

Aktennotiz

Stakeholder-Konsultation vom 3. März 2017 zum SMB-Fachbericht „Combination therapy compared to monotherapy for moderate to severe Alzheimer's Disease“, 13.15 – 15.15 Uhr, Haus der Akademien, Laupenstrasse 7, Bern

Teilnehmer:

Stakeholder:

- Jean-Marie Annoni, Swissneuro
- Adrian Jaggi, santésuisse
- Ottilie Zelenko, Interpharma

Wissenschaftliches Sekretariat:

- Erik von Elm
- Thomy Tonia
- Regula Meier (Aktennotiz)

Appraisal Committee:

- Stephan Harbarth
- Christoph A. Meier
- Urs Metzger
- Martin Tramèr

Assessment Team:

- Zanfina Ademi
- Heike Raatz
- Urs Saxer
- Yuki Tomonaga

Gäste:

- Susanna Marti Calmell, Geschäftsstelle
Trägerverein Swiss Medical Board

Entschuldigt:

- Nikola Biller-Andorno
- Jacques Cornuz
- Stefan Felder
- Maria Katapodi
- Brigitte Tag

Traktanden

1. Begrüssung, Vorstellung, Ziele
2. Stellungnahmen zu allgemeinen Bemerkungen zum Assessmentbericht
3. Stellungnahmen zu konkreten wissenschaftlichen Kritikpunkten
4. Stellungnahmen zu möglichen Schlussfolgerungen und Empfehlungen

1. Begrüssung, Vorstellung, Ziele

Der Vorsitzende U. Metzger begrüsst die Anwesenden, die sich kurz vorstellen.

Der Assessment-Bericht zu „Combination therapy compared to monotherapy for moderate to severe Alzheimer's Disease“ wurde am 31.01.17 auf der Website des Swiss Medical Board veröffentlicht. Die zugrundeliegenden Studien weisen qualitativ unterschiedliche Evidenz auf. Dass das Assessment trotz der sehr komplexen Problematik der Alzheimer-Krankheit nur die medikamentöse Therapie untersucht, war ein Entscheid des Vorstands des Trägervereins des Swiss Medical Board, der die Themen festlegt.

2. Stellungnahmen zu allgemeinen Bemerkungen zum Assessment Bericht

Die wichtigen, klinisch relevanten Endpunkte und die Methoden zur Messung der Wirksamkeit der Therapien in diesen Bereichen werden mit den PICO-Fragen bereits im Scoping-Prozess unter Beizug von Experten festgelegt. In Zukunft muss bereits dort deponiert werden, wenn auch Beobachtungsstudien einbezogen werden sollen. Wenn zusätzliche Endpunkte erst später aufgenommen werden, wird das im Bericht erwähnt. Die Teilnehmer begrüßen es, dass auch die Schwachpunkte, die im Assessment-Bericht sehr gut dargestellt sind, genau und vollständig aufgeführt und diskutiert werden.

3. Stellungnahmen zu konkreten wissenschaftlichen Kritikpunkten

Es wird eine gewisse Diskrepanz zwischen der klinischen Evidenz und den gesundheitsökonomischen Betrachtungen festgestellt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Studien zu beiden Bereichen schwere methodische Limitationen haben und zu verschiedenen Schlussfolgerungen beim Endpunkt *nursing home placement* kommen. Das ist vor allem für die Kosten entscheidend. Es lässt sich nicht feststellen, woher die Unterschiede rühren, z.B. Population, Grösse, Bias. Die RCT stellt bei den Einjahresdaten keine grossen Unterschiede fest. Auch im ökonomischen Bereich wurden RCTs untersucht, die Kohortenstudien lieferten aber positivere Resultate. Langzeitdaten gab es zu diesem Zeitpunkt nur aus einer Kohortenstudie. Zwei der ökonomischen Studien schlossen Fälle aller Schweregrade ein, die anderen nur mittelschwere bis schwere, die Thema des Berichts sind.

Das SMB befasst sich mit der Frage „Kombinationstherapie vs. Monotherapie“, weil das BAG die Kombinationstherapie nicht vergütet. Deshalb soll nun die klinische Wirksamkeit der Kombinationstherapie festgestellt werden. In der Praxis erhalten die mittelschweren Fälle zuerst Cholinesterasehemmer und im späteren Verlauf ein zusätzliches Medikament. Das erste Medikament wird in der vollen Dosis gegeben, vom zweiten erhöht man die Dosis nach und nach. Memantine wird allgemein gut vertragen. Kombinationstherapie wird nur in 20-25% der Fälle angewendet. Man muss dabei bedenken, dass die betroffenen Patienten polymorbid sind und bereits zahlreiche andere Medikamente erhalten. Auch die Kosten können eine Rolle spielen. Kognitive Effekte sind klinisch nicht einfach festzustellen. In der Praxis profitieren ca. 4 von 10 Patienten von einer Therapie. Kombinationstherapie zeigt in der klinischen Beobachtung verbessertes kognitives Verhalten, aber höchstens für 1-2 Jahre. Für die Patienten ändert ein kleiner ökonomischer Vorteil nichts, für sie ist einzig die klinische Wirksamkeit von Interesse.

Bezüglich der zahlreichen *study withdrawals* muss festgehalten werden, dass ohne individuelle Patientendaten keine genauen Aussagen möglich sind. Auch für Aussagen über die *minimal clinically important difference* wären individuelle Patientendaten nötig. Mithilfe von zahlreichen Tests mit den Daten können nur Annahmen getroffen werden. Subgruppenanalysen, z.B. auch über gesponserte oder nicht-gesponserte Studien, können nicht durchgeführt werden, wenn die Anzahl der Studien zu klein ist. Ein Grund für die *study withdrawals* könnten die Nebenwirkungen sein, die bei Kombinationstherapie zahlreicher sind. Sie werden gar nicht erfasst oder treten erst später auf.

Ist die Kostenfrage für Patienten und Angehörige relevant? Angesichts der begrenzten Anzahl und Dauer sollte eine begrenzte Kostenübernahme des zweiten Medikaments durch die Krankenversicherung möglich sein. Gemäss Art. 71 KVV muss ein Nutzen nachgewiesen sein, was hier der Fall ist. Allerdings hat das Fehlen ebendieser Evidenz für einen besseren Nutzen seinerzeit zum ablehnenden Entscheid des BAG geführt. Es stellt sich die Frage, wie ein ausreichend besserer Nutzen festgestellt werden kann, z.B. durch zusätzliche Evidenz aus Registern, wie sie in Memory Clinics geführt werden, und Beobachtungsstudien.

Einige Stakeholder sind der Ansicht, dass der Assessment-Bericht nicht definitiv klärt, was denn überhaupt die Wirksamkeit der Kombinationstherapie ist. Das KVG spricht sich nur in bestimmten Bereichen wie bei der erstmaligen Beurteilung der Wirksamkeit von allopathischen Arzneimitteln darüber aus, ob ausschliesslich Evidenz aus RCTs anerkannt wird oder auch aus anderen

Studien. Im vorliegenden Bericht ist die Qualität der Evidenz aber sehr gering. Das beantwortet die Frage nach dem Nutzen/Wirksamkeit nicht. Es geht nicht nur um die wissenschaftliche, epidemiologisch-statistische Fachebene, sondern auch die konkreten Folgen eines Entscheids in der realen Welt des Alltags. Gemäss einem Artikel in der Therapeutischen Rundschau ist Kombinationstherapie in der Schweiz recht verbreitet.

Fest steht, dass es anerkannte *good practice* ist, Entscheidungen über Wirksamkeit primär auf RCTs abzustützen, was nicht heisst, dass man z.B. für spezielle Outcomes (insbesondere langfristige) bei Bedarf auch auf Beobachtungsstudien und Kohortenstudien zurückgreifen kann. Auch wenn die Methode, mit der Daten gewonnen werden, nicht so entscheidend sein sollte, wissenschaftlich muss sie auf jeden Fall sein. Angesichts des doch vorhandenen besseren Nutzens der Kombinationstherapie für gewisse Patienten während einer gewissen Zeit ist der Ruf nach Kostenübernahme durchaus gerechtfertigt. Das Scoping gibt Auskunft über das Vorgehen, dort müssen die Kritikpunkte bereits einfließen. Das Appraisal Committee hat die Freiheit, für seine Bewertung noch Kohortenstudien beizuziehen. Auch die Einschränkungen müssen in die Interpretation der Ergebnisse einfließen.

Die Daten, auch observationelle Daten zu Kosten-Wirksamkeit, stützen sich auf diejenige Kohorte, die den grössten Einfluss auf die ökonomischen Annahmen hatte (Lopez). Aus dieser Studie geht hervor, dass mit Kombinationstherapie der Pflegeheimeintritt verzögert werden kann. Der Einbezug weiterer, nicht-randomisierter Studien bringt wenig, da die Lopez-Studie trotz ihrer Limitationen offensichtlich für die gesundheitsökonomischen Analysen als die beste Kohorte zu dieser Fragestellung betrachtet wurde. Unterschiedliche Studiendesigns sind schwierig zu integrieren. Die Gründe für *withdrawals* sind nicht aufgeführt. Viele *withdrawals* führen dazu, dass die Evidenzqualität weiter heruntergestuft wird. Es kommt auch vor, dass die Kombinationstherapie nach Eintritt ins Pflegeheim je nach Kanton oft nicht fortgeführt wird, sei es aus Kostengründen oder weil viele andere Medikamente eingenommen werden müssen.

Auch der Aspekt der *patient adherence* kommt zur Sprache. Die Ergebnisse müssen dahingehend interpretiert werden, dass die Wirksamkeit unterschätzt wird, weil die Compliance unsicher ist, zumal bei der Kombinationstherapie mit einem zusätzlichen Medikament. Inwieweit ist Compliance noch möglich bei dementen Patienten, die zudem oft aufgrund von Komorbidität zahlreiche andere Medikamente nehmen müssen. Bei der Alzheimer-Krankheit geht es allerdings nicht nur um Kombinations- oder Monotherapie, sondern auch um nichtmedikamentöse Massnahmen, die an Bedeutung zunehmen. Auch die Abgrenzung zur vaskulären Demenz wird im Bericht nicht angesprochen.

Die nichtmedikamentösen Massnahmen wie Ergotherapie, soziale Stimulation, Psychotherapie etc. lassen sich methodisch viel schwerer untersuchen. In den Studien wird das nicht beschrieben, es sind keine Aussagen dazu möglich. Auch wenn die Frage Kombinationstherapie vs. Monotherapie war, muss im Appraisal weiträumiger gedacht werden. Bei RCTs mit adäquater Verblindung geht man davon aus, dass sich solche Massnahmen gleichmässig auf beide Therapiearme verteilen. Die Entscheidung über die Therapie wird zusammen mit dem Arzt, der Pflege und dem Psychologen getroffen.

Trial Sequential Analysis könnte ein Mittel sein, um mit Hilfe mathematischer Konzepte im Voraus anhand von Modellen zu berechnen, ob weitere Studien nötig sind. Dies spart Zeit und Ressourcen. Trial Sequential Analysis könnte einen interessanten Ansatz für zukünftige Berichte darstellen. Beim jetzigen Assessment-Bericht wurde diese Methode nicht angewendet.

Gemäss Scope ist die Verzögerung des Pflegeheimeintritts der wichtigste Nutzen. Jeder Tag Verzögerung ist ökonomisch wichtig. Die Verzögerung ist aber nur ein Indikator, die ökonomische Analyse muss die Daten dazu liefern. Die Daten, wonach Kombinationstherapie kostensenkend ist, kommen aber aus Kohortenstudien, nicht aus RCTs. Bei den gesundheitsökonomischen Stu-

dien ging es nur um Medikamentenkosten, wo nicht viel zu gewinnen ist. Wichtig ist festzustellen, ob auch mit kleinen Verzögerungen des Pflegeheimetrtritts viel Kosteneinsparung erreicht werden kann.

Die aufgearbeiteten Studien beinhalten durchaus das Kriterium Verzögerung für die Kostenkalkulation. Es handelt sich um eine Kombination von verschiedenen Studienarten mit verschiedenen Informationen und Populationen.

4. Stellungnahmen zu möglichen Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Für das Appraisal Committee stellt sich nun die Frage, wie es mit der mangelnden Evidenz umgehen will. Das Dilemma und die unsichere Datenlage sollen ehrlich beschrieben werden. Eine Empfehlung abzugeben ist schwierig. Wie soll zum Endpunkt *care giver burden* Stellung genommen werden, der in der heutigen Diskussion nicht zur Sprache gekommen ist, und zur Tatsache, dass Kombinationstherapie nicht vergütet wird, auch wenn „nur“ 20-25% der Patienten sie nur für eine gewisse Zeit erhalten.

Die Qualität der Evidenz wurde gesamthaft als *very low* bewertet, sobald die Evidenz auch nur für einen kritischen Endpunkt *very low* ist. Zu einzelnen Endpunkten kann sie aber trotzdem besser sein. Mehr als moderate Evidenzqualität wird allerdings für keinen Endpunkt erreicht. Sehr niedrige Qualität der Evidenz heisst gemäss GRADE, dass der wahre Effekt wahrscheinlich substantiell unterschiedlich vom geschätzten Effekt ist. Das heisst aber nicht, dass es Evidenz für die Abwesenheit eines Effekts gibt. Nur eine einzige Studie wurde aufgearbeitet, die aber nicht genug Evidenz für die Verzögerung des Pflegeheimetrtritts aufzeigt. Man müsste zusätzliche, gute Kohortenstudien zur Verfügung haben.

Gemäss GRADE kann das Appraisal Committee nach seiner Diskussion zu anderen Bewertungen und anderer Relevanz der Endpunkte kommen.

Die vom wissenschaftlichen Sekretariat erarbeitete tabellarische Darstellung der Ergebnisse des Assessment-Berichts stellt nun ein Arbeitsinstrument für das Appraisal Committee dar.

Die Memory Clinics werden um eine Einordnung der Wichtigkeit der Endpunkte aus ihrer Sicht gebeten. Als Grundlage dient die Liste auf S. 23 des Assessment-Berichts. Im Scoping wurden die als *critical* eingestuften Endpunkte als die für die Bewertung durch das Appraisal Committee wichtigsten ermittelt.

Der rechtliche Teil des Assessment-Berichts wird nochmals überprüft, nachdem es in der KVV auf den ersten März Änderungen gegeben hat, sowie eine kleine faktische Korrektur vorgenommen.

Bezüglich der Kostenübernahme der Medikamente ist anzumerken, dass Memantine und Cholinesterasehemmer einzeln für verschiedene Stadien der Krankheit kassenzulässig sind.

Der Vorsitzende U. Metzger dankt allen Anwesenden für die wertvolle Diskussion, insbesondere dem Assessment-Team für seine grosse Arbeit.