

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse
Memantin

Vom 10. August 2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Anmerkungen zum Richtlinienentwurf	4
3.	Verfahrensablauf	4
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	6
4.	Bewertungsverfahren	8
4.1	Bewertungsgrundlage	8
4.2	Bewertungsentscheidung	8

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35b Abs. 2 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Empfehlung zur Beschlussfassung über die Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 SGB V zugeleitet.

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den G-BA, in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Der G-BA kann dabei die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V).

Der G-BA legt in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche Arzneimittel nach einer eigenen Nutzenbewertung oder einer Nutzenbewertung durch das IQWiG ggf. eingeschränkt verordnungsfähig oder von der Verordnung ausgeschlossen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Memantin bei Alzheimer Demenz übermittelt (Version 1.0 vom 08.07.2009 / Auftrag A05-19C). Darüber hinaus lag ein vom IQWiG in Ergänzung zum Abschlussbericht erstelltes Arbeitspapier (Version 1.0 vom 01.07.2010) zu den Ergebnissen der unpublizierten Studien IE2101 und MEM-MD-22 sowie unpublizierter Responderanalysen vor.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die IQWiG-Empfehlung zur Nutzenbewertung von Memantin überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts und des ergänzenden Arbeitspapiers des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Memantin gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.

Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb nach Maßgabe der folgenden Regelungen unter Neufassung der bereits bestehenden Nummer 10 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>10. Antidementiva,</p> <ul style="list-style-type: none">- ausgenommen einer Therapie mit Monopräparaten bis zu 12 Wochen; war der Versuch einer Therapie bis zu 12 Wochen erfolgreich, so ist eine Weiterverordnung zulässig. <p>Art, Dauer und Ergebnis des Einsatzes sind zu dokumentieren.</p>	<p>Verordnungsausschluss aufgrund von Rechtsverordnung für Cinnarizin und Procain zur Anwendung bei Hirnleistungsstörungen. [2]</p> <p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

<p>10a. Cholinesterasehemmer</p> <ul style="list-style-type: none"> - ausgenommen einer Therapie bis zu 24 Wochen; war der Versuch einer Therapie bis zu 24 Wochen erfolgreich, so ist eine Weiterverordnung zulässig. <p>Art, Dauer und Ergebnis des Einsatzes sind zu dokumentieren.</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>
<p>10b. Memantin</p> <ul style="list-style-type: none"> - ausgenommen einer Monotherapie zur Behandlung der schweren Alzheimer Demenz bis zu 24 Wochen; war der Versuch einer Therapie bis zu 24 Wochen erfolgreich, so ist eine Weiterverordnung zulässig. <p>Art, Dauer und Ergebnis des Einsatzes sind zu dokumentieren.</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

2.1 Anmerkungen zum Richtlinienentext

Die Verordnungseinschränkung von Memantin bezieht sich auch auf die Kombinationstherapie von Memantin mit anderen Antidementiva.

Bezüglich der Schweregradeinteilung der Alzheimer Demenz werden Schwellenwerte der MMSE-Skala (Mini Mental State Examination) zugrunde gelegt. Eine schwere Alzheimer Demenz liegt bei einem MMSE-Wert von weniger als 10 Punkten vor.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III Nummer 10 wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 10. August 2010 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 10. August 2010 nach § 10 Abs. 1, Kapitel 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG „Nutzenbewertung“	28. Juli 2009	Beratung über die vier Abschlussberichte zum Thema Alzheimer Demenz (Cholinesterasehemmer, Ginkgo-haltige Präparate, Memantin, nichtmedikamentöse Behandlung)
AG „Nutzenbewertung“	27. Oktober 2009	Beratung über methodische Aspekte des Abschlussberichtes zu Memantin und das Erfordernis einer diesbezüglichen Stellungnahme des IQWiG sowie über die Nachforderung der beiden nicht vorliegenden, unpublizierten Studien IE2101 und MEM-MD-22
14. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	10. November 2009	Beratung und Konsentierung eines Schreibens an Firma Merz zur Nachforderung der beiden unpublizierten Studien sowie eines Schreibens an das IQWiG mit der Bitte um Stellungnahme bezüglich Fragen zum Abschlussbericht auf Basis einer Stellungnahme des Kompetenznetzes Demenzen zum Abschlussbericht A05-19C
17. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	9. Februar 2010	Konsentierung, dass nachgereichter Studienbericht IE2101 an das IQWiG zur Bewertung weitergeleitet wird
Übermittlung der beiden am 26. Januar 2010 und 16. Februar 2010 nachgereichten Studienberichte an das IQWiG mit Schreiben vom 11. Februar 2010 und 19. Februar 2010 mit Beauftragung zur Bewertung der Studien		
18. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	11. März 2010	Vorlage des Schreibens der Firma Merz vom 4. März 2010 mit nachträglich berechneten Responderanalysen, welche vom IQWiG in die ergänzende Bewertung einbezogen werden
AG „Nutzenbewertung“	20. Juli 2010	Beratung über das ergänzende Arbeitspapier vom 1. Juli 2010 und die Stellungnahme des IQWiG vom 5. Juli 2010 zum Abschlussbericht A05-19C
23. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	10. August 2010	Abnahme der IQWiG-Empfehlung zur Nutzenbewertung von Memantin sowie Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Im Stellungnahmeverfahren wird Gelegenheit gegeben, Erkenntnisse vorzutragen, die in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden und die für Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses bei der Umsetzung der Empfehlung von Bedeutung sind.

Das sind insbesondere solche Gesichtspunkte wie z. B. neuere wissenschaftliche Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des Bewertungsverfahrens im IQWiG ergeben haben.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 10. August 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von Memantin bei Alzheimer Demenz übermittelt (Version 1.0 vom 08.07.2009 / Auftrag A05-19C). Darüber hinaus lag ein vom IQWiG in Ergänzung zum Abschlussbericht erstelltes Arbeitspapier (Version 1.0 vom 01.07.2010) zu den Ergebnissen der unpublizierten Studien IE2101 und MEM-MD-22 sowie unpublizierter Responderanalysen vor.

Der Abschlussbericht und das Arbeitspapier sind auf den Internetseiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen www.iqwig.de veröffentlicht.

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß seinem Methodenpapier Version 3.0 erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

4.2 Bewertungsentscheidung

Die Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung auf ihre Plausibilität überprüft. Im Rahmen dieser Prüfung wurde das IQWiG um eine Stellungnahme insbesondere zu methodischen Fragen bezüglich des Abschlussberichtes A05-19C auf Basis einer Stellungnahme des Kompetenznetzes Demenzen an den G-BA gebeten (Anlage 1).

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist bei der abschließenden Plausibilitätskontrolle zu dem Ergebnis gekommen, dass das IQWiG bei seiner Bewertung, ausgehend von dem von ihm erarbeiteten Methoden und Kriterien,

- von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist,
- die Empfehlung frei von sachfremden willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen ist,
- die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist und
- eine dem § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden hat.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Memantin gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Dabei kann die Verordnung von Arzneimitteln eingeschränkt oder ausgeschlossen werden, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Die Bewertung des IQWiG im Abschlussbericht A05-19C ergab für Memantin keinen Beleg für einen Nutzen der Behandlung mit Memantin bei Patienten mit Alzheimer Demenz. Dies gilt sowohl für Patienten mit mittelschwerer als auch für Patienten mit schwerer Alzheimer Demenz.

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

Es ergaben sich keine Belege für ein erhöhtes Schadenspotenzial gegenüber Placebo. Langzeitstudien zu Memantin fehlen. Darüber hinaus liegen keine direkten Vergleichsstudien von Memantin mit anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen vor.

Im ergänzenden Arbeitspapier kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass sich weder aus den unpublizierten Studien IE2101 und MEM-MD-22 noch aus den von der Firma Merz neu berechneten Responderanalysen ein Nutzenbeleg für Memantin ergibt.

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.

Zusammenfassend ergibt sich nach derzeitigem Stand daher keine Änderung an den bisherigen Ergebnissen der Nutzenbewertung von Memantin.

Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass der therapeutische Nutzen von Memantin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht als nach-

gewiesen angesehen werden kann. Wegen des fehlenden Nutzenbelegs ist die Behandlung mit Memantin auch nicht medizinisch notwendig (§ 92 Abs.1 Satz 1 3. Halbsatz SGB V i.V.m. § 9, 4. Kapitel VerfO).

Der G-BA hat jedoch einen Ausnahmetatbestand für die Behandlung der schweren Alzheimer Demenz vorgesehen. Für dieses Krankheitsstadium ist unter Berücksichtigung der zugelassenen Indikationen der medikamentösen Behandlungsalternativen keine zweckmäßigere Therapie verfügbar. Es gelten bei diesem Ausnahmetatbestand weiterhin die Vorgaben der bereits bestehenden Regelungen zu Antidementiva in Anlage III Nummer 10. Danach ist eine Weiterverordnung von Memantin nur zulässig, wenn der Versuch einer Therapie bis zu 24 Wochen erfolgreich war. Art, Dauer und Ergebnis des Einsatzes von Memantin sind zu dokumentieren.

Hinsichtlich der übrigen Krankheitsstadien stellen zum Beispiel die Cholinesterasehemmer die zweckmäßigere Therapiealternative dar. Nach den Ergebnissen des Abschlussberichtes A05-19A (Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz) haben die Cholinesterasehemmer bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz leichten bis mittleren Schweregrades einen Nutzen bezüglich des Therapieziels der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Dem gegenüber steht für Cholinesterasehemmer ein dosisabhängiger Schaden durch das Auslösen therapieassoziiertes unerwünschter Ereignisse. Der G-BA stuft dennoch diese Wirkstoffgruppe trotz möglicher unerwünschter Ereignisse aufgrund des nachgewiesenen Nutzens im Vergleich zum fehlenden Nutzenbeleg von Memantin als die zweckmäßigere Therapie ein.

Zusammenfassend sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Memantin als erfüllt an.

Anlage1: Stellungnahme des IQWiG

Stellungnahme zu einem Schreiben des Kompetenznetzes Demenzen zum Abschlussbericht A05-19C (Memantin bei Alzheimer Demenz)

Stand: 05.07.2010

Im Folgenden werden die in der Stellungnahme des Kompetenznetzes Demenzen vom 23.09.2009 zum Abschlussbericht A05-19C [1] aufgeführten Aussagen aufgegriffen. Dabei handelt es sich um zwei Hauptaussagen im Vorspann, vier von 1.) bis 4.) nummerierte Aussagen im Kerntext und eine weitere Hauptaussage zum Abschluss.

Vorspann a) Änderung der Kriterien zur Dateninterpretation im Verlauf des Bewertungsverfahrens

Die Kriterien zur Dateninterpretation wurden zwischen Vorbericht und Abschlussbericht nicht grundlegend verändert. Bereits im Vorbericht wurde die Größe des Effekts in Bezug zur Standardabweichung als ein Kriterium für die Beurteilung des Nutzens herangezogen. Ein Nutzenbeleg konnte nur bei Nachweis eines ausreichend großen Effekts ausgesprochen werden. So heißt es im Vorbericht zu den alltagspraktischen Fähigkeiten: „Dies zeigt, dass der in der Gesamtgruppe eher kleine Effekt (weniger als ein Drittel der Standardabweichung) im Wesentlichen durch einen mittelgroßen Effekt in der Gruppe der Patienten mit mittelschwerer AD [Alzheimer Demenz] bedingt ist.“ (Seite 73 des Vorberichts). Aus diesem Grund wurde im Vorbericht ein Hinweis (kein Beleg) auf einen Nutzen bei Patienten mit mittelschwerer Demenz konstatiert, denn der Effekt lag bei der Gruppe der Patienten mit mittelschwerer Demenz (und nur bei dieser) vermutlich in einer relevanten Größenordnung (Angaben zum Konfidenzintervall lagen zum Zeitpunkt des Vorberichts nicht vor). Deshalb wurde ein Hinweis auf einen Nutzen ausgesprochen. Allerdings wurde der Hinweis unter einen Vorbehalt gestellt, da zum Zeitpunkt des Vorberichts wesentliche Daten nicht vorlagen und diese erst nachträglich von der Firma Merz übermittelt wurden. Den Aussagen im Vorbericht lagen 4 Studien zugrunde, in die insgesamt ca. 1100 zulassungskonform behandelte Patienten eingeschlossen wurden. Das Fazit des Abschlussberichts beruht auf der Auswertung einer erheblich größeren Datenmenge, nämlich 7 Studien mit knapp 2000 zulassungskonform behandelten Patienten. Die zusätzlich im Abschlussbericht berücksichtigten Daten führten insbesondere zu 2 neuen Erkenntnissen:

- Es ergab sich kein Hinweis mehr darauf, dass Memantin bei Patienten mit mittelschwerer Demenz wirksamer ist als bei Patienten mit schwerer Demenz.
- Insgesamt gab es für keine der Zielgrößen mehr den Beleg eines Effekts in einer für die Patienten nachweislich spürbaren und damit relevanten Größenordnung.

Auch in den zuvor bereits abgeschlossenen Berichten zur medikamentösen Behandlung der Alzheimer Demenz war die Effektstärke ein wesentliches Kriterium, damit ein Beleg für einen Nutzen konstatiert werden konnte. Der wesentliche Unterschied zum Abschlussbericht zu Memantin bestand darin, dass die Relevanzschwelle von 0,2 nicht explizit benannt wurde. Dennoch sind die Aussagen zu Nutzenbelegen in den vorherigen Abschlussberichten mit dieser Schwelle kongruent. Eine ausführliche Diskussion dieses Sachverhalts findet sich im Abschnitt 6.8 des Abschlussberichts A05-19C. Dabei ergab sich für Rivastigmin (p.o.) der Beleg hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit auch unter Hinzuziehung des Direktvergleichs zu den anderen Cholinesterasehemmern, da die untere

Stellungnahme zu einem Schreiben des Kompetenznetzes Demenzen zum Abschlussbericht A05-19C (Memantin bei Alzheimer Demenz)

Stand: 05.07.2010

Konfidenzintervallgrenze der meta-analytischen Zusammenfassung bei 0,19 Standardabweichungen lag. Inzwischen wurde allerdings eine weitere Studie mit Rivastigmin abgeschlossen (IDEAL-Studie [2,3]). Diese Studie wurde im Rapid Report A09-03 (Ergänzungsrecherche zu Cholinesterasehemmern) dargestellt [4]. Bei Berücksichtigung dieser neuen Studie wird auch bei alleiniger Betrachtung von Rivastigmin p.o. die Relevanzschwelle überschritten (Effekt der meta-analytischen Zusammenfassung: 0,36; 95 %-KI [0,21; 0,50]; siehe Abbildung 4 des Rapid Reports A09-03).

Vorspann b) Konsistente signifikante Überlegenheit von Memantin gegenüber Placebo in den klinischen Studien

Unter Berücksichtigung aller relevanten Daten zeigt sich gerade keine konsistente signifikante Verbesserung durch Memantin im Hinblick auf die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Insgesamt zeigte nur 1 von 7 im Abschlussbericht A05-19C berücksichtigten Studien bezüglich der ADL einen statistisch signifikanten Vorteil, im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit waren dies 2 der 7 Studien. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der nachträglich übermittelten Studien IE2101 und MEM-MD-22 zeigt 1 von 9 Studien bezüglich der ADL einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Memantin, bezüglich der Kognition sind dies 3 von 9 Studien.

Kerntext 1.) Nicht sachgerechte, willkürliche Beurteilung der Relevanz

Sowohl in den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht A05-19C als auch in der wissenschaftlichen Erörterung dieser Stellungnahmen wurde die Relevanzbewertung adressiert und diskutiert. Dem folgend hat das IQWiG sein Vorgehen im Abschlussbericht konkretisiert. Die Konkretisierung findet sich im Abschnitt 4.4 des Abschlussberichts; im Abschnitt 4.5 wird auf diese Änderung verwiesen.

Die im Abschlussbericht zu Memantin dargestellte Methodik entspricht der in den Abschlussberichten A05-20A [5] und A05-20C [6] zu Antidepressiva beschriebenen Methodik. Der Abschlussbericht A05-20A wurde zeitlich vor, der Abschlussbericht A05-20C zeitlich nach dem Abschlussbericht A05-19C zu Memantin fertig gestellt. Die Methodik ist nicht willkürlich. Eine solche Herangehensweise (Bewertung auf Basis einer standardisierten Mittelwertsdifferenz [cohen's d]) wird international eingesetzt. So wird beispielsweise im Handbuch der Cochrane Collaboration, der größten internationalen Organisation für die Durchführung systematischer Übersichtsarbeiten, diese Methodik als eine mögliche Herangehensweise bei der Ergebnisinterpretation genannt [7]. Auch in der Leitlinie des NICE (Großbritannien) zu Antidepressiva wurde diese Methodik verankert [8].

Kerntext 2.) Geringe Veränderungssensitivität der Outcome-Instrumente bei moderater bis schwerer Demenz

Es ist richtig, dass bestimmte Instrumente bei Patienten mit schwerer Demenz eine geringere Änderungssensitivität zeigen als bei Patienten mit leichter Demenz. So gibt es z.B. bei der

Stellungnahme zu einem Schreiben des Kompetenznetzes Demenzen zum Abschlussbericht A05-19C (Memantin bei Alzheimer Demenz)

Stand: 05.07.2010

Kognitionsskala ADAS-cog häufig einen Bodeneffekt bei schwer erkrankten Patienten [9]. Deshalb wurden für die Gruppe der Patienten mit moderater bis schwerer Demenz spezielle Instrumente entwickelt, z.B. die severe impairment battery (SIB) für die Kognition [10] sowie eine Adaptation der ADCS-ADL-Skala, die ADCS-ADL-severe, für die Aktivitäten des täglichen Lebens [11]. Diese Skalen wurden in den relevanten Studien verwendet und dementsprechend auch im IQWiG-Bericht berücksichtigt.

Kerntext 3.) Berücksichtigung von Responder-Analysen

Das IQWiG stimmt dem Kompetenznetz zu, dass Responderanalysen eine sinnvolle Alternative für die Relevanzbewertung darstellen. Aus Sicht des IQWiG sind solche Analysen sogar gegenüber der Relevanzbewertung auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenz zu bevorzugen, denn letztere stellt, wie auch im Abschlussbericht A05-19C, nur eine Ausweichlösung in Ermangelung besserer Auswertungen dar. Allerdings müssen die Responderanalysen angemessen durchgeführt und berichtet werden. So ist z.B. die Verwendung eines etablierten bzw. validierten Responsekriteriums erforderlich. Außerdem ist bei Responderanalysen, wie bei sonstigen Endpunkten auch, die gesamte relevante Datenbasis heranzuziehen und nicht nur eine selektive Studienauswahl. Weder die vom Kompetenznetz Demenzen zitierten Analysen in Winblad 2007 [12] noch die von der Firma Merz vorgelegten Analysen genügten diesen Ansprüchen. Eine ausführliche Diskussion dieser Problematik findet sich im Abschlussbericht A05-19C im Abschnitt 6.10.1 sowie im ergänzenden Arbeitspapier im Abschnitt 5.2.

Kerntext 4.) Es gibt keine pharmakologische Behandlungsalternative (nicht-pharmakologische Behandlungsansätze sind nicht alternativ sondern komplementär)

Wir stimmen dem Kompetenznetz insoweit zu, als dass es im Bereich schwerer Alzheimer Demenzen wenige pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten gibt. Memantin ist allerdings nicht alternativlos, denn für die Behandlung der Alzheimer Demenz ist unabhängig vom Schweregrad auch Ginkgo zugelassen. Der grundsätzlichen Aussage, dass nicht pharmakologische Behandlungsansätze nur komplementär anzusehen sind, können wir allerdings nicht folgen. Aus Sicht des IQWiG wäre eine nicht pharmakologische Therapie mit einem belegten Nutzen eine sinnvolle Alternative gegenüber einem pharmakologischen Ansatz ohne Nutznachweis.

Abschluss: Das IQWiG stellt sich gegen den Konsens der internationalen wissenschaftlichen Gemeinschaft

Im Gegensatz zur Zulassungsbehörde, die die Wirksamkeit einer Therapie beurteilt, hat das IQWiG die Bewertung des Nutzens zur Aufgabe. Diese Nutzenbewertungen sollen für Erstattungsentscheidungen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss herangezogen werden. Auch andere Institutionen, die Erstattungsentscheidungen vorbereiten oder treffen, haben die Erstattung von Memantin aufgrund der fraglichen Relevanz der beobachteten Effekte

Stellungnahme zu einem Schreiben des Kompetenznetzes Demenzen zum Abschlussbericht A05-19C (Memantin bei Alzheimer Demenz)

Stand: 05.07.2010

abgelehnt. So heißt es z.B. in der Bewertung der schottischen Bewertungsinstitution SMC [13]:

„[The] results show that the magnitude of any effect is small, the clinical importance of which is unclear. No target subgroup of the population could be identified as potential responders nor was there evidence of an optimal duration of treatment.“

und folglich lautete die Entscheidung:

„Not recommended for use within NHS Scotland“

Schließlich wird auch im Bewertungsbericht der Bewertungsinstitution Großbritanniens (NICE) zur Alzheimer Demenz, wenn auch nur implizit, die Größenordnung des Effekts berücksichtigt [14]:

„Although data from the pooled analysis of these two memantine monotherapy RCTs and a pooled analysis of the three RCTs versus placebo showed statistically significant advantages (at the 95% level) on a number of outcomes, the absolute magnitude of difference on all outcomes was modest.“

Das NICE hat abschließend (auch unter Berücksichtigung der Kosten) eine Empfehlung gegen Memantin ausgesprochen:

„Memantine is not recommended as a treatment option for patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease except as part of well-designed clinical studies.“

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Memantin bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19C [online]. 10.09.2009 [Zugriff: 23.09.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 59). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-19C_Abschlussbericht_Memantin_bei_Alzheimer_Demenz.pdf.
2. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofij M, Sadowsky C et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease: rivastigmine patch versus capsule. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2007; 22(5): 456-467.
3. Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69(4 Suppl 1): S14-S22.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aktualisierungsrecherche zum Bericht A05-19A (Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz): Rapid Report; Auftrag A09-03 [online]. 12.10.2009 [Zugriff: 27.11.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 67). URL: http://www.iqwig.de/download/A09-03_Rapid_Report_Aktualisierungsrecherche_zu_A05-19A_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen:

Stellungnahme zu einem Schreiben des Kompetenznetzes Demenzen zum Abschlussbericht A05-19C (Memantin bei Alzheimer Demenz)

Stand: 05.07.2010

Abschlussbericht; Auftrag A05-20A [online]. 17.06.2009 [Zugriff: 18.08.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 55). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen.pdf.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression: Abschlussbericht; Auftrag A05-20C [online]. 09.11.2009 [Zugriff: 27.11.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 68). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf.

7. Higgings JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.0.2 [online]. 09.2009 [Zugriff: 02.07.2010]. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>.

8. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: management of depression in primary and secondary care. London: NICE; 2004. (NICE national clinical practice guideline; Band 23).

9. Schmitt FA, Cragar D, Ashford JW, Reisberg B, Ferris S, Mobius HJ et al. Measuring cognition in advanced Alzheimer's disease for clinical trials. J Neural Transm Suppl 2002; (62): 135-148.

10. Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, Saxton J, Schneider LS, Clark CM et al. The severe impairment battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 1997; 11(Suppl 2): S51-S56.

11. Galasko D, Schmitt F, Thomas R, Jin S, Bennett D. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. J Int Neuropsychol Soc 2005; 11(4): 446-453.

12. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 24(1): 20-27.

13. Scottish Medicines Consortium. Memantine (Ebixa): summary of recommendation; resubmission [online]. 12.01.2004 [Zugriff: 02.07.2010]. URL: <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Memantine%20%28Ebixa%29%20Resubmission.pdf>.

14. National Institut for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended): includes a review of NICE technology appraisal guidance 19 [online]. 08.2009 [Zugriff: 02.07.2010]. (NICE technology appraisal guidance; Band 111). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11600/45349/45349.pdf>.



Gefördert vom
Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

12.3. Sep. 2009



Sprecher: Prof. Dr. Wolfgang Maier

Vorstand: Prof. Dr. Lutz Frölich, Mannheim, Prof. Dr. Isabella Heuser, Berlin, Prof. Dr. Johannes Kornhuber, Erlangen, Prof. Dr. Wolfgang Maier, Bonn, Prof. Dr. Otto Rienhoff, Göttingen, Prof. Dr. Eckart Rütter, Göttingen, Dipl.-Math. Birgitt Wiese, Hannover, Prof. Dr. Jens Wiltfang, Essen

Geschäftsführer: Dr. Oliver Peters, Berlin

Kompetenznetz Demenzen e.V.

c/o Zentralinstitut für Seelische Gesundheit ♦ J 5 ♦ D-68159 Mannheim

An den
Gemeinsamen Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Original: <i>Abt. AM, Hehn</i>			
Kopie:			
Eingang: <i>23. Sep. 2009</i>			DP
<i>Dr. 23/9/09</i>			<i>Hess</i>
GF	M-VL	QS-V	AG
P/O	Recht	FF-M	...

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

Stellungnahme des Kompetenznetzes Demenzen

zum Abschlussbericht des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
bzgl. der Nutzenbewertung von Memantine (Auftrag A05-19C)

Im IQWiG-Endbericht zur Nutzenbewertung von Memantine werden 7 relevante Studien berücksichtigt, die alle bis auf eine (Studie 10116) den Anforderungen an die Studien- und Publikationsqualität entsprachen. Die Wirksamkeit von Memantine wird in dem Gutachten bestätigt, (In den 3 Bereichen alltagspraktische Fähigkeiten, kognitive Leistungsfähigkeit und klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Gesamteindruck zeigt sich ein signifikanter Effekt von Memantine gegenüber Placebo). Weiterhin wird die gute Verträglichkeit von Memantine hervorgehoben, die Daten zu unerwünschten Ereignissen ergaben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial.

Im Verlauf des Bewertungsverfahrens hat das IQWiG dann die Kriterien zur Dateninterpretation geändert. Im Anschluss an die mündliche Erörterung des Vorberichts wurde eine biometrisch definierte Relevanzgrenze für die Effektgröße und deren Konfidenzintervalle eingeführt. Als klinisch relevant wurde definiert, dass die untere Grenze des Konfidenzintervalls (CI) der Effektstärke, berechnet über den d-Wert nach Cohen, >0,2 sein muss. Deswegen kommt das IQWiG-Gutachten zu dem Fazit, es gäbe keinen Beleg für einen Nutzen der Memantine-Therapie bei Patienten mit Alzheimer Krankheit, trotz konsistenter signifikanter Überlegenheit von Memantine gegenüber Placebo in den klinischen Studien.

Koordination und Geschäftsführung

♦ Dr. Oliver Peters ♦ Tel.: 030 / 8445 8215 ♦ Fax: 030 / 8445 8255 ♦ E-Mail: oliver.peters@charite.de ♦
<http://www.kompetenznetz-demenzen.de>

Mit dieser Interpretation wird der klinische Nutzen einer Behandlung mit Memantine alles andere als angemessen bewertet, die verwendete Interpretation ist auf den Versorgungskontext überhaupt nicht übertragbar und entspricht weder der wissenschaftlichen Datenlage noch der Versorgungsrealität: Unsere Beurteilung dieses Vorgehens und der daraus resultierenden Schlussfolgerungen ist wie folgt:

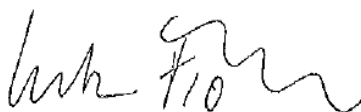
- 1.) Die Beurteilung der klinischen Relevanz statistisch signifikanter Unterschiede erfolgt nicht sachadäquat, weil das verwendete statistisch-biometrische Vorgehen allein bei der Bewertung von Memantine angewendet wurde, nicht bei den Acetylcholinesterase-Hemmern und weil die gewählten Relevanzgrenzen von Cohen selbst ausdrücklich als rein subjektiv bezeichnet wurden („The values chosen had no more reliable a basis than my own intuition...“ Cohen 1988). Die klinische Interpretation der Effektstärke muss u.a. von den Symptomen der Erkrankung, den Behandlungsalternativen und dem Risiko einer Behandlung abhängig gemacht werden. Deshalb hat Cohen in seiner ursprünglichen Interpretation der Größe von Effektstärken eben keine Schwellenwerte definiert, sondern nur die Effekte in „small“, „medium“ und „large“ operationalisiert. Die vom IQWiG gewählte Relevanzgrenze entspricht demnach nicht dem Verständnis der „Scientific Community“, sondern ist rein willkürlich gewählt.
- 2.) Selbst bei Anerkennung des dimensionslosen Maßes „Effektstärke“ muss in Rechnung werden, dass die Veränderungssensitivität der Outcome-Instrumente bei moderater-schwerer Demenz geringer ist als die Sensitivität derselben Maße bei leichter-mittelschwerer Demenz. Insofern wird schon aus diesen formalen Instrumenten-spezifischen Gründen jede Effektstärke geringer ausfallen als bei leichter-mittelschwerer Demenz. Hierfür ist aber nicht eine zu geringe Wirksamkeit der Substanz Memantine verantwortlich, sondern eine geringe Sensitivitäten der verwendeten Outcome-Instrumente, für die es aber keine besseren Alternativen gibt. Das Problem der Schweregrad-abhängigen Sensitivität der Outcome-Instrumente wird international von klinischen Demenzexperten immer wieder hervorgehoben, wird aber im IQWiG-Gutachten mit keinem Wort erwähnt.
- 3.) Eine Alternative zur Bewertung von klinischer Relevanz wären Responder-Analysen, auf die das IQWiG auch in seinem allgemeinen Methodenpapier auch ausdrücklich verweist. Diese wurden in der Nutzenbewertung von Memantine nicht angewendet, obwohl sie in der klinischen Bewertung von Antidementiva definiert und anerkannt sind und auch in Publikationen häufig verwendet werden. Solche Responderanalysen liegen auch für Memantine vor und beziehen sich auf relevante Zielgrößen: Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten, kognitive Leistungsfähigkeit und klinischer Gesamteindruck. Diese Responder-Definitionen sind weltweit anerkannt und liefern klinisch relevante Schwellenwertunterschiede. Nach den publizierten und international anerkannten Daten und Metaanalysen zeigt Memantine hiernach eine Überlegenheit gegenüber Placebo (Winblad et al. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24: 20-7). Die Verwendung von Responderanalysen wird im IQWiG-Gutachten aus formalen und nicht stichhaltigen Gründen abgelehnt.
- 4.) Letztlich berücksichtigt die Anwendung jeder Art von Schwellenwertdefinition zu wenig die lebensbegrenzende Natur der schweren Alzheimer-Demenz und die Tatsache, dass es zu Memantine keine

pharmakologische Behandlungsalternative gibt (nicht pharmakologische Behandlungsansätze sind nicht alternativ, sondern komplementär einzusetzen). Eine schwere Demenz ist auf der Ebene des Patientenerlebens mit einer unheilbaren Krebserkrankung gleichzusetzen, jede wirksame Therapie wird in der klinischen Realität als sinnvoll erlebt. Eine Begrenzung wirksamer Therapien als „zu gering“ entspringt z.T. immer noch einem Vorurteil gegenüber den Demenzerkrankungen (Stigmatisierung) und einer Unterbewertung der assoziierten Erkrankungen („Ageism“).

Abschließend sei darauf verwiesen, dass die Bewertung des IQWiG im Widerspruch zum weltweiten Zulassungsstatus der Substanz Memantine und den Beurteilungen der Zulassungsbehörden hinsichtlich der klinischen Relevanz der Effekte von Memantine steht, die ja der Zulassung explizit zugrunde liegen. Insgesamt stellt sich das IQWiG mit diesem Gutachten also gegen den Konsens der Internationalen wissenschaftlichen Gemeinschaft bzgl. des Nutzens von Memantine. Nicht zu vergessen ist die hohe Akzeptanz des Nutzens der Substanz durch die „Consumer“, wie die breite Verwendung der Substanz auch in Gesundheitssystemen zeigt, die keine regelhafte Kostenerstattung dieser Medikation vorsehen (z.B. USA).

Aus den dargestellten Gründen ist der Abschlussbericht inkorrekt und sollte vom G-BA zurückgewiesen werden, weil er den ärztlichen Grundsätzen der Bewertung von Arzneimitteln nicht entspricht.

Der Vorstand des Kompetenznetzes Demenzen e.V.



Prof. Dr. Lutz Frölich

gez.

Prof. Dr. Isabella Heuser

Prof. Dr. Johannes Kornhuber

Prof. Dr. Wolfgang Maier

Prof. Dr. O. Rlenhoff

Prof. Dr. Eckart Rülther

Frau B. Wiese

Prof. Dr. Jens Wiltfang