

Consolidated Stakeholder Feedback

Medicines for Dementia due to Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease

Stakeholders:

- A. Alzheimer Schweiz
- B. Curafutura
- C. Interpharma
- D. Merz Pharma (Schweiz) AG
- E. Santésuisse
- F. Swiss Memory Clinics
- G. Schweizerische Gesellschaft für Alterspsychiatrie und -Psychotherapie (SGAP)

Nr.	Stakeholder	Stakeholder's comment	Authors' response
Research Question			
1	A	<p>Für uns ist es nicht verständlich, warum im Zusammenhang mit diesen vier Medikamenten zusätzlich noch eine Literaturrecherche zu Aducanumab gemacht wird und warum diese ganze Studie gerade jetzt lanciert wird. Aducanumab wird weder in den Forschungsfragen noch in den HTA Hauptfragen erwähnt. Das Medikament ist in der Schweiz noch nicht zugelassen und es ist zu vermuten, dass ausser den Studien von Biogen noch keine weiteren unabhängigen Ergebnisse vorliegen. Aktuell gibt es unseres Wissens nach auch keine peer-reviewed Publikation zu den Daten. Falls eine Literaturrecherche dazu geben sollte, dann sollte dies unseres Erachtens auch entsprechend und klar in den Forschungsfragen beschrieben werden.</p>	<p>Wir sehen es als Aufgabe eines HTAs die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten im Indikationsgebiet aufzuzeigen. Der Fokus soll dabei klar auf die zugelassenen Therapien gerichtet werden. Im Sinne eines Horizon Scannings kann man unter «additional issues» aber den Blick auch auf neuere Medikamente richten, obwohl sie in der Schweiz noch nicht zugelassen sind.</p> <p>Wir können aber durchaus nachvollziehen, dass der ursprüngliche Abschnitt 5.4 im Protokoll eine systematische Herangehensweise wie bei den zur Untersuchung stehenden Medikamenten suggeriert. Deshalb haben wir diesen Abschnitt nun aus dem Protokoll entfernt.</p> <p>Aducanumab und weitere neue Medikamente wie beispielsweise Donanemab werden im HTA sicherlich erwähnt aber nicht Gegenstand von Forschungsfragen des HTAs sein.</p>

2	B	Seit 2021 steht im Ausland nun eine neue Therapie zur Verfügung (Aducanumab, FDA-Zulassung). Die Wirksamkeit und das Kosten-Nutzen-Verhältnis dieser Therapie sind umstritten (ca. 56'000 USD/Jahr/Patient). Wir erachten ein HTA zu diesem Wirkstoff deshalb zu gegebener Zeit (unbedingt vor Zulassung CH) als sinnvoller, als das hier geplante Thema.	Aducanumab ist aktuell in der Schweiz nicht zugelassen und ein HTA zu Aducanumab würde dementsprechend nicht dem bisherigen Auftrag der Sektion HTA beim BAG entsprechen. Keine Änderungen vorgenommen.
3	E	santésuisse supports an assessment of aducanumab within the framework of this HTA.	Aducanumab und weitere neue Medikamente wie beispielsweise Donanemab werden im HTA sicherlich erwähnt werden aber nicht Gegenstand von Forschungsfragen des HTAs sein. Keine Änderungen vorgenommen.
4	A	In der Studie (97 ff.) wird auf die Situation in Frankreich und Deutschland hingewiesen. Es wäre interessant noch die Länder, die diese Kosten erstatten, zu erwähnen.	Vielen Dank für den wichtigen Hinweis. Acetylcholinesterase-Hemmer und Memantin werden in den meisten europäischen Ländern vergütet. Wir haben diese Information im Protokoll ergänzt.
5	F	1.4 the fact that the questionable decision in France is mentioned in first place could produce a bias. There are numerous examples of countries where authorities concluded that evidence is sufficient to reimburse these drugs - this fact should also be highlighted.	Thank you for the important remark. We added this information to the protocol.
6	B	Die totalen Kosten der Demenzpatienten (direkt+indirekt) wurden im Bericht für 2017 auf CHF 11.8 Mrd beziffert, wobei festzustellen ist, dass die Medikamentenkosten für die im HTA zu untersuchende Wirkstoffgruppe einen marginalen Teil davon ausmachen. Seit fast 20 Jahren wurden keine neuen Medikamente zugelassen; die medikamentösen Optionen sind deshalb sehr eingeschränkt. Eine Ablistung der untersuchten Medikamente wäre daher aus ethischer Sicht kaum zu vertreten. Es stellt sich also die Frage nach der Konsequenz und Sinnhaftigkeit im Falle einer negativen Beantwortung der HTA-Forschungsfragen.	Vielen Dank für diese wichtigen Hinweise. Die Konsequenzen möglicher Entscheide basierend auf den Ergebnissen des HTAs werden beim Appraisal berücksichtigt. Wichtige ethische Aspekte werden zudem im HTA aufgegriffen. Keine Änderungen vorgenommen.
7	C	Disinvestment of the therapies in this HTA might be ethically problematic. Current restrictions (i.e. limitation) help to clarify the prescription criteria and strongly consider the patient specific "WZW". And these measures already limit overuse of a drug beyond "WZW". Disinvestment may be discriminatory for patients who would potentially benefit from anti-dementia treatment.	Ethical aspects will be part of the HTA. No changes implemented.
8	D	"Due to unclear clinical benefit there is an interest in...."	Vielen Dank für diese wichtigen Hinweise. Die Implikationen einer Vorenthaltung werden im

		Memantin (Axura®, Ebixa®) ist von der Swissmedic, der EMA und der FDA zugelassen und als wirksam befunden. Auch wird der Einsatz von Memantin in den wichtigsten Guidelines wie AWMF oder NICE im In- und Ausland empfohlen. In der AWMF-Leitlinie wird die Behandlung mit Memantin mit dem Empfehlungsgrad B «Sollte» und der höchsten Evidenzgraduierung 1a angegeben. Eine Vorenthaltung dieser wirksamen Therapie würde für betroffene Patienten auch eine Vorenthaltung eines längeren Erhalts der Selbständigkeit bedeuten (Reisberg et al. 2003).	HTA insbesondere auch in den ELSO-Domänen berücksichtigt. Keine Änderungen vorgenommen.
9	C	Societal costs (direct non-medical and indirect costs) of AD and related dementias are substantially greater than the direct medical costs; we would like to stress the importance of widening the analysis beyond the health care payer perspective.	According to the FOPH only the health care payer perspective is relevant for this HTA. No changes implemented.
10	C	p.14: 6 key questions are defined. To be consistent with questions 1, 2, 4 and 5 Questions 3 and 6 should clearly state, that the analysis will also include non-pharmaceutical treatments.	The research questions were rephrased, and non-pharmaceutical treatment is not explicitly mentioned any more in any of the questions.
11	C	ELSO-issues should be analysed a part of a research question.	The analysis of the ELSO issues answer research question 6 (p. 14). No changes implemented.
12	D	Ein direkter Vergleich zu nicht-pharmazeutischen Alternativen, was explizit Bestandteil der Forschungsfrage ist, scheint nicht ausreichend angestrebt zu werden. Ohne ausreichenden Beleg durch Studien von nicht-pharmazeutischen Alternativen im Vergleich zur Behandlung mit Antidementiva, lässt sich eine Aussage bezüglich besserem oder weniger guten klinischen Benefit nicht machen.	Vielen Dank für den sehr wichtigen Hinweis. Die Forschungsfragen und das PICO waren unklar formuliert. Eine entsprechende Umformulierung wurde vorgenommen.
13	E	The relevant questions are addressed.	No change required.
14	E	The health economic analysis is conducted from the perspective of the premium payer in Switzerland. This approach is very welcome.	No change required.
15	F	General comment: it is written as "DSM-5" and not "DSM-V"	Thank you, this was changed accordingly.
16	F	The fact that there is a recommendation for combination therapy (i.e. donepezil, rivastigmine, galantamine AND memantine) in several other countries with some studies available should be included as a research question in this analysis.	These combination therapies are currently not reimbursed in Switzerland. Therefore, no research questions regarding this topic are included. However, if combination therapy is relevant in daily clinical practice in Switzerland (e.g. due to out-of-pocket financing of the combination therapy) this aspect will be discussed in the HTA. No changes implemented.

17	F	1.3. delete lines 75 - 78 (aducanumab should not be mentioned here)	In this chapter we give a general overview on the different pharmaceutical treatment options. We, therefore, believe that newer drugs should also be mentioned in order to give a broad context. No changes implemented.
18	F	1.3 I. 89-92 MediX guidelines are not produced or reviewed by dementia experts. The content is highly questionable and does not fulfill minimum criteria of international guidelines. Delete this reference.	Medix is a relevant health care provider in the outpatient setting in Switzerland. Therefore, we deem it appropriate to mention their guideline in this context. No changes implemented.
19	F	1.4 I. 101 new data exist and should be mentioned here, including reduced mortality in a large cohort (DOI 10.1212/WNL.0000000000011832)	Thank you very much for this interesting study. However, it does not refer to France and the reason why AChE inhibitors and memantine were removed from the list of reimbursable products in France. We, therefore, do not mention this study in this section. No changes implemented.
20	G	Berechtigte aber komplex zu untersuchende Forschungsfrage aufgrund folgender Faktoren: 1. Antidementiva (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin und Memantin) haben nicht nur kognitive Effekte sondern auch auf die nicht-kognitiven Begleitsymptome der Demenz, sogenannte BPSD (behaviorale und psychologische Symptome der Demenz). 2. Deswegen ist es methodisch schwierig die direkten und indirekten Kosten der Therapie abzuschätzen. 3. Für die meisten der nicht-pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten, die in den Leitlinien (auch in den Empfehlungen der Schweizer Fachgesellschaften, siehe unten) als Therapie der ersten Wahl empfohlen werden, gibt es leider keine ausreichende Evidenz. Die RCTs fehlen. Die Wirksamkeit dieser Interventionen (bis auf einige Ausnahmen wie z.B. Psychotherapie) sind auch nicht lange anhaltend. Ein direkter Vergleich mit Pharmakotherapie ist schwierig. 4. Die bessere Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung (Memantin plus AchEI) sollte berücksichtigt werden.	Vielen Dank für die wichtige Hinweise. 1.-2. Keine Änderungen vorgenommen 3. Die Forschungsfragen und das PICO wurden entsprechend umformuliert. 4. Diese Kombinationstherapie wird in der Schweiz nicht durch die OKP vergütet. Daher wird sie in den Forschungsfragen nicht berücksichtigt. Sollte sie aber trotzdem im klinischen Alltag in der Schweiz eine relevante Rolle spielen (z.B. durch out-of-pocket Finanzierung), wird dieser Aspekt im HTA diskutiert.
PICO			

21	A	Warum wird die Wirksamkeit der vier Präparaten mit kognitivem Training verglichen und warum nicht nur mit einer Placebo Bedingung. Kognitive Therapien können einen Einfluss auf die definierten PICO Outcome Variablen wie zum Beispiel die Lebensqualität haben und können dadurch einen möglichen Effekt durch die vier Medikamente verringern. Was ist die Evidenz / die wissenschaftliche Grundlage dafür, die einen solchen Vergleich erlaubt?	Vielen Dank für den sehr wichtigen Hinweis. Die Forschungsfragen und das PICO waren unklar formuliert. Eine entsprechende Umformulierung wurde vorgenommen.
22	F	C: comparator is questionable. If non-pharmaceutical therapies are chosen, there should be a broader search. Because there are more data on effective therapies like day-clinics or logopedic therapy, e.g. we doubt that non-pharmaceutical therapies are the right comparator at all. This would mean that there is consensus that these treatments are effective and thus being paid by all insurances. Unfortunately, this is not the case. Thus, there is a risk to compare with a not broadly accepted variable, producing bias in the comparator.	Thank you for this important remark. We have adapted the research questions and the PICOs accordingly.
23	A	Es ist nicht zielführend über die Kosten dieser vier Präparaten für Demenz losgelöst von Gesamtkontext der Demenzkosten zu stellen (siehe unsere Studie "Ecoplan. Alzheimer Schweiz Demenzkostenstudie 2019: Gesellschaftliche Perspektive. Bern".	Vielen Dank für den Hinweis. Das BAG verlangt für das HTA die «health care payer» Perspektive einzunehmen. Keine Änderungen vorgenommen.
24	A	Die Verwendung von Markov-Modellen, die von einem stabilen Gesundheitszustand und konstanten Sterblichkeitsraten ausgehen, scheinen uns problematisch.	Vielen Dank für den wichtigen Hinweis. Diese Bedenken sind berechtigt. Die zwei im Protokoll beschriebenen Markov Modelle, sowie die meisten Modelle in diesem Bereich, machen keine solchen Annahmen. In den zwei beschriebenen Markov Modellen können die Patienten nach jedem aufeinanderfolgenden Zyklus ihren Zustand ändern, sie können aber nicht in den Zustand "vor der Institutionalisierung" zurückkehren, wenn sie einmal institutionalisiert wurden, was wir im Schweizer Setting als plausibel erachten. Es wird auch nicht eine konstante Sterblichkeit angenommen. Die Sterbewahrscheinlichkeit ist in den meisten Modellen abhängig vom Alter, jedoch unabhängig vom Gesundheitszustand (Institutionalisierung/ nicht institutionalisiert).

			Keine Änderungen vorgenommen.
25	B	Sollte HTA gemacht werden, sollte geprüft werden, ob die Aufnahme einer weiteren Intervention, nämlich Kombinationstherapien (z.B. Cholinesterasehemmer plus Memantin) der genannten Wirkstoffgruppen in den PICO sinnvoll ist. Auch zu Kombinationstherapien ist die Datenlage widersprüchlich.	Diese Kombinationstherapie wird in der Schweiz nicht durch die OKP vergütet. Daher wird sie in den Forschungsfragen nicht berücksichtigt. Sollte sie aber trotzdem im klinischen Alltag in der Schweiz eine relevante Rolle spielen (z.B. durch out-of-pocket Finanzierung), wird dieser Aspekt im HTA diskutiert. Keine Änderungen vorgenommen.
26	D	Die Schweizer Erstattung für Memantin ist durch die Limitation sehr restriktiv, da nur die Behandlung eines Präparates erstattet wird, obwohl sehr gute Studiendaten (real world data) zur Kombinationstherapie vorliegen. Die Versorgung der Patienten mit wirksamen therapeutischen Methoden ist somit gemäss den Anforderungen von Art. 32 KVG signifikant eingeschränkt. In den USA wurde Ende 2014 ein entsprechendes Kombinationspräparat aus Memantin und Donepezil (Namazatic®) zugelassen.	Diese Kombinationstherapie wird in der Schweiz nicht durch die OKP vergütet. Daher wird sie in den Forschungsfragen nicht berücksichtigt. Sollte sie aber trotzdem im klinischen Alltag in der Schweiz eine relevante Rolle spielen (z.B. durch out-of-pocket Finanzierung), wird dieser Aspekt im HTA diskutiert. Keine Änderungen vorgenommen.
27	C	The combination of pharmaceutical and non-pharmaceutical therapies is missing, although often applied in practice	The focus of this HTA is on therapy with AChE inhibitors and memantine vs. a therapy without these drugs (i.e. placebo in RCTs). We agree that the combination of these drugs with non-pharmaceutical therapies may play an important role in Switzerland. However, it could also be that many patients do not receive any non-pharmaceutical therapies in addition to these drugs. The literature search is structured in such a way that we will identify all RCTs investigating these drugs in the populations of interest, regardless of whether the drug therapy was combined with a non-pharmaceutical therapy. If evidence allows, this aspect will be investigated in a subgroup analysis. No changes implemented.
28	C	Additive effects of combined pharmacological and non-pharmacological treatments are insufficiently included.	The focus of this HTA is on therapy with AChE inhibitors and memantine vs. a therapy

			<p>without these drugs (i.e. placebo in RCTs). We agree that the combination of these drugs with non-pharmaceutical therapies may play an important role in Switzerland. However, it could also be that many patients do not receive any non-pharmaceutical therapies in addition to these drugs. The literature search is structured in such a way that we will identify all RCTs investigating these drugs in the populations of interest, regardless of whether the drug therapy was combined with a non-pharmaceutical therapy. If evidence allows, this aspect will be investigated in a subgroup analysis.</p> <p>No changes implemented.</p>
29	E	<p>In order to answer the questions, three different PICO-Tables are defined. In all three tables the comparator is defined as “non-pharmaceutical therapies / placebo”. It is not mentioned whether the combination of today’s medication with non-pharmaceutical therapies is also considered. However, this is very important in the field of dementia therapy (explained in scoping-introduction) and also considered in various guidelines. Results may differ when taking this into account, which is why the results should be differentiated accordingly (important for both parts – effectiveness and budget impact / cost effectiveness).</p>	<p>The focus of this HTA is on therapy with AChE inhibitors and memantine vs. a therapy without these drugs (i.e. placebo in RCTs). We agree that the combination of these drugs with non-pharmaceutical therapies may play an important role in Switzerland. However, it could also be that many patients do not receive any non-pharmaceutical therapies in addition to these drugs. The literature search is structured in such a way that we will identify all RCTs investigating these drugs in the populations of interest, regardless of whether the drug therapy was combined with a non-pharmaceutical therapy. If evidence allows, this aspect will be investigated in a subgroup analysis.</p> <p>No changes implemented.</p>
30	C	<p>Clear definition of AD stage according to marketing authorization necessary. Be aware that cut-offs for moderate AD are unclear (various MMSE scores applied in literature) and some trials include AD and vascular dementia populations.</p>	<p>Thank you for this important remark. No changes required.</p>
31	C	<p>The PICOs do not provide dosage scheme information; the intervention therefore lacks detailing.</p>	<p>The HTA will investigate dosages approved by swissmedic. They are published</p>

			<p>elsewhere. However, we will include and reference them in the HTA report.</p> <p>No changes required.</p>
32	C	Clinically relevant parameters (e.g. full functional exam, level of independence, mental state/behaviour/cognitive function) are often not fully captured (e.g. by MMSE) or missing in studies although relevant in daily routine.	Thank you for this important remark. No changes required.
33	C	Consider adding IWG-2 as established criterion and global scales to measure disease progression across the combined domains cognition and function (CDR-SB).	<p>Thank you for this suggestion. We will consider these outcomes after the data extraction of the included studies.</p> <p>No changes implemented.</p>
34	D	Bezüglich Kosteneffizienz sollte auch eine signifikant reduzierte Betreuungszeit von Angehörigen und der Pflegebedarf von Pflegekräften bei Patienten unter Memantine-Therapie in einer Kosten-Nutzen-Analyse berücksichtigt werden (Reisberg et al. 2003; Gauthier et al. 2008).	<p>Vielen Dank für den Hinweis. Das BAG verlangt für das HTA die «health care payer» Perspektive einzunehmen.</p> <p>Keine Änderungen vorgenommen.</p>
35	G	<p>Neben direkten sollten folgende indirekte Kosten berücksichtigt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Einsatz von Antidementiva kann Pflegeheimenritt verzögern. Die dadurch entstehenden Ersparnisse sind gross. 2. Die Wirkung der Antidementiva auf die BPSD: die Behandlung der Symptome wie z.B. Depression ist vorteilhaft und kann den Einsatz von zusätzlicher Psychopharmaka ersparen. Folgeschäden durch Nebenwirkungen dieser Psychopharmaka können dadurch vermieden werden. 3. Durch die positive Wirkung der Antidementiva auf Aktivitäten des täglichen Lebens kann die Selbstständigkeit der Betroffenen gefördert werden. 4. Die Angehörige von Demenz-Patienten entwickeln oft selber psychiatrische Syndrome. Der Einsatz von Antidementiva kann indirekt betreuende Angehörige entlasten. 	<p>Vielen Dank für diese Hinweise. Alle mit den ersten 3 Punkten in Zusammenhang stehenden direkten medizinischen Kosten werden im HTA berücksichtigt. Den 4. Punkt werden wir im HTA sehr wahrscheinlich nicht berücksichtigen können, da die dafür notwendigen Daten fehlen.</p> <p>Keine Änderungen vorgenommen.</p>
36	E	The Outcome-measurements should be more detailed. Many different questionnaires are mentioned. However it is not clear which will be considered as the most important and how they might be compared.	<p>This decision will be based on the extracted data from the identified RCTs and will be described in the HTA report.</p> <p>No changes implemented.</p>
37	E	For the measurement of safety the withdrawal should be taken into account.	Thanks for this important remark. This will be taken into consideration in the HTA report.

38	E	The questions raised in the scoping address the relevant issues from a health economic perspective.	No change required
Databases and search strategy			
39	A	Es ist nicht klar, war bei der Literatursuche zu ESLO und Aducanumab nur ein Reviewer anstatt wie bei den vorhergehenden Vorgehensweisen zwei Reviewer die Publikationen identifizieren und überprüfen. Der Einsatz von zwei Reviewern ist unseres Wissens ein übliches und zwingendes Vorgehen.	Das Ziel der Literatursuche zu ELISO ist relevante Themen in diesen Domänen zu identifizieren. Es werden jedoch keine direkten Ergebnisse daraus abgeleitet. Deshalb scheint uns das entsprechende Vorgehen als gerechtfertigt. Dasselbe gilt für Aducanumab, welches im HTA Bericht nur unter dem Aspekt des Horizon Scannings untersucht wird. Deshalb wurde dieser Teil auch aus dem Protokoll entfernt. Keine Änderungen vorgenommen.
40	F	Literature search regarding ELISO is performed by only one researcher and is not systematic. This approach is open to bias and not preferable regarding the relevance of this topic. The same is true for "5.4 additional issues", but this paragraph is mainly on aducanumab and should be deleted at all (see below).	The aim of the literature search regarding the ELISO domain is to identify topics relevant to this domain and not to derive direct conclusions. We, therefore, find the respective approach appropriate. The same applies to aducanumab, which is only examined in the HTA report in the context of a horizon scanning. Therefore, this part was removed from the protocol. No change implemented.
41	B	Keine Kommentare	No change required
42	C	Standard of care guidelines to consider: Monsch et al. (2012) and Savaskan et al. (2014).	Both studies are already referenced in the protocol (see section 1.3)
43	C	Apply transparent search algorithms. Some might have only been "established" by cochrane.	Please see the search algorithms described in the appendix of the protocol. No changes implemented.
44	C	Ensure the results are checked according to patient population, settings, age of study and other possible variables, which may affect the results.	Thanks for this important remark. No changes required.
45	C	Ensure comparability of selected studies (i.e. age of study).	Thanks for this important remark. No changes required.
46	C	Define a clear control population.	The research questions and PICOS have been adjusted accordingly.

47	D	<p>Die Literatursuche scheint systematisch durchgeführt worden zu sein, es fehlen jedoch Studien, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Memantin untermauern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atri A, et al. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2008 Jul-Sep;22(3):209-21. • Cummings, J. L. et al. (2006). Neurology 67(1): 57-63 • Gauthier S et al. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23: 537–545 • Jones RW Int J Geriatr Psychiatry. 2010 Jun;25(6):547-53 • Koukopoulos A. et al. J Affect Disord. 2012 Jan;136(1-2):163-166 • Mecocci et al. Int J Geriatr Psychiatry 2009; 24: 532–538 • Reisberg et al. N Engl J Med. 2003 Apr 3;348(14):1333-41 • Wilcock GK et al. J Clin Psychiatry 2008; 69: 341-348 • Winblad et al. J Nutr Health Aging 2010; 14 (9): 770-774 	<p>Es wurde noch keine systematische Literatursuche durchgeführt. Dies wird erst im Rahmen des HTA Reports der Fall sein.</p> <p>Keine Änderungen vorgenommen.</p>
48	D	<p>Bezüglich der vom IQWiG angesprochenen fehlenden Langzeitstudien verweisen wir neben der Publikation von Lopez et al. 2008 auch auf Atri et al. 2008.</p>	<p>Thank you for this important remark. No changes required.</p>
49	E	<p>The search strategy is well explained and comprehensible. We support especially the search for ongoing studies.</p>	<p>Thank you. No changes required.</p>
50	E	<p>The inclusion criteria are mainly comprehensible except for the exclusion of studies less than 24 weeks of follow-up. For the safety evaluation it should be considered to include these studies too which have a shorter follow-up.</p>	<p>Thank you for this important remark. The decision regarding the 24 weeks of follow-up was based on the S3-Guideline for dementia and on the recommendation from our clinical expert. In line with most authorities, the S3-Guideline indicates that for the underlying drug to be approved the advantages of the drug compared to placebo need to be proved throughout a 24-week period. Safety concerns throughout the whole period are included in these studies.</p>
51	E	<p>We support the inclusion criteria for studies concerning ethical, legal, social and organizational outcomes. Those aspects are important in the treatment for dementia and should be addressed with as much information as possible.</p>	<p>Thank you. No changes required.</p>
52	G	<p>Folgende Leitlinie der Schweizer Fachgesellschaften sollte berücksichtigt werden:</p> <p>Savaskan E, Bopp-Kistler I, Buerge M, Fischlin R, Georgescu D, Giardini U, Hatzinger M, Hemmeter U, Justiniano I, Kressig RW, Monsch A, Mosimann UP, Mueri R, Munk A, Popp J, Schmid R, Wollmer MA. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der behavioralen und psychologischen Symptome der Demenz (BPSD). Praxis, 2014, 103(3): 135-148.</p>	<p>Die erwähnte Leitlinie wird bereits im Protokoll erwähnt (siehe Abschnitt 1.3)</p> <p>Betreffend der nicht-pharmakologischen Therapien wurden die Forschungsfragen und die PICO's entsprechend angepasst.</p>

		Hier werden nicht-pharmakologische Therapien als Therapie der ersten Wahl empfohlen und die Evidenz ausführlich diskutiert. Wenn Psychopharmaka eingesetzt werden müssen sind Antidementiva die erste Wahl (die Gründe werden diskutiert) und die nicht-pharmakologischen Therapien sollen weiterhin begleitend eingesetzt werden.	
Data extraction, analysis, synthesis			
53	A	Die in der Studie gewählte Perspektive (Leistungserbringer) impliziert, dass die indirekten Kosten nicht berücksichtigt werden. Wie festgestellt am Anfang dieser Studie (N 52, p.8), Demenz führt zu erheblichen wirtschaftlichen Belastung, vor allem weil der Grossteil der Kosten von den Angehörigen getragen wird. Wir sind der Meinung, dass eine ökonomische Studie über Demenz nicht einfach 47% der damit verbundenen Kosten ohne weitere Begründung ausschliessen kann. Insbesondere sollten die Kosten für die Zeit, die Angehörige für informelle Hilfe aufwenden, in diese Analyse einbezogen werden.	Vielen Dank für den Hinweis. Das BAG verlangt für das HTA die «health care payer» Perspektive einzunehmen. Keine Änderungen vorgenommen.
54	A	Die Übertragbarkeit gewisser Analysen (N 362, p. 24) scheint schwierig, insbesondere im Hinblick auf Studien aus dem UK und Canada, deren Gesundheitssysteme sich stark von unserem unterscheiden. Auch der Zeithorizont der ausgewählten Studien ist oft nicht ausreichend.	Vielen Dank für den wichtigen Hinweis. Wir werden diese Aspekte berücksichtigen, Keine Änderungen vorgenommen.
55	B	Höchstwahrscheinlich muss für die Schweiz ein eigenes Markov-Modell geschaffen werden, in welchem auch die ambulante Betreuung von Demenzpatienten durch Angehörige / Spitex abgebildet werden kann ("zu Hause sein" ist bei dieser Krankheit unserer Meinung nach ein zu grosses Spektrum). Hier sollte eine Unterscheidung beim Betreuungsaufwand gemacht werden.	Falls für die Schweiz ein eigenes Markov-Modell erstellt wird, werden die mit diesem Aspekt in Zusammenhang stehenden direkten medizinischen Kosten (Spitex) berücksichtigt. Das BAG verlangt für das HTA die «health care payer» Perspektive einzunehmen. Deshalb wird die Betreuung durch Angehörige nicht in das Modell einfließen.
56	C	It is highly important to go beyond the health care payer perspective and include direct non-medical and indirect costs in the analysis.	According to the FOPH only the health care payer perspective is relevant for this HTA. No changes implemented.
57	F	5.2.3 I. 466-468 not only direct costs but also indirect costs should be included. Effects of treatment could also effect indirect costs.	According to the FOPH only the health care payer perspective is relevant for this HTA. No changes implemented.

58	C	In current clinical practice, a high dose is pursued to achieve optimum efficacy (after gradual titration to maximum dose tolerated). Only include studies analysing a sufficiently high dose.	We will only include studies that assess the drugs used in the approved dosage in Switzerland. No changes implemented.
59	C	Section 5.1 evidence from RCTs will be included for evaluation of clinical effectiveness and safety of pharmaceutical and non-pharmaceutical therapies. It is likely that the identified RCTs applied different blinding modes (e.g. DB, RB, OL, SB) different patient populations (stage, age, gender, etc.) and were conducted in various clinical settings (age of study), this makes comparison methodically extremely challenging. Outcomes are driven by blinding and structure of the medical environment. Only well established and accepted methods should be used for comparisons to avoid unreliable results. These methodological concerns are also relevant for section 5.2	Thank you very much for these important remarks that will be considered in the HTA report. No changes implemented.
60	D	Die MediX Guideline beruht auf einem Zusammenschluss von Ärztenetzen und ist nicht repräsentativ für die Schweizer Fach-Ärztegesellschaft. Sie sollte deshalb nicht als Bewertungsgrundlage für ein HTA der Schweiz angesehen werden. Durch die Empfehlung, Antidementiva nach Anfrage des Patienten bzw. dessen Angehörigen zu verordnen, untergräbt sie die Kompetenz der Ärzte. Auch widerspricht die MediX Leitlinie anerkannten Guidelines (S3-Leitlinie, NICE, IQWiG), was sie sogar explizit schreibt. Die von den Schweizer Fachgesellschaften erstellte Therapieleitlinie (Savaskan E et al. 2014) wird nicht einmal erwähnt.	Medix als eines der grössten Hausarztnetzwerke der Schweiz spielt in der ambulanten Versorgung der Schweiz eine wichtige Rolle. Deshalb ist es unserer Meinung nach angebracht, ihre Guideline in diesem Kontext zu erwähnen. Die Therapieleitlinie von Savaskan et al. 2014 ist bereits im Protokoll erwähnt (siehe Abschnitt 1.3). Die S3-Leitlinien und die Empfehlungen von NICE haben wir neu im Protokoll erwähnt.
61	D	Die Aussage der Haute Autorité de Santé in Bezug auf Nebenwirkungen von Antidementiva muss zwingend relativiert werden, da zwischen AChE und Memantin unterschieden werden muss. Gemäss Fachinformation von Memantin (AXURA) haben klinische Studien gezeigt, dass sich die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Memantin nicht von derjenigen in der Placebogruppe unterschied.	Vielen Dank für den Hinweis. Dieser Absatz zeigt nur die Aussagen des HAS und somit werden die Fachinformationen hier nicht betrachtet. Gemäss HAS werden für beide AChE-Hemmer und Memantin leichte sowie schwere Nebenwirkungen beobachtet. Wir haben den letzten Satz zu den Nebenwirkungen entsprechend umformuliert. Detaillierte Evidenz von RCTs zur Wirksamkeit und Sicherheit wird im HTA Bericht separat für AChE-Hemmer und Memantin aufgezeigt und analysiert.

62	E	Overall the scoping addresses the relevant questions. We strongly welcome the use of the GRADE instrument to assess the quality of evidence.	Thank you. No changes required.
63	E	The individual steps of the health economic evaluation are supported.	Thank you. No changes required.
64	E	santésuisse supports the implementation of a full HTA.	Thank you. No changes required.
65	F	5.2.3 I. 428-430 this does not reflect reality. Drop-off is not linear - many patients stop the drug during the first months due to side effects, but afterwards much less than 4% discontinue each month. This leads to a much higher retention rate after 2 years, with many patients taking the drugs for 5 or more years. We recommend to adapt the model and include non-linear discontinuation rate.	Thank you for this important remark. We will take it into consideration in case we chose to adapt an existing model or build a de novo model. No changes implemented.
66	G	Die Finanzierung der direkten und indirekten Kosten der Therapieleistungen ist nicht einheitlich was den direkten Vergleich erschwert. Dies sollte in der Analyse berücksichtigt werden.	Vielen Dank für den Hinweis. Das BAG verlangt für das HTA die «health care payer» Perspektive einzunehmen. Keine Änderungen vorgenommen.
67	F	5.4 Aducanumab is not an approved drug in Switzerland and most other countries. It is not clear why an unapproved drug is included in this HTA report at all. The HTA report should strictly focus on the drugs named in the technology description. If one really wants to include future therapies, Aducanumab is not the only one to be mentioned (e.g. Donanemab received U.S. FDA's Breakthrough Therapy designation for treatment of Alzheimer's disease in June 2021).	We think an HTA should aim to give an overview on the current treatment options available for the indications under investigation. The focus of such an overview should be clearly on approved therapies. However, in the context of a horizon scanning newer drugs could be reviewed under "additional issues" even though they are not yet approved in Switzerland. We understand that section 5.4 in the protocol might imply a systematic approach similar to the one for the drugs under investigation. We, therefore, removed this section from the protocol. Aducanumab and other drugs, such as donanemab, will be mentioned in the HTA report, but will not be included in the research questions of the HTA.