

# Vergleich von Kombinationstherapie und Monotherapie zur Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer Demenz



## Zusammenfassung

17. Mai 2017

## Hintergrund

Alzheimer Demenz ist eine schwerwiegende neurokognitive Erkrankung, die durch eine progressive Abnahme der kognitiven Funktionen und des Gedächtnisses charakterisiert ist. Die daraus resultierenden Behinderungen sind schwerwiegend genug, um die Unabhängigkeit im täglichen Leben einzuschränken. Die meisten Patienten leiden an Alzheimer aufgrund einer Reihe von genetischen Faktoren (sporadic form). Die sporadische Form, tritt meist ab einem Alter von über 60 Jahren auf.

WHO betrachtet Demenz als eine Priorität für das Gesundheitssystem. Für das Jahr 2011 wurde geschätzt, dass 110 000 Menschen in der Schweiz an Demenz litten. Alzheimer Demenz ist einer der häufigsten Ursachen für Demenz und spielt daher eine grosse Rolle in der Schweiz.

Cholinesterasehemmer werden bei milder bis moderater Demenz (Mini-Mental State Examination Score von 30-10) und Memantin bei moderater bis schwerer Demenz verabreicht. Beide Medikamente können auch bei intermediärer Schwere der Erkrankung zusammen verabreicht werden (Mini-Mental State Examination Score 19-10), aber im Gegensatz zu vielen anderen Europäischen Ländern, deckt die Schweizer obligatorische Krankenversicherung nur die Kosten für eines der beiden Medikamente.

In der klinischen Praxis in der Schweiz werden beide Substanzen auch zusammen gegeben, wobei meist das teurere Medikament durch die Versicherung gedeckt und das günstigere Medikament vom Patienten bezahlt wird. Aus Sicht der Ärzte wird die Kombinationstherapie gut vertragen, Cholinesterasehemmer sollen sogar weniger Nebenwirkungen in Kombination mit Memantine haben als bei alleiniger Gabe, die Kombinationstherapie die Symptome verbessern und die Einweisung in eine Pflegeeinrichtung hinauszögern.

## Ziel

Das Ziel dieses HTA Berichts ist es

- die Wirksamkeit und Sicherheit
- die Kosteneffektivität und *Budget Impact*
- die legalen und ethischen Implikationen

der Kombinationstherapie mit Memantin und Cholinesterasehemmern im Vergleich mit der Monotherapie mit Cholinesterasehemmern oder Memantin bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz und einem Wert auf der Mini-Mental Status Test Score von 19 oder niedriger zu untersucht.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Für diesen HTA Bericht wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie untersucht. The Literatursuche wurde im Juni 2016 durchgeführt und Filter für randomisiert kontrollierte Studien (RCT) verwendet. Studiencharakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien wurden für jeden RCT in Tabellen dargestellt und beschreibend zusammengefasst. Der Hauptfokus der Analyse lag auf

den kombinierten Ergebnissen entweder für die kurze (ca. 6 Monate, aber <9 Monate) oder die lange Nachbeobachtungszeit (längster verfügbarer Nachbeobachtungszeitpunkt). Das Verzerrungspotential der Studienergebnisse wurde entsprechend dem Cochrane Handbuch bestimmt und die Qualität der Evidenz nach GRADE bewertet. Wenn möglich wurden die Resultate mittels Meta-Analysen mittels inversen Varianzmodellen unter der Annahme von zufälligen Effekten quantitativ zusammengefasst. Effektschätzer (einzeln und gepoolt) mit dem dazugehörigen 95% Konfidenzintervall wurden in Forest Plots dargestellt. Relative Risiken wurden für binäre Endpunkte berechnet. Kontinuierliche Endpunkte wurden als Mittelwertdifferenzen dargestellt. Im Falle von beträchtlicher Heterogenität, wurden methodische und klinische Faktoren, die diese erklären könnten, durch Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen untersucht so möglich. Zu den vorab festgelegten Subgruppen-/Sensitivitätsanalysen gehörten unter anderem familiäre versus sporadische Alzheimer Demenz, moderate versus schwere Alzheimer Demenz, oder Patienten, die in Pflegeeinrichtungen behandelt wurden (d.h. im Spital oder Altersheim lebten) im Vergleich zu ambulanter Behandlung (d.h. zu Hause lebten). Andere Subgruppen- oder Sensitivitätsanalysen adressierten den Vergleich einer Kombinationstherapie mit einer Memantindosis von  $\leq 10$  mg zu einer Dosis  $>10$  mg, oder einer oralen versus einer transdermalen Verabreichung (transdermales Pflaster) der Cholinesterasehemmer.

Neun RCTs entsprachen den Einschlusskriterien. Sieben RCT verglichen Kombinationstherapie mit einer Cholinesterasehemmer-Monotherapie, ein RCT (Shao 2015) verglich Kombinationstherapie mit beidem, einer Cholinesterasehemmer- und einer Memantin-Monotherapie (DOMINO-AD). Für alle bis auf eine Studie (Wilkinson 2012) wurden Ergebnisse für den kurzfristigen Beobachtungszeitpunkt extrahiert. Nur eine Studie (DOMINO-AD) berichtete über Endpunkte sowohl zum kurzfristigen, als auch langfristigen Nachbeobachtungszeitpunkt. Fünf Studien (Araki 2014, DOMINO-AD, Grossberg 2013, Herrmann 2013, Tariot 2004) schlossen eine gemischte Population aus Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz und vier Studien (EXPECT, Porsteinsson 2008, Shao 2015, Wilkinson 2012) schlossen Patienten mit moderater Alzheimer Demenz ein.

#### *Kombinationstherapie vs. Cholinesterasehemmer-Monotherapie*

Acht Studien verglichen Kombinationstherapie versus Cholinesterasehemmer-Monotherapie. Ein RCT berichtete den kritischen Endpunkt „Zeit bis zur Einweisung in eine Pflegeeinrichtung“ („time to nursing home placement“). Langfristig, fand sich für die Kombinationstherapie kein statistisch signifikanter Effekt für diesen Endpunkt. Für den kurzfristigen Zeitpunkt lagen nur Daten zur Wahrscheinlichkeit bis zur Einweisung in einer Pflegeeinrichtung vor, welche sich nicht signifikant unterschied. Kombinationstherapie hatte einen statistisch signifikant besseren Effekt auf die kritischen Endpunkte Kognition und Aktivitäten des täglichen Lebens („activities of daily living“) bei der kurzen Nachbeobachtungszeit, aber nicht zum Zeitpunkt der langfristigen Nachbeobachtung. Kombinationstherapie hatte auch einen statistisch signifikanten besseren Effekt auf die kritischen Endpunkte klinischer Gesamteindruck („clinical global impression“) und Verhaltenssymptome und psychologische Symptome („behavioural and psychological symptoms“) für die Nachbeobachtungszeit. Für die lange Nachbeobachtungszeit lagen keine Daten vor. Für den wichtigen Endpunkt Studienaustritt („withdrawal from study“) fand sich kein signifikanter Unterschied bei der kurzen Nachbeobachtungszeit, jedoch hörten bei der langen Nachbeobachtungszeit statistisch signifikant mehr Patienten nach Kombinationstherapie mit der Studie auf. Das Risiko für Nebenwirkungen war mit Kombinationstherapie statistisch

signifikant höher in der kurzen Nachbeobachtungszeit, aber bei der langen Nachbeobachtungszeit fand sich kein signifikanter Unterschied. Kombinationstherapie hatte einen statistisch signifikant besseren Effekt auf die wichtigen Endpunkte Belastung für die Pflegeperson („caregiver burden or distress“) bei der kurzen Nachbeobachtungszeit, für die langfristige Nachbeobachtungszeit berichtete keine Studie über die Belastung für die Pflegeperson. Keine Studie wurde für den wichtigen Endpunkt Lebensqualität in die Meta-Analyse eingeschlossen.

Die **Gesamtqualität der Evidenz** wurde aufgrund der sehr niedrigen Qualität der Evidenz für den kritischen Endpunkt Einweisung in eine Pflegeeinrichtung als sehr niedrig beurteilt.

#### *Kombinationstherapie vs. Memantin-Monotherapie*

Zwei RCT verglichen Kombinationstherapie vs. Memantin-Monotherapie. Eine Studie berichtete über den kritischen Endpunkt Zeit bis zur Einweisung in eine Pflegeeinrichtung. Für die kurze Nachbeobachtungszeit lagen keine Daten vor und für die lange Nachbeobachtungszeit war der Effekt nicht statistisch signifikant. Es gab auch für beide Nachbeobachtungszeiten keinen statistisch signifikanten Unterschied bei den kritischen Endpunkten Kognition und Aktivitäten des täglichen Lebens. Keine Daten lagen für die kritischen Endpunkte klinischer Gesamteindruck und Verhaltenssymptome und psychologische Symptome vor. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied beim wichtigen Endpunkt Studienaustritt bei der langen Nachbeobachtungszeit; für den kurzfristigen Zeitpunkt berichtete keine Studie über den Endpunkt. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Nebenwirkungen für die kurze und für die lange Nachbeobachtungszeit. Keine Studie berichtete über extrahierbare Daten zur Belastung für die Pflegeperson und zur Lebensqualität.

Die **Gesamtqualität der Evidenz** wurde, wegen der sehr niedrigen Qualität der Evidenz für den kritischen Endpunkt Einweisung in eine Pflegeeinrichtung als sehr niedrig beurteilt.

Insgesamt bleibt beträchtliche Unsicherheit für kritische Endpunkte für die kurz- und langzeitige Nachbeobachtung, besonders zur Einweisung in eine Pflegeeinrichtung, da nur wenig oder keine Daten vorhanden waren.

#### **Analyse von Kosten-Effektivität und Budget Impact**

Relevante Datenbanken einschliesslich Medline, Embase, der Cochrane Library, der Datenbank des Centre for Review and Dissemination (CRD) und der UK National Health Service's Economic Evaluation Database (NHS EED) wurden systematisch nach relevanten Artikeln durchsucht. Berücksichtigt wurden Artikel zu den Kosten und zur Kosten-Effektivität der Kombinationstherapie aus einem Cholinesterasehemmer und Memantin, im Vergleich zur Monotherapie mit einer dieser Substanzen, bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Die Qualität des Reporting wurde mit Hilfe der 24 Positionen der Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)-Checkliste evaluiert. Für internationale Studien wurde die qualitative Übertragbarkeit auf die Schweiz ermittelt, wie im Methodenteil beschrieben. Bei Studien, die als qualitativ auf die Schweiz übertragbar eingeschätzt wurden, wurden die direkten medizinischen Kosten in drei separaten Schritten adaptiert, um die Vergleichbarkeit zu verbessern. Diese Schritte waren: Korrektur für unterschiedliche Niveaus der Ressourcennutzung, für unterschiedliche Preise für Gesundheitsleistungen, und für

Veränderungen der Ressourcennutzung und der Preise über die Zeit. Abschliessend wurden adaptierte inkrementelle Kosten-Effektivitätsverhältnisse berechnet.

Der Budget Impact wurde adressiert, indem eine frühere Schweizer Studie von Pfeil et al. aktualisiert wurde. Totale Medikamentenkosten wurden für 2016 geschätzt.

Fünf zwischen 2007 und 2015 publizierte Kosten-Effektivitätsanalysen erfüllten schliesslich die Kriterien für Einschluss in diesen Bericht und wurden unter Verwendung der CHEERS-Checkliste evaluiert. Zwei Studien wurden in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt, eine in Kanada, eine in Frankreich und eine in der Schweiz. Alle Studien verglichen Kombinationstherapie aus Memantin und einem Cholinesterasehemmer mit Cholinesterasehemmer-Monotherapie. Drei Studien schlossen Patienten mit milder bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit ein, während die Studien aus den Vereinigten Staaten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Krankheit einschlossen. Die Kosten-Effektivität wurde als Kosten pro gewonnenem qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) ermittelt, über Zeithorizonte zwischen drei Jahren und lebenslang. Alle Studien berichteten Resultate aus der gesellschaftlichen Perspektive. Vier der fünf Studien berichteten ebenfalls Resultate aus der Perspektive eines Zahlers von Gesundheitsleistungen.

Alle Studien modellierten Behandlungseffekte in Form von Institutionalisierungsraten (Raten von Pflegeheimenintritten) und Einfluss auf die Lebensqualität (den Nutzwert). Der Einfluss von Komplikationen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Behandlungsabbrüchen auf die Kosten und QALYs wurde in den Analysen nicht explizit berücksichtigt. Für beide Behandlungsstrategien wurden dieselben Sterberaten angenommen, also kein Unterschied in der Mortalität.

Alle für die Schweiz adaptierten Studienresultate zeigten eine kostensparende (dominante) Situation der Kombinationstherapie im Vergleich zur Cholinesterasehemmer-Monotherapie, sowohl aus der gesellschaftlichen als auch aus der Zahler-Perspektive. Diese sehr günstigen Resultate erschienen inkonsistent mit den Resultaten im Teil zur klinischen Effektivität. Das klinische Assessment berichtete nur begrenzte Vorteile der Kombinationstherapie im Vergleich zur Cholinesterasehemmer-Monotherapie. Eine Hauptursache dieser Inkonsistenz waren die Datenquellen, die verfügbar waren, um die Effektivität der Interventionen für die Kosten-Effektivitätsanalysen zu schätzen. Das klinische Assessment basierte ausschliesslich auf in der jüngeren Vergangenheit veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studien. In diesen Studien finden sich extrem wenig Informationen zu den Outcomes Pflegeheimenintritt und Lebensqualität, die von zentraler Bedeutung für die Kosten-Effektivitätsanalysen waren. Die Inputs für die Kosten-Effektivitätsanalysen wurden ausserdem aus anderen Studientypen (namentlich Kohortenstudien und Querschnittsstudien) extrahiert. Diese Studien waren im allgemeinen älter und fielen, wo zutreffend, stärker zugunsten der Kombinationstherapie aus. Zusätzlich verwendeten die Kosten-Effektivitätsanalysen, in unterschiedlichem Ausmass, indirekte Ableitungen von Effektschätzungen. Die Validität dieser Ansätze und der verfügbaren Kosten-Effektivitätsresultate bleibt schwierig zu beurteilen, angesichts substantieller Ungewissheiten und vor dem Hintergrund weniger Daten zur Effektivität.

Die Budget Impact-Analyse aus gesellschaftlicher Perspektive ergab, dass die totalen Medikamentenkosten im Jahr 2016 CHF 18.8 Millionen erreicht haben könnten, wenn die Kombinationstherapie durchgehend eingesetzt würde. Die totalen Medikamentenkosten der Cholinesterasehemmer-Monotherapie hätten CHF 14.6 Millionen erreicht. Im Vergleich zu den vorausgehenden Kostenschätzungen von Pfeil et al. für 2010 identifizierten wir einen Rückgang

der totalen Medikamentenkosten um 13%, aufgrund einer signifikanten Reduktion der Medikamentenpreise in den letzten Jahren. Auf der Ebene der Gesundheitskosten insgesamt schätzten Pfeil et al. die Kosten der Alzheimer Demenz in der Schweiz im Jahr 2009 auf CHF 4.18 Milliarden. Unter der Annahme eines jährlichen Anstiegs der Gesundheitskosten um 5% (wie geschätzt von der CSS-Versicherung, nach Pfeil et al.) hätten die Gesundheitskosten der Alzheimer Demenz 2016 CHF 5.87 Milliarden erreicht. Totale Medikamentenkosten in einer Grössenordnung von CHF 20 Millionen hätten damit weniger als 0.5% zu den totalen Gesundheitskosten der Alzheimer Demenz beigetragen.

### **Bestimmung der rechtlichen Aspekte**

Grundlage der rechtlichen Analyse sind die massgebenden Bestimmungen des schweizerischen Krankenversicherungsgesetzes (KVG). Das KVG regelt ein System der obligatorischen Krankenversicherung für alle Einwohner der Schweiz.

Art. 1a Abs. 2 Bst. a) KVG i.V.m. Art. 3 Abs. 1 des Bundesgesetzes über den Allgemeinen Teil des Sozialversicherungsrechts (ATSG) definiert Krankheit als jede Beeinträchtigung der körperlichen, geistigen oder psychischen Gesundheit, die nicht Folge eines Unfalls ist und die eine medizinische Untersuchung oder Behandlung erfordert oder eine Arbeitsunfähigkeit zur Folge hat. Es ist allgemein anerkannt, dass die Alzheimer Demenz eine Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit ist, nicht durch einen Unfall verursacht worden ist und daher eine Krankheit im Sinne der erwähnten Legaldefinition darstellt. Die allgemeinen Leistungen im Fall einer Krankheit sind in Art. 25 KVG geregelt. Die Behandlung der Alzheimer Demenz erfolgt in der Regel auf der Basis von Arzneimitteln. Diese Kosten werden grundsätzlich von der sozialen Krankenversicherung übernommen. Die Kostenübernahme beschränkt sich freilich zulässigerweise auf Monotherapien, weil Kombinationstherapien, zumindest gemäss der vorliegenden klinischen Evidenz, die gesetzlichen Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit nicht hinreichend erfüllen.

Aus diesem Grund führen die rechtlichen Überlegungen zu ernüchternden Schlussfolgerungen. Zwar werden die Kosten einer medikamentenbasierten Alzheimerbehandlung von der sozialen Krankenversicherung im Grundsatz übernommen. Es existiert aber eine rechtsgültige Limitatio auf Monotherapien. Es ist schwierig, hier eine Praxisänderung zu erzielen, weil die klinischen Studien zu wenig schlüssige Resultate aufzeigen mit Bezug auf einen therapeutischen Vorteil von Kombinationstherapien im Vergleich zu Monotherapien. Es kommt hinzu, dass das anwendbare Recht auf einem eher engen Konzept der Wirtschaftlichkeit beruht, welches die Gesamtkosten für das Sozialversicherungssystem oder für die Gesellschaft schlechthin zu wenig berücksichtigt. Nur ein klarer Nachweis, dass der Einsatz von Kombinationstherapien eine teure Platzierung in Pflegeheimen oder ähnlichen Institutionen verzögert, könnte im Resultat erfolgreich die Beschränkung auf Monotherapien beseitigen.

### **Bestimmung der ethischen Aspekte**

Das ethische Assessment erfolgte anhand von:

1. Aspekten, die sich während des Scopings sowie in den nachfolgenden Diskussionen während des Assessments zeigten;

2. einer systematischen Analyse möglicher ethischer Aspekte, basierend auf drei Rastern, und ;
3. einer Literaturrecherche in PubMed, EBSCO und PsycINFO zu ethischen Aspekten in Verbindung mit der Kombinationstherapie für Alzheimer Demenz, mithilfe von Schlüsselbegriffen, die mit diesen beiden Ausdrücken in Zusammenhang stehen, gefolgt von einer Durchsicht der sich daraus ergebenden Titel, Abstracts und wissenschaftlichen Arbeiten. Wie von EUnetHTA empfohlen, wurde diese Literatursuche ergänzt durch einen reflektiven Vorgang von Literaturkonsultationen zu ethischen Gesichtspunkten in Zusammenhang mit anderen, besser untersuchten Situationen oder Technologien, die ähnliche Probleme aufwerfen.

Der Zweck der ethischen Komponente der Assessmentsphase ist es, eine Reihe von Fragen, Themen und Kommentaren zu liefern, die während der ethischen Evaluation in die Einschätzung einbezogen werden sollten.

Die wichtigsten ethischen Fragen, die in dieser Assessment identifiziert wurden, sind Schwierigkeiten mit der Integration unsicherer Ergebnisse, dem Wert der betroffenen Effekte und der begrenzten Mehrwert, die Verteilung der Leistungen, die Unterstützung der Entscheidungsfindung, die Wertabwägung von Entscheide für oder gegen die Versicherungsdeckung und die Frage nach dem Zeitpunkt, an dem eine Alzheimertherapie zu unterbrechen wäre.

Auf der Basis der in diesem Bericht identifizierten Daten sind die evaluierten Vorteile der Kombinationstherapie qualitativ begrenzt, bescheiden und mit größeren Nebenwirkungen verbunden. Die Kombinationstherapie für die Alzheimer Demenz wirft daher das Problem der klinischen Sinnhaftigkeit auf, und wann Interventionen mit geringem Mehrwert abgedeckt werden sollen oder nicht.

In der Praxis, und ob die Kombinationstherapie durch die Krankenversicherung erstattet wird oder nicht, müssen Familienmitglieder und Betreuer oft im Namen der Patienten entscheiden, ob sie durchgeführt werden soll oder nicht. Jede Empfehlung, Kombinationstherapie zu decken, sollte mit Empfehlungen für die Unterstützung informierter Entscheidungsfindung in Einzelfällen kommen. Diese Unterstützung sollte auch Informationen über die direkten und indirekten Kosten umfassen.