

Sprecher: Prof. Dr. Wolfgang Maier

Vorstand: Prof. Dr. Lutz Frölich, Mannheim, **Prof. Dr. Isabella Heuser**, Berlin, **Prof. Dr. Johannes Kornbuber**, Erlangen, **Prof. Dr. Wolfgang Maier**, Bonn, **Prof. Dr. Otto Rienhoff**, Göttingen, **Prof. Dr. Eckart Rüther**, 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](http://www.zentralinstitut-fuer-seelische-gesundheit.de)

An den
Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

**Öffentliche Stellungnahme des Kompetenznetzes Demenzen
zum Abschlussbericht des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
bzgl. der Nutzenbewertung von Memantine**

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.

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 Schlussfolgerung 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 wiederum keine Alternativen gibt. Das Problem der Schweregrad-abhängigen Sensitivität der Outcome-Instrumente wird international von den 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 Gesamtweindruck. Diese Responderdefinitionen sind weltweit anerkannt und liefern klinisch relevante Schwellenwertsunterschiede. Nach den publizierten und international anerkannten Daten und Metaanalysen zeigt Memantine hiernach eine Überlegenheit gegenüber Placebo. Die Verwendung von Responderanalysen wird im IQWiG-Gutachten mit 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 alter-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.

gez.

Prof. Dr. Lutz Frölich

Prof. Dr. Isabella Heuser

Prof. Dr. Johannes Kornhuber

Prof. Dr. Wolfgang Maier

Prof. Dr. O. Rienhoff

Prof. Dr. Eckart Rütger

Frau B. Wiese

Prof. Dr. Jens Wiltfang