



Stellungnahme der DGGPP e.V.

2010-05-16

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

Mit der folgenden Stellungnahme möchte die DGGPP die Aussagen des Vorläufigen Berichtsplans des IQWiGs vom 08. April 2010 bewerten.

- A. Im vorläufigen Berichtsplan definiert das IQWiG Grenzwerte für die Rate der Studienabbrecher als neue Kriterien für den Ein- oder Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung. In diesem Bericht wird der Grenzwert auf das Prozentwertverhältnis von 70% / 30% willkürlich festgelegt. Fallen demnach mehr als 30% der ursprünglich in die RCT eingeschlossenen Patienten während des Studienverlaufes aus irgendeinem Grund aus der Studie heraus, werden die Ergebnisse der Studie vom IQWiG nicht mehr berücksichtigt. Die EMA (2009) hat hierzu bereits ausgeführt, dass es keine Regeln zur Festlegung von unzulässigen „drop-out-Raten“ geben kann. Angesichts des hoch vulnerablen Klientels (hohes Alter, Co-Medikation, Co-Morbidität, hohe Sensibilität für unerwünschte Ereignisse, etc.) in den Studien, i.e. leicht- bis mittelgradig demente Kranke und mittel- bis schwergradig demente Kranke, ist dieser Grenzwert nicht nachvollziehbar. Das IQWiG ist aufgefordert, zu dieser Frage medizinischen Sachverstand zur

Optimierung des Studienproblems „drop-out-Raten, bzw. „subject attrition“ heranzuziehen.

- B. Das IQWiG plant eine rein mathematische Ableitung des medizinischen Nutzens von Antidementiva auf Basis einer Effektstärke (standardisierte Mittelwertsdifferenz (SMD): Effektschätzer von 0,2) und willkürlich festgesetzter Relevanzgrenzen (Cohen's d). Dieses Vorgehen entspricht nicht den internationalen Standards. Cohen selbst (1988) hat sogar auf die Problematik des Definitionsversuchs von Relevanzgrenzen hingewiesen und dabei auf deren Abhängigkeit von jeder einzelnen untersuchten Stichprobe hingewiesen. International lässt sich dieses Vorgehen bei keinem bisher vorgenommenen Bewertungsprozess klinischer Daten abbilden. Die Bewertung der klinischen Relevanz über die Effektstärke ist überhaupt nur aussagefähig, wenn sie unter Einbezug medizinischen Sachverstands auf ihre klinische Bedeutsamkeit beurteilt wird. Die DGGPP fordert auch hier das IQWiG auf, diesen medizinischen Sachverstand in die Entwicklung derartiger Bewertungsfragen einzubinden.
- C. Das IQWiG sieht lediglich eine additive Berücksichtigung der Zielgröße „klinischer Gesamteindruck“ (clinical global impression: CGI) vor. Das Zielkriterium „klinischer Gesamteindruck“ ist international anerkannt und somit als gleichberechtigtes Zielkriterium zu betrachten. Der hohe Wert dieses Globaleindrucks kommt dadurch zustande, dass er aus mehreren Beurteilerperspektiven zusammengesetzt ist. Der Arzt unterliegt hier nicht etwa den Schwächen eines „groben Eindrucks“; er bewertet vielmehr zunächst selbst, bindet dann alle anamnestischen Informationen vom Kranken und vom Angehörigen ein und lässt darüber hinaus auch Bewertungen des betreuenden, bzw. pflegenden Angehörigen aus dessen Innenperspektive einfließen. Gerade das Angehörigenur

teil (Lebensqualität der Versorger) ist ein bedeutsames Maß in der Beurteilung klinischer Studien. Die DGGPP fordert das IQWiG auf, bei seinen Bewertungen dem klinischen Globalurteil wieder den international üblichen Rang zurückzugeben.

- D. Das IQWiG plant den Einbezug von Responderanalyseprozeduren, die in der internationalen Kommunität der Zulassungsbehörden nicht üblich sind. Für Cholinesterase-Hemmer als auch für Memantine liegen international Responderanalysen für verschiedene Zielparameter (z.B. Kognition, Alltagsaktivitäten, Klinischer Gesamteindruck) vor. Die DGGPP fordert das IQWiG auf, diese in der wissenschaftlichen Kommunität verwendeten und bewährten Analysemethoden einzusetzen.

Die DGGPP sieht einen erheblichen Diskussionsbedarf nach Sichtung und Prüfung des Vorläufigen Berichts des IQWiGs vom 8. April 2010. Zu etlichen methodischen Aspekten sollte medizinischer Sachverstand hinzugezogen werden.

PD Dr. Martin Haupt

Prof. Dr. Georg Adler