



Eisai GmbH, Postfach 71 03 49, 60528 Frankfurt a. M.
Tel. 0 69 / 66 58 50



Pfizer GmbH, Postfach 49 49, 76032 Karlsruhe
Tel. 07 21 / 61 01 01

Frankfurt / Karlsruhe, 1. Juli 2004

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir bedanken uns für Ihre Anfrage zu der Untersuchung AD2000.

Am 26. Juni 2004 wurde in „Lancet“, einer medizinischen Fachzeitschrift aus Großbritannien, eine Untersuchung der Arbeitsgruppe AD2000 der Universität Birmingham publiziert (Long term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet, 363, June 26, 2004).

Die AD2000 ist eine Plazebo-kontrollierte Untersuchung, deren Ziel es war, das Ausmaß relevanter Effekte von Donepezil auf kognitive und nicht-kognitive Symptome sowie den Zeitpunkt der Heimunterbringung von Alzheimer-Patienten zu bestimmen. Dabei interpretieren die Autoren die erhobenen Daten dahingehend, dass eine Behandlung mit Donepezil nicht kosteneffektiv sei und sich positive Therapieeffekte unterhalb der von ihnen gesetzten Mindestwartungen befänden.

Das Design der Untersuchung weist unserer Überzeugung nach eine Reihe von eklatanten methodischen Mängeln auf.

So fordert beispielsweise eines der Einschlusskriterien von AD2000, dass nur solche Patienten in die Untersuchung aufgenommen werden dürfen, bei welchen der behandelnde Arzt Zweifel daran hat, ob sie von einer Therapie mit Donepezil profitieren können.

Anders als bei Studien, welche den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin genügen, gab es bei AD2000 keine klar definierten diagnostischen Einschlusskriterien. In der Arbeit wird ausgeführt, dass Patienten für die Untersuchung in Frage kämen, wenn der behandelnde Arzt im Rahmen einer Routineuntersuchung dächte, sie hätten die Diagnose einer Alzheimer-Demenz gemäß DSM IV. Eine gleichzeitig bestehende Diagnose einer vaskulären Demenz sei unerheblich.

Bei den Patienten in der AD2000 Untersuchung handelte es sich also nicht um eine definierte Patientenstichprobe, sondern um eine äußerst heterogene Population. Zudem waren solche Patienten aktiv ausgeschlossen, bei denen die Ärzte von einem wahrscheinlichen Behandlungserfolg einer Therapie mit Donepezil ausgingen.

Eine Gegenüberstellung dieser Befunde mit den gesicherten Erkenntnissen der mittlerweile 14 Plazebo-kontrollierten und Langzeitstudien zu Donepezil, welche allesamt klaren Einschluss- und Diagnosekriterien genügen mussten, ist daher nicht statthaft.



hke
human health care

Eisai GmbH, Postfach 71 03 49, 60528 Frankfurt a. M.
Tel. 0 69 / 66 58 50



NEUROSCIENCE

Pfizer GmbH, Postfach 49 49, 76032 Karlsruhe
Tel. 07 21 / 61 01 01

Um zu statistisch validen Ergebnissen kommen zu können, wurde vor Beginn der Untersuchung eine Patientenzahl von 3000 berechnet. Tatsächlich aber konnten über einen Zeitraum von drei Jahren lediglich 565 Patienten in die Untersuchung aufgenommen und in die Auswertung einbezogen werden.

Die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen dieser Rekrutierungsquote von nicht einmal 20% und dem Fehlen deutlich signifikanter Unterschiede zwischen der Donepezil- und der Placebo-Gruppe wird jedoch von den Autoren ignoriert.

Dem gegenüber stehen 15.000 Patienten mit Alzheimer-Demenz, für die im Rahmen kontrollierter klinischer Studien eine Wirksamkeit von Donepezil auf kognitive und nicht-kognitive Symptome sowie die Alltagskompetenz belegt werden konnte. In einer prospektiven Untersuchung konnte zudem gezeigt werden, dass Therapie mit Donepezil zu einer signifikanten Verzögerung der demenzbedingten Heimeinweisung führt.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass die vorliegende Untersuchung mit ausgeprägten Mängeln behaftet ist, welche die dort vorgebrachten Interpretationen der erhobenen Befunde mehr als fragwürdig erscheinen lassen.

Für die antidementive Behandlung mit Donepezil liegen umfangreiche Daten aus einem qualitätsgesicherten Studienprogramm vor, welches zur Zulassung von Donepezil in über 80 Ländern weltweit geführt hat. Mittlerweile entschieden sich weltweit Ärzte für eine Behandlung mit Donepezil bei 2,5 Millionen Patienten.

In Deutschland haben sowohl die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ) als auch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) nach eingehender und unabhängiger Prüfung der Evidenzlage Acetylcholinesterase-Hemmer wie Donepezil als Mittel der ersten Wahl zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz empfohlen. Das unabhängige britische National Institute for Clinical Excellence (NICE) bewertete Donepezil als sowohl wirksam als auch wirtschaftlich und befürwortete die Verordnung auf Kosten der staatlichen Gesundheitsfürsorge in Großbritannien.

Wir danken Ihnen für Ihr Vertrauen und die Möglichkeit, die Untersuchung AD2000 qualitativ in Beziehung zu der umfassenden Studienlage zu Donepezil setzen zu können.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung,
mit freundlichen Grüßen

Eisai GmbH

Pfizer GmbH