-plus Skala definiert als **merkliche klinische Verschlechterung** bzw. **jegliche klinische Verschlechterung** in den Domänen Kognition und Alltagsfunktion.

Das Ergebnis dieser Duo-Responderanalyse für den kombinierten Endpunkt ‚Kognition und Alltagsfunktion‘ bestätigt die Überlegenheit von Memantin versus Plazebo in vergleichbarer Größenordnung wie die ursprüngliche Responderanalyse von Wilkinson und zeigt, dass die Differenz der Responderaten nicht durch die CIBIC-Plus Ergebnisse dominiert wird, siehe Tabelle 1.

Um der IQWiG Argumentation im Abschlussbericht zu entsprechen, wonach eine kombinierte Responderanalyse nur bei Kenntnis der einzelnen Responderkomponenten beurteilt werden könne - es könnten sonst auch einzelne, verborgene, nicht signifikante Parameter mit eingeschlossen werden -, haben wir die einzelnen Responderkriterien für Kognition und Alltagsfunktion zusätzlich separat analysiert und in Tabelle 1 ebenfalls dargestellt. Die Analysen zeigen, dass deutlich mehr Patienten unter Plazebo eine Verschlechterung aufweisen als unter Memantin, die Unterschiede sind jeweils signifikant.

Tabelle 1: Duo- und Mono-Responderanalysen gemäß den „Vorstellungen des IQWiG“ (ohne CIBICplus)

Responsekriterium	Analyse-Kollektiv	Memantin		Plazebo		Diff.	P-Wert
		NV/n	%	NV/n	%		
Duo-Reponderanalyse Deutliche klinische Verschlechterung Kognition und Alltags- funktion kombiniert	LOCF	167/936	17.8%	250/847	29.5%	-11.7%	<0.001
Duo-Reponderanalyse Jegliche klinische Verschlechterung Kognition und Alltags- funktion kombiniert	LOCF	300/936	32.1%	359/847	42.4%	-10.3%	<0.001
Mono-Responderanalyse Deutliche klinische Verschlechterung nur Kognition	LOCF	225/936	24.0%	318/846	37.6%	-13.6%	<0.001
Mono-Responderanalyse Jegliche klinische Verschlechterung nur Kognition	LOCF	436/936	46.6%	496/846	58.6%	-12.0%	<0.001
Mono-Responderanalyse Jegliche klinische Verschlechterung nur Alltagsfunktion	LOCF	558/933	59.8%	555/842	65.9%	-6.1%	0.0079
NV = Anzahl Patienten mit Verschlechterung / n = Gesamtzahl Patienten, 6 pivotale Studien (MRZ-9605, MD-01, MD-02, Lu-99679, MD-10, and MD-12), moderate bis schwere Alzheimerdemenz (MMSE<20)							

Mit Berücksichtigung der bereits vorgelegten und internationalen Standards wie der EMEA-Guideline entsprechenden Triple-Responderanalysen wäre im Ergebnis also der Nutzen von Memantin belegt worden. Mit den hier vorgelegten Duo- und Einzel-Responderanalysen werden die Ergebnisse der Triple-Responderanalysen bestätigt.

## Literatur

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
	TI:	Axura: European Public Assessment Report; scientific discussion 2005
	SO:	<a href="http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/axura/Axura-H-378-II-11-SD.pdf">http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/axura/Axura-H-378-II-11-SD.pdf</a>
2	AU:	Wilkinson D; Andersen HF
	TI:	Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe alzheimer's disease
	SO:	Dement Geriatr Cogn Disord / 24/ 138-145 /2009
3	AU:	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
	TI:	A05-19 Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht Merz Stellungnahme zum Vorbericht
	SO:	<a href="http://www.iqwig.de/download/A05-19C_DWSVB_Memantin_bei_Alzheimer_Demenz.pdf">http://www.iqwig.de/download/A05-19C_DWSVB_Memantin_bei_Alzheimer_Demenz.pdf</a>
4	AU:	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
	TI:	Guideline on medicinal products for the treatment of alzheimer's disease and other dementias
	SO:	<a href="http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf">http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf</a>
5	AU:	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
	TI:	Memantin bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht; Auftrag A05-19C
	SO:	<a href="http://www.iqwig.de/download/A05-19C_Abschlussbericht_Memantin_bei_Alzheimer_Demenz.pdf">http://www.iqwig.de/download/A05-19C_Abschlussbericht_Memantin_bei_Alzheimer_Demenz.pdf</a>