



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Memabix (memantyna) roztwór
doustny we wskazaniu:
leczenie pacjentów z chorobą
Alzheimera o umiarkowanym
lub dużym nasileniu**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-31/2014

Data ukończenia: 16 października 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Adamed Sp z.o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Sp z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Sp z.o.o

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

<p>AChE – acetylocholinesteraza</p> <p>AD (ang. Alzheimer's Disease) – choroba Alzheimera</p> <p>ADAS-cog (ang. Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive) skala oceny zdolności poznawczych</p> <p>ADAS-cogA – Alzheimer Disease Assessment Scale – cognitive-Attention</p> <p>ADCD/ADL – Alzheimer Disease Cooperative Study/ Activities of Daily Living</p> <p>ADCS-ADL (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory) skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności u pacjentów z chorobą Alzheimera</p> <p>ADCS-ADL₁₉ – 19-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</p> <p>ADCS-ADL₂₃ – 23-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory</p> <p>ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change) skala ogólnej oceny stanu klinicznego pacjentów z chorobą Alzheimera</p> <p>ADL (ang. Activities of Daily Living inventory) – skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AKL – analiza kliniczna</p> <p>ANN – American Academy of Neurology</p> <p>APA – American Psychiatric Association</p> <p>APTS (ang. All Patients Treated Set) – populacja wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania</p> <p>AS – Alzheimer's Society</p> <p>ASHA FACS (ang. American Speech-Language-Hearing Association Functional Linguistic Communication Inventory) skala oceny zdolności komunikacyjnych</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>BADLS – Bristol Activities of Daily Living Scale</p> <p>BAP – British Association for Psychopharmacology</p> <p>BEHAVE-AD (ang. Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease) – skala oceny nasilenia objawów behawioralnych</p> <p>BGP (ang. Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients) – skala oceny zachowania pacjentów geriatrycznych</p> <p>CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</p> <p>CAS (ang. Caregiver Activity Survey) – skala oceny obciążenia opiekuna</p> <p>CBN (ang. Communication of Basic Needs) – subskala skali ASHA FACS oceniająca zdolności komunikacji podstawowych potrzeb</p> <p>CD – cena detaliczna</p> <p>CDR (ang. Clinical Dementia Rating scale) – skala klinicznej oceny otępienia</p> <p>CDR-SB – Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes</p> <p>CEA (ang. Cost-Effectiveness Analysis) – analiza kosztów-efektywności</p> <p>CEAR (ang. Cost-Effectiveness Analysis Registry) – rejestr analiz kosztów-efektywności</p> <p>CER (ang. Cost-Effectiveness Ratio) – bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności</p> <p>CFP – Canadian Family Physician</p> <p>CFT (ang. Category Fluency Test) – test zdolności werbalnych oceniający płynność słowną semantyczną (kategorialną)</p> <p>CGI-C (ang. Clinical Global Impression Change) – skala ogólnej oceny zmiany stanu pacjenta</p> <p>ChE – cholinesteraza</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – Confidence Interval) przedział ufności</p> <p>CIBIC-Plus – Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</p> <p>CIBIC-plus (ang. Clinician's Impression-Based Impression of Change) – skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania</p> <p>CMAI (ang. Cohen-Mansfield Agitation Inventory) – skala oceny pobudzenia</p> <p>CMCS – Caregiver-rated Modified Crichton Scale</p> <p>COWAT (ang. Controlled Oral Word Association Test) – test zdolności werbalnych oceniający płynność słowną literową</p> <p>CPBQ (ang. Caregiver Perceived Burden Questionnaire) – kwestionariusz oceny obciążenia opiekuna</p> <p>CRD (ang. Centre for Reviews and Dissemination) – brytyjska instytucja zajmująca się oceną technologii medycznych</p> <p>CUA (ang. Cost-Utility Analysis) – analiza kosztów-żyteczności</p> <p>CUR (ang. Cost-Utility Ratio) – bezwzględny współczynnik k kosztów-żyteczności</p> <p>CZN – cena zbytu netto</p> <p>DDD (ang. defined daily dose) – dzienna dawka leku</p> <p>DEMQOL-Proxy (ang. Dementia Quality of Life) – skala oceny jakości życia u pacjentów z demencją</p> <p>DMN (ang. Default Mode Network) – ocena sieci standardowej aktywności mózgu</p> <p>DON – donepezyl</p> <p>EFNS-European Federation of Neurological Societies</p> <p>EFTA – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu</p> <p>EKG – elektrokardiografia</p> <p>FAS – Functional Assessment Staging scale</p> <p>FAS (ang. Full Analysis Set) – populacja pacjentów, dla których dostępny jest ≥ 1 pomiar z zakresu skuteczności</p> <p>FAST (ang. Functional Assessment Staging Tool) – skala oceny zaawansowania choroby</p> <p>FLCI (ang. Functional Linguistic Communication Inventory) – skala oceny zdolności komunikacyjnych</p> <p>GAL – galantamina</p> <p>GDS (ang. Global Deterioration Scale) – skala Ogólnej Deterioracji</p> <p>GHQ-12 (ang. General Health Questionnaire 12) – skala oceny jakości życia u opiekunów</p> <p>HAS-Haute Autorité de Santé</p> <p>HEED – Health Economic Evaluations Database</p> <p>HIRS – Hachinski Ischemic Rating Scale</p> <p>HIV – ludzki wirus niedobór odporności</p> <p>HTA (ang. Health Technology Assessment) – ocena technologii medycznych</p> <p>IQR (ang. Interquartile Range) – rozstęp kwartylny (ćwiartkowy)</p> <p>ITT (ang. intention-to-treat) – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem</p> <p>J-CGIC – Clinical Global Impression of Change</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p>

<p>LCI (ang. lower confidence interval) – dolna granica przedziału ufności</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LOCF (ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>) – analiza populacji pacjentów poddanych ostatniej obserwacji</p> <p>LY (ang. Life Years) – lata życia</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic</p> <p>MEM – memantyna</p> <p>MENFIS (ang. <i>Mental Function Impairment Scale</i>) – skala oceny pogorszenia stanu umysłowego</p> <p>miTT – zmodyfikowana populacja oceniana zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>MMSE (ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) – krótka skala oceny stanu umysłowego</p> <p>MRI – rezonans magnetyczny</p> <p>MRS – spektroskopii rezonansu magnetycznego</p> <p>MZ – Ministerstwo Zdrowia</p> <p>NICE – <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i></p> <p>NINCDS-ADRDA – Narodowy Instytut Zaburzeń Neurologicznych, Komunikacji i Udarów – Stowarzyszenie chorych na chorobę Alzheimera i choroby pokrewne</p> <p>NNT – <i>Number Needed to Treat</i></p> <p>NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>) – skala oceny objawów neuropsychicznych</p> <p>OC (ang. <i>Observed Cases</i>) - populacja pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu i dla których są dostępne pomiary z zakresu skuteczności</p> <p>OPT (ang. <i>Oral Production Test</i>) – test oceny zdolności werbalnych</p> <p>OR_{PETO} (ang. <i>Peto Odds Ratio</i>) – iloraz szans obliczany metodą Peto</p> <p>PBAC – <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i></p> <p>PC (ang. <i>Population Compatible</i>) - populacja pacjentów, którzy wypełnili wymagania protokołu badania, poddani analizie</p> <p>PDS (ang. <i>Progressive Deterioration Scale</i>) – skala oceny sprawności pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności</p> <p>PKB - Produkt Krajowy Brutto</p> <p>PLC – placebo</p> <p>PO – podstawa limitu</p> <p>PP (ang. per protocol) – populacja zgodna z protokołem</p> <p>QALY (ang. Quality-Adjusted Life Years) - Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu</p> <p>RACGP-<i>The Royal Australian College of General Practitioners</i></p> <p>RB (ang. <i>Relative Benefit</i>) – korzyść względna</p> <p>RCT – randomizowane badanie kliniczne</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p>RR (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) – ryzyko względne</p> <p>RUD – <i>Resource Utilization in Dementia</i></p> <p>RYW – rywastygmina</p> <p>SD (ang. <i>Standard Deviation</i>) – odchylenie standardowe</p> <p>SE (ang. <i>Standard Error</i>) – błąd standardowy</p> <p>SIB – <i>Severe Impairment Battery</i></p> <p>SIGN-<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i></p> <p>SIT – <i>Stroop Interference Test</i></p> <p>SMC – <i>Scottish Medicines Consortium</i></p> <p>SMMSE – <i>Standardized Mini-Mental State Examination</i></p> <p>Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>TK – tomografia komputerowa</p> <p>TMT-PA – <i>Trail Making Test – Part A</i></p> <p>TOP – <i>Toward Optimized Practice</i></p> <p>TPCT – <i>Ten Point Clock-drawing Test</i></p> <p>UCI (ang. upper confidence interval) - Górna granica przedziału ufności</p> <p>UCZ – urzędowa cena zbytu</p> <p>UE – Unia Europejska</p> <p>Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p>WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy</p> <p>WHO (ang. World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia</p> <p>WLF – wysokość limitu finansowania</p> <p>WMD (ang. <i>Weighted Mean Difference</i>) – ważona różnica w średnich wartościach; "średnia ważona różnica"</p> <p>WSFBP-<i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i></p> <p>Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej</p>

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	35
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	35
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	36
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	54
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	57
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	58
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	71
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	81
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	81
4. Ocena analizy ekonomicznej	85
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	85
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	87
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	95
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	96
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	97
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	97
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	98
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	98
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	104
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	104
5. Ocena analizy wpływu na budżet	104
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	104

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	107
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	108
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	108
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	116
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	116
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	117
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	117
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	117
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	117
9.1. Rekomendacje kliniczne	117
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	118
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	119
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	119
11. Opinie ekspertów.....	120
12. Kluczowe informacje i wnioski	120
13. Źródła.....	126
14. Załączniki	130

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 12.08.2014 r.,
MZ-PLR-460-21438-1/MR/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Memabix (memantyna) 10 mg/ml, roztwór doustny, 1 butelka po 100 ml

Wnioskowane wskazanie: leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

30 %

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Adamed Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Adamed Sp. z o.o.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o. – Tormoro
2. ABDI FARMA, Unipessoal Lda – Memantyna Abdi
3. Accord Healthcare Limited – Memantine Accord
4. Actavis Group PTC ehf. – Nemdatine
5. Biofarm Sp. z o.o. – Biomentin
6. Consilient Health Ltd. – Marixino
7. Egis Pharmaceuticals PLC – Memigmin
8. Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. – Mirvedol
9. Generics [UK] Ltd. – Memantine Mylan
10. Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. – Mementine Glenmark
11. H. Lundbeck A/S – Ebixa
12. Merz Pharmaceuticals GmbH – Axura
13. Merz Pharmaceuticals GmbH – Memantine Merz
14. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH – Memantyna NEUROPHARMA
15. Orion Corporation – Memantine Orion
16. Pharmathen S.A. – Memantine LEK
17. POL-NIL S.A. – Merandex
18. Ratiopharm GmbH – Memantine ratiopharm
19. Sandoz GmbH – Xapimant
20. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Memantine Teva
21. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Polmatine

http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf, <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/>,http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Donepezil: Accord Healthcare Ltd. - Donepezil Hydrochloride Accord, Actavis Group PTC ehf. – Donecept, Adamed Sp. z o.o. – Ricordo, Apotex Europe B.V. – Apo-Doperil, Biofarm Sp. z o.o. – Cogiton, Biogened S.A – Pezilgen, Bluefish Pharmaceuticals AB – Donepezil Bluefish, Celon Pharma S.A – Donepex, DOLORGIET GmbH & Co. KG – Donererton, Egis Pharmaceuticals PLC – Alzepezil, Generics [UK] Ltd. – Donegen, Generics [UK] Ltd. – Pamigen, Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. – Cognezil, hameln rds a.s. – Donepezil Hameln, Hikma Farmaceutica S.A. – Altzer, Krka, d.d., Novo mesto – Yasnal, Nucleus ehf. – Donecclus, Orion Corporation – Doneprion, Pfizer Europe MA EEIG – Aricept, Pfizer spol. s r.o. – Aricept, PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. – Donectil, Polfarmex S.A. – Donepezil Polfarmex, Sandoz GmbH – Mensapex, Sanovel Holding B.V. – Donepezil hydrochloride Sanovel, STADA Arzneimittel AG – Donepezil Stada Oro, STADA Arzneimittel AG – Donestad, SymPhar Sp. z o.o. – Symepezil, Synthon B.V. – Donethon, Vipharms S.A. – Donesyn, Woerwag Pharma GmbH & Co. KG – Donepegamma, Zakłady Farmaceutyczne Polfa-Łódź S.A. – Donepezil Polfa Łódź
2. Rywastygmina: +pharma arzneimittel GmbH – Rivastinorm, 1A Pharma GmbH – Rivastigmine 1 A Pharma, Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o. – Resymtia, Actavis Group PTC ehf. – Rivastigmine Actavis, Adamed Sp. z o.o. – Rivaldo TDS, Alvogen IPCo S.a.r.l. – Permente, Apotex Europe B.V. – Rywastygmina Apotex, Aurobindo Pharma (Malta) Limited – Rivastigmine Aurobindo, Biogened S.A – Rivaxon, Blau Farma Group Sp. z o.o. - S.K.A. – Loristiven, CIPLA (UK) Ltd – Rivastigmin Cipla, Farma-Projekt Sp. z o.o. – Rivalong, Genepharma (Europe) Trading Ltd. – Ivagalmin, Health Care Limited – Rivastigmine 3M Health Care Ltd., HEXAL AG – Rivastigmine Hexal, Krka, d.d. – Nimvastid, Mylan S.A.S. – Rivastigmine Mylan, neuraxpharm Arzneimittel GmbH – Rivastigmin NeuroPharma, Novartis Europharm Ltd. – Exelon, Novartis Europharm Ltd. – Prometax, Orion Corporation – Rivastigmin Orion, Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. – Rivaldo, pharma arzneimittel GmbH – Rivastigmin +pharma, PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. – Ristidic, Pharmathen S.A. – Kerstipon, Przedsiębiorstwo Farmaceutyczno-Chemiczne "Synteza" Sp. z o.o. – Signelon, ratiopharm GmbH – Rivastigmine-ratiopharm, Sandoz GmbH – Rivastigmine Sandoz, schering-plough s – Rivastigmine Sandoz, STADA Arzneimittel AG – Rivastigmin Stada, SymPhar Sp. z o.o. – Symelon, Synthon B.V. – Rivastigmine Synthon Hispania, Synthon Hispania S.L. – Rivastigmine Synthon Hispania, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Rivastigmine Teva, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. – Rivastigmine Teva Pharma, WELDING GmbH & Co. KG – Rivastigmin Welding, WELDING GmbH & Co. KG – Rivoder, Zakłady Farmaceutyczne "UNIA" Spółdzielnia Pracy – Riveka, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Rivastin 1,5 mg, Zentiva, k.s. – Evertas

http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Memabix (memantyna) roztwór doustny, 10 mg/ml, 1 butelka po 100 ml, kod EAN: 5909991101275 we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu, wpłynął do AOTM dnia 12 sierpnia 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-460-21438-1/MR/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego, Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań, Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna, Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix® (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Memabix® (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna, Stosowanie produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 09.09.2014 r., znak: AOTM-OT-4350-31(4)/JM/2014. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 10.09.2014 r., znak: MZ-PLR-4610-286/MS/14 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełniania na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Dnia 02.10.2014 r. Agencja otrzymała od MZ, pismem z dnia 30.09.2014 r. znak: MZ-PLR-4610-443/MS/14, odniesienie się wnioskodawcy do jej uwag względem wymagań minimalnych. Analiza dostarczonego uzupełnienia wnioskodawcy wskazała, że:

- analiza wpływu na budżet nadal nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia). Podane przez wnioskodawcę argumenty nie odnoszą się do ww. zapisów ustawy.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Inne technologie stosowane w danym wskazaniu nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Otępienie (ang. *dementia*) oznacza nabyty deficyt czynności poznawczych w zakresie złożonej uwagi, funkcji wykonawczych, uczenia się i pamięci, języka, praktyki wzrokowo-przestrzennej i związanej z postrzeganiem lub rozumieniem norm społecznych.

Najczęstszą postacią otępienia jest choroba Alzheimera (ChA, ang. *Alzheimer's Disease, AD*), która stanowi od 45% do 50% wszystkich przypadków. Cechy kliniczne otępienia alzheimerowskiego muszą spełniać kryteria rozpoznania tej choroby: DSM-III-R (identyczne z DSM IV) lub NINCDS-ADRDA.

Epidemiologia

Zapadalność na ChA w grupie wiekowej 65-69 lat wynosi 3/1000 pacjentolat, a w przedziale wieku 85-89 lat – 40/1000 pacjentolat. Częstość występowania ChA wśród osób w wieku 65-85 lat podwaja się co około 5 lat. Po 85. rż. odsetek chorych na ChA zmniejsza się na rzecz otępienia naczyniopochodnego.

Etiologia i patogenez

Patogeneza ChA nie została jednoznacznie ustalona. Większość przypadków tej choroby charakteryzuje wieloczynnikowy charakter, podczas gdy w jej rozwoju zasadniczą rolę odgrywają zarówno czynniki środowiskowe, jak i podatność genetyczna.

Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera należą: wiek, wiek rodziców, samotne życie i brak kontaktów towarzyskich i rodzinnych, uraz głowy, występowanie choroby w rodzinie oraz depresja, natomiast ryzyko zmniejszają: estrogeny, leki przeciwzapalne, dłuższy czas nauki oraz palenie papierosów.

Obraz kliniczny

Objawy ChA rozwijają się stopniowo od najwcześniejszych oznak zaburzeń pamięci do głębokiego deficytu poznawczego. Przebieg choroby jest postępujący i nieuchronnie prowadzi do pełnej niepełnosprawności i zgonu. Zdarzają się niekiedy okresy stacjonarne, wówczas zaburzenia poznawcze nie narastają przez rok lub dwa, jednak potem zazwyczaj ulegają dalszemu pogorszeniu.

Opis objawów klinicznych i przebieg choroby szczegółowo przedstawia Skala Ogólnej Deorientacji (ang. *Global Deterioration Scale; GDS*). Jest ona powszechnie używana do określania stopnia zaawansowania ChA. Powyższą skalę przedstawiono w tabeli 1

Tabela 1. Skala Ogólnej Deterioracji (GDS).

Stopień zaawansowania	Opis
Brak zaburzeń poznawczych	Brak subiektywnych (zgłaszanych przez pacjenta) i obiektywnych (stwierdzanych w badaniu klinicznym) objawów zaburzeń pamięci.
Bardzo łagodne zaburzenia poznawcze	Chory skarży się na pogorszenie pamięci, najczęściej zgłasza, że zapomina gdzie położył dobrze znane przedmioty lub nie może przypomnieć dobrze znanych nazw. Nie ma obiektywnych zaburzeń pamięci w badaniu klinicznym. Nie ma obiektywnie potwierdzonych trudności w pracy i kontaktach społecznych. Niepokój chorego jest proporcjonalny do zaburzeń.
Łagodne zaburzenia poznawcze	Najwcześniejsze stadium, kiedy ubytki czynności poznawczych stają się wyraźnie widoczne. Występuje ≥ 1 z następujących objawów: - chory może się zgubić, podróżując do nieznanego sobie miejsc, - współpracownicy zauważają, że gorzej wykonuje swoje zadania w pracy, - ma widoczne dla najbliższego otoczenia trudności w dobieraniu słów i przypominaniu sobie nazwisk, - zapamiętuje stosunkowo mało informacji z przeczytanego rozdziału, - ma trudności z zapamiętaniem nazwisk dopiero poznanych osób, - może zgubić albo odłożyć w niewłaściwym miejscu wartościowe przedmioty, - ma wykrywalne w testach klinicznych zaburzenia uwagi. Obiektywne stwierdzenie zaburzeń pamięci możliwe jest dopiero w toku bardzo szczegółowego badania. Gorsze wykonywanie trudnych zadań zawodowych i społecznych. Chory zaczyna się wypierać występowania zaburzeń. Objawy powodują niewielki lub umiarkowany lęk pacjenta.
Umiarkowane zaburzenia poznawcze	Dokładne badanie ujawnia wyraźne ubytki czynności poznawczych. Obserwuje się następujące zaburzenia: - pogorszenie orientacji w aktualnych wydarzeniach, - ubytki pamięci dotyczące wydarzeń z osobistej historii chorego, - zaburzenia uwagi ujawniające się w czasie seryjnego odejmowania (odejmowanie po 7 od 100: 93, 86, 79, 72,65 itd.) - zmniejszenie zdolności samodzielnego podróżowania i zarządzania własnymi finansami. Zwykle nie stwierdza się zaburzeń dotyczących: - orientacji co do czasu i osoby, - rozpoznawania znanych pacjentowi miejsc i twarzy, - podróżowania do znanych miejsc. Niemożność wykonywania złożonych zadań. Wypieranie zaburzeń stanowi podstawowy mechanizm obronny. Blednący (coraz bardziej obojętny) afekt i ucieczka od wyzwań.
Umiarkowanie głębokie zaburzenia poznawcze	Chory nie jest zdolny do samodzielnej egzystencji. W czasie badania nie może sobie przypomnieć faktów z przeszłości, które kiedyś były dla niego bardzo ważne (np. znanego wiele lat wcześniej adresu lub numeru telefonu, nazwisk nauczycieli ze szkoły średniej). Czasami występują zaburzenia w ocenie czasu (daty, dnia tygodnia, pory roku) lub miejsca. Wykształcone osoby mogą mieć trudności w odejmowaniu od 40 po 4 lub od 20 po 2. Chory pamięta jeszcze wiele kluczowych faktów dotyczących samego siebie i innych osób. Chory niezmiennie pamięta swoje imię i przeważnie pamięta imiona współmałżonka i dzieci. Nie wymaga pomocy w myciu się i jedzeniu, ale może mieć, stosownie do okoliczności, trudności we właściwym doborze ubrania.
Głębokie zaburzenia poznawcze	Chory niekiedy zapomina imię współmałżonka, od którego, jako opiekuna, jest już w pełni uzależniony. Prawie zupełnie nie ma rozeznania w aktualnych wydarzeniach i przeżytych doświadczeniach. Zachowuje jedynie śladową pamięć przeszłości. Praktycznie nie posiada wiedzy o otoczeniu i czasie (roku kalendarzowym, porze roku itd.). Potrzebuje często pomocy w codziennych czynnościach (może np. przestać kontrolować zwierzęta). Wymaga opieki w czasie podróży, ale niekiedy może być w stanie podróżować do znanych sobie miejsc. Rytm dobowy jest często zaburzony. Prawie zawsze przypomina sobie swoje imię. Czasami odróżnia znane osoby ze swojego otoczenia od nieznanomych. Pojawiają się zmiany osobowości i zaburzenia emocjonalne; są one dość znamienne i obejmują: - zachowania wynakające z urojeń (może np. oskarżać współmałżonka o oszustwo, rozmawiając z nieistniejącymi postaciami z otoczenia lub własnym odbiciem w lustrze, wykazywać zachowania natrętne, takie jak ciągłe mycie rąk), - lęk, pobudzenie, niekiedy niewystępujące wcześniej zachowania agresywne, apatia i utrata napędu życiowego, - niemożność skupienia myśli wystarczająco długo, aby zaplanować celowe działanie.
Bardzo głębokie zaburzenia	Utrata wszystkich zdolności werbalnych. Początkowo pacjent potrafi jeszcze wypowiedzieć kilka słów lub proste zdania, ale tyko o przybliżonym znaczeniu;

poznawcze (ciężkie otępienie)	<p>później wydaje tylko pojedyncze dźwięki.</p> <p>Zupełne nietrzymanie moczu.</p> <p>Wymaga pomocy w myciu i karmieniu.</p> <p>Utrata zdolności ruchowych (pacjent m.in. przestaje chodzić).</p> <p>Głębokie zaburzenie czynności wykonawczych.</p> <p>Objawy neurologiczne świadczące o uogólnionym uszkodzeniu kory mózgowej.</p>
-------------------------------	--

Diagnostyka

W diagnostyce choroby Alzheimera stosuje się badania neuroobrazowe oraz badania genetyczne. W tabeli poniżej zostały zaprezentowane kryteria kliniczne rozpoznania wg NINCDS-ADRDA.

Tabela 2. Kryteria kliniczne rozpoznania choroby Alzheimera według NINCDS-ADRDA.

Kryteria kliniczne rozpoznania choroby Alzheimera wg NINCDS-ADRDA
Kryteria kliniczne prawdopodobnego rozpoznania choroby Alzheimera
<ul style="list-style-type: none"> • otępienie udokumentowane obiektywnie w badaniu klinicznym za pomocą takich skal, jak: krótka skala oceny stanu psychicznego (MMSE) lub skala otępienia Blessed'a, oraz potwierdzone w badaniu neuropsychologicznym, • ubytki w zakresie ≥ 2 czynności poznawczych, • postępujące zaburzenia pamięci i innych czynności poznawczych, • brak zaburzeń świadomości, • początek zachorowania w wieku 40-90 lat, najczęściej po 65. roku życia, • brak chorób ogólnoustrojowych oraz innych chorób mózgu zadowalająco tłumaczących objawy występujące u pacjenta. <p>Za ustaleniem prawdopodobnego rozpoznania ChA przemawiają dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • postępujące zaburzenia wyższych czynności nerwowych (takie jak afazja, apraksja i agnozja), • zaburzenie aktywności życia codziennego i zmiana wzorców zachowania, • występowanie podobnych zaburzeń u innych członków rodziny, szczególnie jeżeli były potwierdzone neuropatologicznie, • badania laboratoryjne: prawidłowy wynik analizy płynu mózgowo-rdzeniowego, prawidłowy zapis EEG lub nieswoiste zmiany (np. czynność wolna), zanik mózgu w TK z progresją zmian udokumentowaną w kolejnych badaniach. <p>U chorych z prawdopodobnym rozpoznaniem ChA mogą także występować, po wykluczeniu innych przyczyn otępienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • okres stabilizacji objawów przy postępującym przebiegu choroby, • objawy towarzyszące: przygnębienie, bezsenność, nietrzymanie afektu, złudzenia, omamy, urojenia, myśli katastroficzne, pobudzenie psychoruchowe, zaburzenia seksualne, zmniejszenie masy ciała, • inne zaburzenia neurologiczne, szczególnie w zaawansowanym stadium choroby, takie jak: objawy ruchowe (zwiększenie napięcia mięśniowego, mioklonie, zaburzenia chodu) i napady padaczkowe, • prawidłowy obraz mózgu w TK. <p>Objawy przemawiające przeciwko prawdopodobnemu rozpoznaniu ChA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nagły początek (sugerujący udar mózgu), • ogniskowe objawy neurologiczne (np. niedowład połowiczny, zaburzenia czucia, ubytki w polu widzenia i zaburzenia koordynacji) występujące we wczesnym okresie choroby, • napady padaczkowe lub zaburzenia chodu na początku lub we wczesnym okresie choroby.
Kryteria kliniczne możliwego rozpoznania choroby Alzheimera
<ul style="list-style-type: none"> • zespół otępienny, którego nie można zadowalająco wyjaśnić innymi chorobami neurologicznymi, psychicznymi i ogólnoustrojowymi, <p>Jeżeli początek, objawy kliniczne i przebieg choroby są nietypowe, również należy ustalić możliwe rozpoznanie ChA. Współistnienie innych chorób mogących powodować otępienie nie wyklucza możliwości rozpoznania ChA, jeżeli nie tłumaczą one zadowalająco występujących u chorego objawów.</p> <p>Zaleca się stosowanie tego rozpoznania w badaniach naukowych w przypadku stopniowego narastania znacznego ubytku jednej czynności poznawczej niewytłumaczonego zadowalająco innymi przyczynami.</p>
Kryteria kliniczne pewnego rozpoznania choroby Alzheimera
<ul style="list-style-type: none"> • spełnione kryteria kliniczne prawdopodobnego rozpoznania ChA i typowe zmiany (blaszki starcze, zwyrodnienie włóknienkowe) stwierdzone w badaniu histologicznym wycinków mózgu (uzyskanych przyżyciowo drogą biopsji lub pośmiertnie).

Kryteria diagnostyczne otępienia typu alzheimerowskiego według DSM-IV

1. Rozwój licznych deficytów poznawczych przejawiających się przez:
 - a. Zaburzenia pamięci (osłabiona zdolność do uczenia się nowych albo przypominania poprzednio wyuczonych informacji)
 - b. Obecność jednego lub więcej z następujących objawów:
 - i. afazja
 - ii. apraksja

- iii. agnozja
- iv. zaburzenia działań wykonawczych (planowanie, organizacja, abstrakcja)
- 2. Zaburzenia poznawcze w kryterium A1 i A2 powodują znaczące zaburzenie funkcjonowania społecznego lub zawodowego i wykazują znaczące pogorszenie w porównaniu z poprzednim poziomem funkcjonowania
- 3. Przebieg charakteryzuje się stopniowym początkiem i ciągłym narastaniem zaburzeń poznawczych
- 4. Zaburzenia poznawcze w kryterium A1 i A2 nie są spowodowane żadną z wymienionych przyczyn:
 - a. Inne stany OUN powodujące deficyty pamięci i poznawania (otępienie naczyniopochodne, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, krwaki, wodogłowie normotensyjne, guz)
 - b. Choroby układowe, o których wiadomo, że są przyczyną otępienia (niedoczynność tarczycy, awitaminoza B12, niedobór kwasu foliowego, niacyny, hiperkalcemia, kiła OUN, HIV)
 - c. Stany spowodowane substancjami toksycznymi
- 5. Deficyt poznawczy nie występuje równoległe z zaburzeniami świadomości
- 6. Zaburzenie nie może być lepiej opisane przez choroby z osi I 290.13/290.21 z nastrojem depresyjnym, jeśli nastrój depresyjny (włączając w to spełnione kryteria dla fazy depresji endogennej) jest dominującym objawem.

Należy jednak pamiętać, że opierając się jedynie na kryteriach klinicznych można ustalić co najwyżej prawdopodobne rozpoznanie ChA. Aby ustalić pewne rozpoznanie należy wykazać typowe zmiany histopatologiczne w badaniu wycinków mózgu. Zatem przyżyciowe (w trakcie życia) ustalenie pewnego rozpoznania ChA jest zazwyczaj niemożliwe.

Leczenie i cele leczenia

Podstawowym celem leczenia w chorobie Alzheimera jest maksymalizacja zdolności pacjenta do funkcjonowania w życiu codziennym, utrzymanie jakości życia, spowolnienie progresji objawów oraz leczenie depresji i zachowań agresywnych.

W leczeniu choroby Alzheimera nie ma leczenia przyczynowego, stosuje się jedynie leczenie objawowe. Postępowanie nefarmakologiczne opiera się na trenowaniu pamięci w początkowym okresie choroby, później na treningu codziennego funkcjonowania. Bardzo ważne są działania edukacyjne i wsparcie dla opiekuna chorego.

W leczeniu choroby Alzheimera stosuje się między innymi leczenie poprawiające sprawność poznawczą:

- 1) inhibitory cholinesterazy (głównie w początkowym okresie choroby):
 - a) chlorowodorek donepezylu, rywastygmina,
 - b) galantamina.
- 2) memantyna (antagonista receptora NMDA), która jest stosowana głównie w umiarkowanym i dużym stopniu zaawansowania choroby.

Oprócz powyższych metod stosuje się leczenie przeciwdepresyjne, leczenie przeciwpsychotyczne oraz leczenie pobudzenia i niepokoju psychoruchowego

Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba ma przebieg postępujący i trwa 8-20 lat. Postęp choroby (pogarszanie się czynności poznawczych) jest nieuchronny. Przebieg choroby został przedstawiony w tabeli 1. [Interna Szczeklika 2014].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych [źródło: ChPL Memabix]

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wiekość opakowania, EAN13	Memabix, roztwór doustny, 1 butelka po 100 ml, 10 mg/ml, EAN: 5909991101275
Substancja czynna	memantyna
Droga podania	doustnie

Mechanizm działania	Memabix należy do grupy leków określanych mianem antagonistów receptorów NMDA, które poprzez wpływ wywierany na receptory NMDA, poprawiają przekazywanie impulsów nerwowych i pamięć.
---------------------	---

Oprócz wnioskowanej dawki i wielkości opakowania produktu leczniczego Memabix do obrotu dopuszczono także tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej w dawce 10 mg po 7 szt. oraz 5 mg, 15 mg i 20 mg po 7 szt., 28 szt. i 56 szt. (który jest przedmiotem AWA nr AOTM-OT-4350-29/2014), a także roztwór doustny 10 mg/ml, 1 butelka po 50 ml [<http://pozwolenia.urpl.gov.pl/> data dostępu 08.10.2014 r.].

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [źródło ChPL Memabix, wnioszek refundacyjny]

Procedura rejestracyjna	Niecentralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	06.02.2014 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	06.02.2014 r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Dorośli:</p> <p>Zwiększanie dawki</p> <p>Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg raz na dobę. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w ciągu pierwszych trzech tygodni, dawkę należy zwiększać stopniowo, o 5 mg co tydzień, do chwili osiągnięcia dawki podtrzymującej, zgodnie z następującym schematem:</p> <p>1. tydzień (dzień 1.-7.): Pacjent powinien przyjmować 0,5 ml roztworu (5 mg) raz na dobę przez 7 dni.</p> <p>2. tydzień (dzień 8.-14.): Pacjent powinien przyjmować 1 ml roztworu (10 mg) raz na dobę przez 7 dni.</p> <p>3. tydzień (dzień 15.-21.): Pacjent powinien przyjmować 1,5 ml roztworu (15 mg) raz na dobę przez 7 dni.</p> <p>Począwszy od 4. tygodnia: Pacjent powinien przyjmować 2 ml roztworu (20 mg) raz na dobę.</p> <p>Dawka podtrzymująca</p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg (2 ml roztworu) na dobę.</p> <p>Osoby w podeszłym wieku: Na podstawie badań klinicznych określono, że dla pacjentów w wieku powyżej 65 lat, zalecana dawka dobową wynosi 20 mg na dobę (2 ml roztworu), zgodnie z opisanym powyżej schematem podawania leku.</p> <p>Dzieci i młodzież: Memabix nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	-
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Produkt leczniczy Memabix nie został zatwierdzony przez FDA [<http://www.fda.gov/> data dostępu 08.10.2014 r.].

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [źródło: wnioszek refundacyjny].

Cena zbytu netto	
------------------	--

Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30 %
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia choroby Alzheimera [opracowanie własne].

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	EFNS, 2010	Stosowanie donepezylu, galantaminy, rywastygminy jest rekomendowane w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim, umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Memantyna jest rekomendowana wyłącznie względem ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. W chorobie Alzheimera można również stosować witaminę E i miłorząb japoński (Ginko biloba). Natomiast stosowanie innych leków, takich jak: piracetam, nicergolina, selegilina, winpocetyna, pentoksyfilina; nie jest zalecane. Większa skuteczność terapii skojarzonej memantyny z inh bitorem ChE w porównaniu do monoterapii jest dotychczas niepotwierdzona.
Wielka Brytania	NICE, 2011	Trzy inhibitory acetylocholinesterazy (donepezil, galantamina oraz rywastygmina) są rekomendowane jako opcje w leczeniu choroby Alzheimera o łagodnym do umiarkowanego nasileniu. Memantyna jest rekomendowana jako opcja w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu dla pacjentów którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do przyjmowania inhibitorów AChE oraz dla pacjentów z chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu.
	BAP, 2010	Inhibitory acetylocholinesterazy (donepezil, galantamina oraz rywastygmina) są rekomendowane w lekkim lub umiarkowanym nasileniu choroby, natomiast memantyna zalecana jest w terapii umiarkowanego lub ciężkiego stadium choroby Alzheimera. Większa skuteczność terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii jest dotychczas niepotwierdzona.
Szkocja	SIGN, 2006	Donepezil, galantamina oraz rywastygmina okazują się korzystne w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym do umiarkowanego nasilenia. Brak jest wystarczających dowodów na rekomendację memantyny w leczeniu chorych na demencję.
Szwecja	Socialstyrelsen, 2010	U osób z chorobą Alzheimera o łagodnym do umiarkowanego nasilenia z lub bez udaru naczyniowego mózgu zaleca się leczenie jednym z inhibitorów acetylocholinesterazy (donepezil, galantamina, rywastygmina). Leczenie memantyną zalecane jest przy chorobie Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu. W przypadku choroby Alzheimera o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia zaleca się dodanie memantyny do terapii donepezilem. Przy chorobie Alzheimera o ciężkim nasileniu zaleca się donepezil, galantamin oraz rywastygminę. W przypadku łagodnej do umiarkowanej demencji spowodowanej chorobą Alzheimera zaleca się leczenie miłorzębem japońskim.
Kanada	CFP, 2014	Inhibitory acetylocholinesterazy są rekomendowane jako opcja terapeutyczna w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera z elementem choroby naczyniowo-mózgowej. Wszystkie trzy inhibitory ChE prezentowały efektywność w chorobie Alzheimera o łagodnym do ciężkiego nasilenia. Badanie kliniczne z inhibitorami ChE jest rekomendowane dla większości pacjentów z chorobą Alzheimera. Terapia skojarzona złożona z inhibitora acetylocholinesterazy i memantyny jest racjonalna (ze względu na różne mechanizmy działania) i wydaje się być bezpieczna. Brak jest jednak dowodów na rekomendację za lub przeciw takiemu leczeniu.
	AHS, 2012	Stosowanie inhibitorów cholinesterazy (donepezil, galantamina, rywastygmina) jest zalecane w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu a antagonisty receptora NMDA (kwas N-metylo-D-asparaginowy) - memantynę w leczeniu ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wytyczne nie zalecają stosowania memantyny w łagodnym stadium choroby. Rekomendacja porusza również kwestie stosowania kombinacji inhibitora cholinesterazy z memantyną w leczeniu ChA. Połączenie tych związków jest racjonalne z punktu widzenia mechanizmu działania, jednak brak jest wystarczających dowodów potwierdzających większą skuteczność terapii skojarzonej od monoterapii.
	TOP, 2009	Stosowanie donepezylu, galantaminy, rywastygminy jest zalecane we wczesnych stadiach choroby Alzheimera. Dodatkowo wytyczne podkreślają, że obecnie dane dotyczące tych leków pozwalają na ich stosowanie również w stadiach umiarkowanych jak i ciężkich. Memantyna nie hamuje progresji choroby u pacjentów z zaawansowanym stadium choroby, ale poprawia funkcje poznawcze. Memantyna zalecana jest do stosowania w monoterapii lub terapii skojarzonej z inhibitorem acetylocholinesterazy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
USA	AAFP, 2011	Stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy (donepezil, galantamina, rywastygmina) jest zalecane w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, ale wskazano na ich umiarkowaną skuteczność oraz na występowanie działań niepożądanych w trakcie terapii. Leczenie skojarzone z zastosowaniem inhibitorów cholinesterazy oraz memantyny powinno być rozważone u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
	APA, 2007	Stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy (donepezil, galantamina, rywastygmina) jest rekomendowane w leczeniu choroby Alzheimera o lekkim lub umiarkowanym nasileniu, mogą być one również pomocne w leczeniu choroby Alzheimera o ciężkim nasileniu. Natomiast, memantyna jest rekomendowana w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Stosowanie memantyny można też rozważyć u pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym nasileniu.
	AAN, 2001	Inhibitory acetylocholinesterazy (donepezil, galantamina, rywastygmina) są zalecane u pacjentów o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera. Nie odniesiono się do stosowania memantyny w leczeniu ChA. W celu spowolnienia progresji ChA można stosować witaminę E. Ponadto w terapii ChA można także podawać leki przeciwpsychotyczne i antydepresanty.
Australia	RACGP, 2012	Stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy (donepezil, galantamina, rywastygmina) jest zalecane w przypadku lekkiego lub umiarkowanego nasilenia choroby, a w przypadku umiarkowanego lub ciężkiego nasilenia choroby Alzheimera rekomendowane jest podanie inhibitora NMDA (memantyny).

Świat	WSFBP, 2011	Stosowanie inhibitorów acetylocholinesterazy oraz memantyny jest rekomendowane w leczeniu choroby Alzheimera, ale leczenie farmakologiczne jedynie w umiarkowanym stopniu zmniejsza objawy choroby w porównaniu do placebo. Terapia skojarzona może być korzystna ze względu na synergistyczne działanie leków o różnych mechanizmach działania.
-------	-------------	--

W wyniku przeszukania przez AOTM stron instytucji HTA oraz stowarzyszeń zajmujących się chorobą Alzheimera odnaleziono 13 wytycznych klinicznych.. Donepezil, galantamina oraz rywastygmina są rekomendowane w przypadku choroby Alzheimera o łagodnym i umiarkowanym nasileniu we wszystkich wytycznych. Te leki są rekomendowane również w chorobie Alzheimera o ciężkim nasileniu w 4 wytycznych. 11 wytycznych zaleca stosowanie memantyny w chorobie Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Spośród tych wytycznych 2 (Socialstyrelsen 2010, CFP 2014) rekomendują leczenie memantyną również w chorobie Alzheimera o łagodnym nasileniu. Ponadto dwie wytyczne (EFNS 2010, AAN 2001) rekomendują stosowanie witaminy E. EFNS rekomenduje również użycie miłorzębu japońskiego, a AAN leków przeciwpsychotycznych oraz antydepresantów w terapii ChA. 7 wytycznych porusza kwestie stosowania terapii skojarzonej złożonej z memantyny oraz inhibitora acetylocholinesterazy. 4 z nich stwierdzają jednak, że brak jest wystarczających dowodów na rekomendację takiej terapii. 3 wytyczne (TOP 2009, AAFP 2011, WSFBP 2011) zalecają stosowania terapii skojarzonej złożonej z memantyny i inhibitora acetylocholinesterazy.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie ChA o umiarkowanym lub dużym nasileniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz	Rywastygmina	W wybranych grupach chorych produkty lecznicze w postaci tabletek doustnych.	Rywastygmina	Wszystkie stosowane produkty lecznicze mają podobną skuteczność.	Zarówno inhibitory acetylocholinesterazy jak również memantyna są rekomendowane.
	„Ok. 1500 osób może przyjmować jednocześnie memantynę i inhibitory acetylocholinesterazy, częściej w fazie umiarkowanej”	„Chorzy z objawami psychotycznymi na pewno łatwiej przyswoją lek w postaci szybko rozpuszczającej się tabletki albo roztworu”	„Najtańsze są postaci generyczne donepezilu- z refundacją: kilkanaście PLN”	„Rekomendacje EFNS, NIA z roku 2010 i 2011, nie ma wyraźnych rekomendacji co do terapii łącznej: memantyna + inhibitor acetylocholinoliny lub monoterapii”	„Żadna technologia nie jest szczególnie i wyłącznie rekomendowana przez EFNS ani NIA”

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	WDŚ
Donepezilum	Apo-Doperil, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	5909990770038	186.0, Leki psychoanaleptyczne - Inhibitory acetylocholinesterazy stosowane w leczeniu choroby Alzheimera	22,03	27,86	19,84	Choroba Alzheimera; ośpienie z ciałami Lewy'ego; ośpienie w przebiegu choroby Parkinsona	30%	13,97
Donepezilum	Apo-Doperil, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990770045		30,51	39,39	39,39		30%	11,82
Donepezilum	Cogiton 10, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909991024413		39,96	49,31	39,67		30%	21,54
Donepezilum	Cogiton 5, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909991024314		27	33,08	19,84		30%	19,19

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

Donepezilum	Cognezil, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990657339	25,92	31,95	19,84	30%	18,06
Donepezilum	Cognezil, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990657346	33,48	42,5	39,67	30%	14,73
Donepezilum	Cognezil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990798964	25,92	31,95	19,84	30%	18,06
Donepezilum	Cognezil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990799053	33,48	42,5	39,67	30%	14,73
Donepezilum	Donecept, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990689781	26,89	32,96	19,84	30%	19,07
Donepezilum	Donecept, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990689873	30,78	39,67	39,67	30%	11,9
Donepezilum	Donectil, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	5909990683581	24,84	30,81	19,84	30%	16,92
Donepezilum	Donectil, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990683666	29,92	38,77	38,77	30%	11,63
Donepezilum	Donectil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	30 tabl.	5909990851478	28,67	35,06	21,25	30%	20,19
Donepezilum	Donectil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	30 tabl.	5909990851492	30,74	39,97	39,97	30%	11,99
Donepezilum	Donepex, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	5909991055912	32,4	38,75	19,84	30%	24,86
Donepezilum	Donepex, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909991056018	43,2	52,71	39,67	30%	24,94
Donepezilum	Donepezil Bluefish, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	5909990814077	23,22	29,11	19,84	30%	15,22
Donepezilum	Donepezil Bluefish, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990814138	34,56	43,64	39,67	30%	15,87
Donepezilum	Donepezil Polfarmex, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990877553	16,04	21,57	19,84	30%	7,68
Donepezilum	Donepezil Polfarmex, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990877669	32,08	41,04	39,67	30%	13,27
Donepezilum	Doneprion, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	5909990776870	28,08	34,21	19,84	30%	20,32
Donepezilum	Doneprion, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990776900	33,48	42,5	39,67	30%	14,73
Donepezilum	Donestad, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	5909990800308	15,66	21,17	19,84	30%	7,28
Donepezilum	Donestad, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990800353	31,32	40,24	39,67	30%	12,47
Donepezilum	Donesyn, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990657353	32,18	38,52	19,84	30%	24,63
Donepezilum	Donesyn, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990657360	37,8	47,04	39,67	30%	19,27
Donepezilum	Pamigen, tabl. powl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990726929	15,66	21,17	19,84	30%	7,28
Donepezilum	Pamigen, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990726936	31,32	40,24	39,67	30%	12,47

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

Donepezilum	Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990798933	25,38	31,38	19,84		30%	17,49
Donepezilum	Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990798940	31,32	40,24	39,67		30%	12,47
Donepezilum	Symepezil, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	5909990662104	24,73	30,7	19,84		30%	16,81
Donepezilum	Symepezil, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990662203	29,7	38,54	38,54		30%	11,56
Donepezilum	Yasnal, tabl. powł., 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990993215	21,6	27,41	19,84		30%	13,52
Donepezilum	Yasnal, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990993314	32,02	40,97	39,67		30%	13,2
Donepezilum	Yasnal Q-Tab, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 tabl.	5909990850075	27	33,08	19,84		30%	19,19
Donepezilum	Yasnal Q-Tab, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 tabl.	5909990850204	32,01	40,96	39,67		30%	13,19
Rivastigminum	Evertas, system transdermalny, plaster, 4,6 mg/24h	30 szt.	5909991078386	64,8	72,06	15,44	Choroba Alzheimera	30%	61,25
Rivastigminum	Evertas, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h	30 szt.	5909991078454	140,4	153,82	31,88		30%	131,5
Rivastigminum	Exelon, system transdermalny, 4,6 mg/24h	30 sasz.	5909990066704	240,88	256,95	15,44		30%	246,14
Rivastigminum	Exelon, system transdermalny, 9,5 mg/24h	30 sasz.	5909990066766	240,88	259,33	31,88		30%	237,01
Rivastigminum	Exelon, roztwór doustny, 2 mg/ml	120 ml	5909990454310	193,74	209,39	28,34	Choroba Alzheimera; otępienie z ciałami Lewy'ego	30%	189,55
Rivastigminum	Exelon, system transdermalny, 13,3 mg/24h	30 sasz.	5909991032609	267,65	288,98	44,63	Choroba Alzheimera	30%	257,74
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 1,5 mg	28 kaps.	5909990700646	18,36	20,9	4,96	Choroba Alzheimera; otępienie z ciałami Lewy'ego	30%	17,43
Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1,5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990700660	18,36	20,9	4,96		30%	17,43
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg	28 kaps.	5909990700684	22,68	26,73	9,92		30%	19,79
Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg	28 tabl.	5909990700691	22,68	26,73	9,92		30%	19,79
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg	56 kaps.	5909990700707	45,36	52,36	19,84		30%	38,47
Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg	56 tabl.	5909990700721	40,93	47,71	19,84		30%	33,82
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg	28 kaps.	5909990700738	33,48	39,07	14,88		30%	28,65

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4,5 mg	28 tabl.	5909990700745		33,48	39,07	14,88		30%	28,65
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg	56 kaps.	5909990700752		66,96	76,45	29,75		30%	55,63
Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4,5 mg	56 tabl.	5909990700769		61,45	70,66	29,75		30%	49,84
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg	28 kaps.	5909990700790		45,36	52,36	19,84		30%	38,47
Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 6 mg	28 tabl.	5909990700806		45,36	52,36	19,84		30%	38,47
Rivastigminum	Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg	56 kaps.	5909990700844		90,72	102,61	39,67		30%	74,84
Rivastigminum	Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 6 mg	56 tabl.	5909990700851		81,97	93,42	39,67		30%	65,65
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg	28 kaps.	5909990782048		11,5	13,71	4,96		30%	10,24
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg	56 kaps.	5909990782055		23	27,07	9,92		30%	20,13
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 3 mg	28 kaps.	5909990782079		23	27,07	9,92		30%	20,13
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 3 mg	56 kaps.	5909990782086		46,01	53,04	19,84		30%	39,15
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg	28 kaps.	5909990782147		34,45	40,09	14,88		30%	29,67
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg	56 kaps.	5909990782154		68,9	78,49	29,75		30%	57,67
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 6 mg	28 kaps.	5909990782178		46,01	53,04	19,84		30%	39,15
Rivastigminum	Ristidic, kaps. twarde, 6 mg	56 kaps.	5909990782185		92,02	103,97	39,67		30%	76,2
Rivastigminum	Rivaldo, kaps. twarde, 3 mg	56 kaps.	5909990816255		42,12	48,96	19,84		30%	35,07
Rivastigminum	Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg	28 kaps.	5909990816262		31,59	37,09	14,88		30%	26,67
Rivastigminum	Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg	56 kaps.	5909990816279		63,18	72,48	29,75		30%	51,66
Rivastigminum	Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg	28 kaps.	5909990816286		42,12	48,96	19,84		30%	35,07
Rivastigminum	Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg	56 kaps.	5909990816293		84,24	95,8	39,67		30%	68,03
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 1,5 mg	28 szt.	5909990982981		7,55	9,55	4,96		30%	6,08
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 3 mg	28 szt.	5909990983162		15,11	18,79	9,92		30%	11,85
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 3 mg	56 szt.	5909990983179		30,23	36,47	19,84		30%	22,58
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 4,5 mg	28 szt.	5909990983308		22,67	27,72	14,88		30%	17,3
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 4,5 mg	56 szt.	5909990983322		45,35	53,76	29,75		30%	32,94
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 6 mg	28 szt.	5909990983506		30,23	36,47	19,84		30%	22,58
Rivastigminum	Rivastigmin NeuroPharma,	56 szt.	5909990983544		60,47	70,84	39,67		30%	43,07

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

	kaps. twarde, 6 mg							
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 1,5 mg	28 kaps.	5909990778898	11,56	13,76	4,96	30%	10,29
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg	28 kaps.	5909990778935	23,11	27,19	9,92	30%	20,25
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg	56 kaps.	5909990778942	46,22	53,27	19,84	30%	39,38
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg	28 kaps.	5909990778966	34,67	40,32	14,88	30%	29,9
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg	56 kaps.	5909990778973	69,34	78,95	29,75	30%	58,13
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg	28 kaps.	5909990778997	46,22	53,27	19,84	30%	39,38
Rivastigminum	Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg	56 kaps.	5909990779000	92,45	104,42	39,67	30%	76,65
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 1,5 mg	28 kaps.	5909990886258	11,56	13,76	4,96	30%	10,29
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg	28 kaps.	5909990886296	23,11	27,19	9,92	30%	20,25
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg	56 kaps.	5909990886302	46,22	53,27	19,84	30%	39,38
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg	28 kaps.	5909990886364	34,67	40,32	14,88	30%	29,9
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg	56 kaps.	5909990886371	69,34	78,95	29,75	30%	58,13
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg	28 kaps.	5909990886401	46,22	53,27	19,84	30%	39,38
Rivastigminum	Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg	56 kaps.	5909990886425	92,44	104,41	39,67	30%	76,64
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 1,5 mg	28 kaps. (blis.)	5909990803156	10,26	12,39	4,96	30%	8,92
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg	28 kaps. (blis.)	5909990803545	15,12	18,8	9,92	30%	11,86
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg	56 kaps. (blis.)	5909990803569	30,24	36,48	19,84	30%	22,59
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg	28 kaps. (blis.)	5909990803781	22,68	27,73	14,88	30%	17,31
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg	56 kaps. (blis.)	5909990803804	45,36	53,77	29,75	30%	32,95
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg	28 kaps. (blis.)	5909990804085	30,24	36,48	19,84	30%	22,59
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg	56 kaps. (blis.)	5909990804108	60,48	70,85	39,67	30%	43,08

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, system transdermalny, plaster, 4,6 mg/24h	30 szt.	5909991078294		69,41	76,9	15,44	Choroba Alzheimera	30%	66,09
Rivastigminum	Rivastigmine Mylan, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h	30 szt.	5909991078348		143,31	156,88	31,88		30%	134,56
Rivastigminum	Rivastigmine Teva, roztwór doustny, 2 mg/ml	120 ml (but.)	5909990764143		79,53	89,47	28,34	Choroba Alzheimera; ośpienie z ciałami Lewy'ego	30%	69,63
Rivastigminum	Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 3 mg	28 kaps.	5909990866304		23,11	27,19	9,92		30%	20,25
Rivastigminum	Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 3 mg	56 kaps.	5909990866366		46,22	53,27	19,84		30%	39,38
Rivastigminum	Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 4,5 mg	28 kaps.	5909990866397		33,48	39,07	14,88		30%	28,65
Rivastigminum	Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 4,5 mg	56 kaps.	5909990866427		66,96	76,45	29,75		30%	55,63
Rivastigminum	Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 6 mg	28 kaps.	5909990866458		42,66	49,52	19,84		30%	35,63
Rivastigminum	Rivastigmine Teva Pharma, kaps. twarde, 6 mg	56 kaps.	5909990866472		85,32	96,94	39,67		30%	69,17
Rivastigminum	Rywastygmina Apotex, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h	30 szt.	5909991067632		143,36	156,93	31,88	Choroba Alzheimera	30%	134,61
Rivastigminum	Symelon, kaps. twarde, 1,5 mg	28 kaps.	5909990808199		14,23	16,56	4,96	Choroba Alzheimera; ośpienie z ciałami Lewy'ego	30%	13,09
Rivastigminum	Symelon, kaps. twarde, 3 mg	28 kaps.	5909990808397		20,52	24,47	9,92		30%	17,53
Rivastigminum	Symelon, kaps. twarde, 4,5 mg	28 kaps.	5909990808427		30,78	36,24	14,88		30%	25,82
Rivastigminum	Symelon, kaps. twarde, 6 mg	28 kaps.	5909990808441		41,04	47,82	19,84		30%	33,93

UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla chlorowodoru memantyny w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w analizie wnioskodawcy wskazano 2 inhibitory acetylocholinesterazy, tj.: chlorowodorek donepezylu i rywastygmina lub placebo/brak leczenia/leczenie objawowe. Ze względu na różnice w zarejestrowanych wskazaniach między interwencją wnioskowaną, a ww. komparatorami w AKL wnioskodawcy dokonano rozgraniczenia i oddzielnego wyboru komparatora dla poszczególnego nasilenia choroby. Chlorowodorek donepezylu i rywastygminę uznano za odpowiednie komparatory w populacji chorych z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu, a placebo, brak leczenia lub leczenie objawowe – o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Komparator 1: chlorowodorek donepezylu	<ul style="list-style-type: none"> substancja czynna zalecana do stosowania w analizowanym wskazaniu w światowych wytycznych praktyki klinicznej, substancja czynna jest refundowana u pacjentów z chorobą Alzheimera, ponadto jest ona dostępna m.in. w tej samej postaci farmaceutycznej co interwencja wnioskowana (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej), najczęściej stosowana substancja czynna (wg rynku sprzedaży grupy limitowej 186.0 określonym na podstawie liczby sprzedanych DDD w 2013 r. – [redacted]). 	<ul style="list-style-type: none"> lek należy do grupy leków, która jest zalecana do stosowania w chorobie Alzheimera głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, jednak 4 wytyczne kliniczne (europejska, amerykańska, 2 kanadyjskie) wskazują na możliwość jego podawania także w ciężkim nasileniu; lek należy do grupy leków, która jest stosowana obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, a jego generyczne postacie zostały uznane za najtańszą technologię medyczną wg 1 z 2 ekspertów klinicznych.
Komparator 2: rywastygmina	<ul style="list-style-type: none"> substancja czynna zalecana do stosowania w analizowanym wskazaniu w światowych wytycznych praktyki klinicznej, substancja czynna jest refundowana u pacjentów z chorobą Alzheimera, ponadto jest ona dostępna m.in. w tej samej postaci farmaceutycznej co interwencja wnioskowana (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej), substancja czynna często stosowana (wg rynku sprzedaży grupy limitowej 186.0 określonym na podstawie liczby sprzedanych DDD w 2013 r. – [redacted]). 	<ul style="list-style-type: none"> lek należy do grupy leków, która jest zalecana do stosowania w chorobie Alzheimera głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, jednak 4 wytyczne kliniczne (europejska, amerykańska, 2 kanadyjskie) wskazują na możliwość jego podawania także w ciężkim nasileniu; lek stosowany obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu wg 2 ekspertów klinicznych oraz uznany za najtańszą technologię medyczną wg 1 z 2 ekspertów klinicznych.
Komparator 3: placebo/brak leczenia/leczenie objawowe	<ul style="list-style-type: none"> „obecnie na rynku brak jest produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby Alzheimera o ciężkim nasileniu”, w związku z czym jest to jedyny komparator. 	Brak uwag.

W opinii ekspertów klinicznych oraz odnalezionych wytycznych klinicznych wybrane przez wnioskodawcę leki stanowią aktualny standard leczenia we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto ekspert kliniczny podał, że w rzeczywistej praktyce medycznej wnioskowana technologia zastąpi produkty lecznicze dostępne w postaci tabletek doustnych, jednak nie wskazał dokładnie czy chodzi o inhibitory cholinesterazy czy memantynę.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych wnioskodawca zidentyfikował 88 opracowań wtórnych dotyczących memantyny (chlorowodoru memantyny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. Wśród nich było 12 raportów HTA, 37 przeglądów systematycznych, 16 przeglądów systematycznych z meta-analizą, 10 meta-analiz oraz 13 analiz zbiorczych.

Z wybranych przez wnioskodawcę opracowań wtórnych Agencja w niniejszej AWA nie opisała 32 z nich ze względu na ograniczenia metodologiczne (abstrakty, protokoły, przeszukiwanie jednej bazy). Ponadto nie opisała także analiz zbiorczych, ponieważ nie były one poprzedzone systematycznym wyszukiwaniem badań. W tabeli poniżej przedstawiono 31 przeglądów systematycznych z/bez meta-analizy. Dodatkowo pod tabelą podsumowano informacje z ww. przeglądów oraz dodatkowo opisano wnioski z włączonych do AKL wnioskodawcy raportów HTA.

Tabela 10. Opublikowane opracowania wtórne oceniające efektywność kliniczną memantyny w leczeniu choroby Alzheimera [źródło: tabela 104 AKL wnioskodawcy oraz publikacje źródłowe]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne			
<p>Cummings 2008 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> określenie częstości występowania w badaniach klinicznych efektów zdrowotnych w zakresie poprawy w zachowaniu u pacjentów z ChA.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezil, rywastygmina.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, Biosis, SciSearch, Adis Clinical Trials Insight w okresie czasu od roku 1990 do teraźniejszości, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo) oraz badania otwarte - dotyczące zastosowania memantyny lub inhibitorów cholinesterazy u pacjentów z ChA w zakresie oceny stanu zachowania.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, Peskind 2006, Dautzenberg 2006.</p>	<p>Analiza wyników wykazała istotną statystycznie poprawę w zachowaniu u pacjentów z ChA w 8 z 15 referencji w wyniku stosowania interwencji lekowej w porównaniu z placebo. Różnica wyników (interwencja lekowa-placebo) w zakresie wskaźnika NPI w porównaniu z wartościami początkowymi wyniosła między 2,0 a 6,86 punktów na korzyść interwencji lekowej (w badaniach, w których stosowano memantynę różnica ta wahała się między 3,3 a 3,8). Analiza wyników badania otwartego obejmującego 47 pacjentów leczonych przy zastosowaniu memantyny wykazała ogólny spadek wskaźnika NPI względem wartości początkowych. Wyniki badań <i>open-label</i> wykazały, że zastosowanie ChEI wiąże się lepszymi wynikami uzyskanymi w skali NPI w porównaniu z pacjentami stosującymi memantynę w ramach monoterapii. Leczenie otępienia inhibitorami cholinesterazy oraz memantyna może powodować statystycznie istotną, ale marginalną klinicznie poprawę funkcji poznawczych i ogólnej oceny demencji.</p>
<p>Sink 2005 Źródło finansowania: środki publiczne</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności farmakoterapii w leczeniu neuropsychiatrycznych objawów otępienia.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z otępieniem.</p> <p><u>Interwencje:</u> typowe leki przeciwpsychotyczne, nietypowe leki przeciwpsychotyczne, antydepresanty, inhibitory cholinesterazy (donepezil, rywastygmina, galantamina) oraz memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews w okresie czasu od 1966 do 2004 roku, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną placebo i meta-analizy dotyczące zastosowania jakiegokolwiek farmakoterapii u pacjentów z otępieniem, które obejmowały wyniki neuropsychiatryczne.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004.</p>	<p>W wyniku przeglądu autorzy zidentyfikowali 2 badania dotyczące zastosowania memantyny. Jedno badanie nie wykazało istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w zakresie uzyskanych punktów według skali NPI. Z kolei drugie badanie wykazało istotne statystycznie różnice w zakresie uzyskanych punktów wg skali NPI. W grupie otrzymujących memantynę nastąpiła zmiana o 0,1 punktu, podczas gdy w grupie placebo zmiana wyniosła 3,7 punktu (p=0,002), choć uzyskane wyniki uznano za niejasne pod względem klinicznej istotności. Na podstawie wyników badań można stwierdzić, że memantyna może mieć korzystny wpływ na poprawę funkcji poznawczych oraz funkcjonalności pacjentów. Dwa badania RCT wykazały sprzeczne wyniki w kontekście leczenia przez memantynę objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p>
<p>Raina 2008 Źródło finansowania: środki publiczne</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności farmakologicznych metod leczenia otępienia.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli chorzy z rozpoznaniem otępienia.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezil, rywastygmina, takryna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Premedline, Embase, Allied and Complementary Medicine Database, CINAHL, AgeLine, PsycINFO w okresie czasu od stycznia 1986 do listopada 2006 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją dotyczące oceny farmakologicznych metod leczenia dorosłych z rozpoznaniem otępieniem, włączono badania, które uzyskały wynik ≥ 3 punkty w skali Jadad.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w</u></p>	<p>Wyniki przeprowadzonej analizy zidentyfikowanych badań dotyczących zastosowania zarówno inhibitorów cholinesterazy, jak i memantyny w leczeniu otępienia wykazały, że leki te mogą istotnie statystycznie wpływać na poprawę funkcji poznawczych oraz na całościową ocenę otępienia. Wyniki badań dotyczących zastosowania memantyny wykazały, że ma ona pozytywny wpływ na poprawę funkcji poznawczych, jak i ogólną ocenę stanu klinicznego pacjentów. Jednak wyniki dotyczące funkcji poznawczych nie były klinicznie istotne. Wyniki wykazały dodatkowo poprawę jakości życia u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą Alzheimera w wyniku stosowania memantyny. Do najczęstszych działań niepożądanych w wyniku zastosowania memantyny należy zaliczyć: objawy żołądkowo-jelitowe, zawroty i bóle głowy. Memantyna charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z</p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

		leczeniu choroby Alzheimera: Peskind 2006, Winblad 1999, Reisberg 2003, Tariot 2004.	donepezilem.
Livingston 2004 Źródło finansowania: Lundbeck	<u>Cel opracowania:</u> ocena bezpieczeństwa stosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z rozpoznaną chorobą Alzheimera. <u>Interwencje:</u> memantyna.	<u>Przeszukano bazy:</u> Medline (1966–2003), Embase (1994-2003), Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Specialised Register (data przeszukania 03.01.2004), Cochrane review w Areosa Sastre and Sherriff, 2003. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane dotyczące zastosowania memantyny. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Winblad 1999.	Wyniki 2 zidentyfikowanych w ramach przeglądu badań wykazały, że NNT dla ogólnej oceny zdrowia pacjentów stosujących memantynę w porównaniu z placebo wyniosło 3 (umiarkowane do ciężkiego nasilenia) i 6 (ciężkie nasilenie choroby). W odniesieniu do sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego NNT wyniosło 4 (ciężkie nasilenie choroby) i 8 (umiarkowane do ciężkiego nasilenia). W zakresie funkcji poznawczych NNT wyniosło 7 dla umiarkowanego do ciężkiego nasilenia choroby. Wień koszt uzyskanego efektu w wyniku zastosowania memantyny w leczeniu ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wahała się między 0,32 a 0,62. Skutki uboczne mieściły się w średnim przedziale.
Heinen-Kammerer 2006 Źródło finansowania: Merz Pharmaceuticals GmbH	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej stosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanie lub ciężkim nasileniu. <u>Interwencje:</u> memantyna.	<u>Przeszukano bazy:</u> CDSR, Cochrane Library – Central, Derwent Drug File, Embase, Embase Alert, ISTPB + ISTP/ISSHP, Medline, Medline Alert, NHS-CRD-DARE, NHS-EED, IPA, BIOSIS Previews, Elsevier BIOBASE, NHS-CRD-HTACC00, w okresie czasu do czerwca 2005 roku. <u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim lub niemieckim, meta-analizy, badania z randomizacją lub badania kliniczne bez randomizacji dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera dotyczące efektywności klinicznej:</u> Reisberg 2003, Rive 2004, Winblad 1999.	Wykazano, że memantyna prowadzi do wzrostu jakości życia w wyniku ograniczenia konieczności opieki pielęgnacyjnej, opóźnienia zależności od opieki i przyjęć do domów opieki.
McShane 2006 Źródło finansowania: Cochrane Dementia & Cognitive Improvement Group, UK, Alzheimer's Society, UK	<u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. <u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera, otępieniem naczyniowym lub otępieniem mieszanym. <u>Interwencje:</u> memantyna.	<u>Przeszukano bazy:</u> CENTRAL (do czerwca 2005 roku), Medline (od 1966 do 2005 roku), Embase (od 1980 do 2005 roku), PsycINFO (od 1987 do 2005 roku), CINAHL (od 1982 do 2004 roku), SIGLE - Grey Literature in Europe (od 1980 do 2004 roku), ISTP - Index to Scientific and Technical Proceedings (do maja 2010 roku), INSIDE - BL database of Conference Proceedings and Journals (do czerwca 2000 roku), Aslib Index to Theses - UK and Ireland theses (od 1970 do 2003 roku), Dissertation Abstract (od 1861 do 2003 roku), http://clinicalstudies.info.nih.gov/ , National Research Register (2005 rok), ClinicalTrials.gov (styczeń 2006 rok), LILACS - Latin American and Caribbean Health Science Literature (kwiecień 2003), http://www.forestclinicaltrials.com/ (wrzesień 2005 rok), ClinicalStudyResults.org (luty 2006 rok), http://www.lillytrials.com/index.shtml (sierpień 2005 rok), ISRCTN Register (wrzesień 2005 rok), IPFMA Clinical trials Register (wrzesień 2005 rok). <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z otępieniem.	<u>Wyniki w zakresie choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu:</u> 2 z 3 zidentyfikowanych badań wykazały stosunkowo niewielki korzystny wpływ memantyny. Zgromadzone dane wskazują na korzystny wpływ w odniesieniu do poprawy funkcji poznawczych mierzonej według skali SIB (0-100 punktów) (2,97 [95% CI: 1,68; 4,26]; p<0,00001), możliwości wykonywania czynności dnia codziennego mierzonej według skali ADCS-ADLsev (0-54 punkty) (1,27 [95% CI: 0,44; 2,09]; p=0,003) oraz w poprawie zachowania według skali NPI (zakres do 144 punktów) (2,76 [95% CI: 0,88; 4,63]; p=0,004). Ogólna zmiana (włączonych opublikowanych badań) wyniosła 0,28 [95% CI: 0,15; 0,41]; p=0,0001. <u>Wyniki w zakresie choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu:</u> Zgromadzone dane pochodzące z 3 nieopublikowanych badań wskazują marginalne korzyści ze stosowania memantyny w zakresie poprawy funkcji poznawczych według skali ASAS-cog (zakres do 70 punktów) (0,99 punktu [95% CI: 0,21; 1,78]; p=0,01). Pacjenci przyjmujący memantynę byli nieco mniej narażeni na wystąpienie nadmiernego pobudzenia (134/1739, 7,7% w porównaniu z placebo (175/1873, 9,3%; OR=0,78 [95% CI: 0,61; 0,99]; p=0,04). Efekt ten był nieco większy w umiarkowanym i ciężkim nasileniu choroby (58/506, 12% vs 88/499, 18%; OR=0,6 [95% CI: 0,42; 0,86]; p=0,005).

		<p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Ditzler 1991, Gortelmeyer 1992, Pantev 1993, Peskind 2004, Reisberg 2003, Tariot 2004, Winblad 1999, van Dyck 2007, Bakchine 2008, Porsteinsson 2008, 10116, MRZ-9104, MRZ-9102, MRZ-9206.</p>	
<p>Olsen 2005 Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> dokonanie przeglądu danych dotyczących zastosowania donepezilu, rywastygminy, galantaminy, memantyny w leczeniu otępienia.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z otępieniem.</p> <p><u>Interwencje:</u> donepezil, rywastygmina, galantamina, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Web of Science, PubMed, Cochrane Library, SveMed.</i></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Ditzer 1991, Reisberg 2003, Winblad 1999.</p>	<p>Wyniki analizy zidentyfikowanych badań wykazały poprawę w wyniku stosowania analizowanych interwencji w odniesieniu do funkcji poznawczych względem placebo. Ocena zdolności funkcjonowania i wykonywania czynności dnia codziennego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi lekami. Ogólna ocena stanu zdrowia pacjentów wykazała istotne statystycznie różnice wszystkich czterech leków względem placebo. Analiza badań obejmująca pacjentów z ciężką postacią otępienia wykazała znaczną przewagę analizowanych interwencji nad placebo w odniesieniu do sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego oraz ogólnej oceny stanu zdrowia. Reasumując, donepezil, galantamina i rywastygmina są skuteczniejsze u pacjentów z lekkim lub umiarkowanym nasileniem choroby Alzheimera, natomiast w nasileniu ciężkim skuteczna jest memantyna oraz donepezil.</p>
<p>Robinson 2006 Źródło finansowania: brak danych Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności stosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Embase, AdisBase</i> w okresie czasu od 1980 roku, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo), dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> van Dyck 2007, Reisberg 2003, Tariot 2004, Winblad 2004, Bakchine 2005, Porsteinsson 2008, Peskind 2006.</p>	<p>Wyniki 2 z 4 badań dotyczących stosowania memantyny jako monoterapii wykazały istotną statystycznie poprawę w zakresie ogólnego stanu zdrowia w porównaniu do placebo. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą Alzheimera, stosowanie memantyny lub donepezilu + memantyny również utrzymuje wysoką wydajność funkcji poznawczych w stosunku do placebo lub placebo + donepezil. Meta-analiza wyników wskazuje na istotne statystycznie korzyści ze stosowania memantyny w zakresie ogólnego stanu zdrowia i funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub ciężkim nasileniu oraz pozytywnie wpływa na te punkty u pacjentów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Memantyna charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Działania niepożądane w większości raportowane były jako łagodne lub umiarkowane. Były one zgłaszane przez 70% pacjentów przyjmujących zarówno memantynę, jak i placebo, ale większość z nich nie została uznana za związane z działaniem leku. Stosowanie memantyny wiązało się z większą częstością występowania zawrotów głowy, bólu głowy, zaparc, senności, niż w przypadku placebo. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 12,7% osób stosujących memantynę i 13,8% otrzymujących placebo.</p>
<p>Lanctot 2009 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania donepezilu, rywastygminy, galantaminy, takryny, memantyny u pacjentów z ChA.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> donepezil, rywastygmina, galantamina, takryna, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Pubmed, Cochrane Library</i> w okresie do października 2008 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> meta-analizy dotyczące zastosowania donepezilu, rywastygminy, galantaminy, takryny, memantyny u pacjentów z ChA.</p> <p><u>Opracowania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Emre 2002, Gauthier 2008, Raina 2008, Wilkinson 2007, Winblad 2007, McShane 2006, Gauthier 2005, Livingston 2004.</p>	<p>Analiza zidentyfikowanych badań wykazała, że zastosowanie memantyny wiąże się z niewielką poprawą w zakresie funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Dodatkowo wyniki wykazały przewagę stosowania memantyny w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych, takich jak: poprawa sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, ogólna ocena stanu zdrowia, zachowania pacjentów. Nie jest do końca jasne czy uzyskane wyniki w przypadku tych punktów końcowych są istotne klinicznie. Analiza profilu bezpieczeństwa memantyny nie różniła się istotnie statystycznie od placebo.</p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

<p>Kavirajan 2009 Źródło finansowania: brak danych (brak zgłoszonych konfliktów interesów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania memantyny.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z otępieniem.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Pubmed, Ovid, ClinicalTrials.gov, fda.gov, Cochrane Controlled Trials Database, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, opisy przypadków oraz raporty dotyczące zastosowania memantyny.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007, Bakchine 2008.</p>	<p>Przeprowadzona meta-analiza wyników trzech badań dotyczących zastosowania memantyny (analiza przeprowadzona w USA na rzecz FDA) wykazała przewagę nad placebo względem poprawy w zakresie funkcji poznawczych, łagodzenia objawów behawioralnych oraz ogólnego stanu zdrowia pacjentów. Podobna analiza została również przeprowadzona w Europie przez EMA. W ramach tej analizy wykazano istotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie funkcji poznawczych u pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby (1 badanie) oraz u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem (2 badania). Analiza wyników 2 badań w zakresie lekkiego i umiarkowanego nasilenia choroby nie wykazała przewagi memantyny w zakresie funkcji poznawczych, sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, łagodzenia objawów behawioralnych oraz ogólnego stanu zdrowia. Wyniki trzeciego badania w tym zakresie natomiast wykazały skuteczność memantyny w odniesieniu do funkcji poznawczych, zachowania i ogólnej oceny zdrowia. Meta-analiza wyników badania dotyczącego zastosowania terapii skojarzonej memantyny z ChEI wykazała marginalnie istotnie statystycznie korzyści w zakresie poprawy funkcji poznawczych i ogólnej oceny zdrowia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do łagodzenia zaburzeń behawioralnych i sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego.</p>
<p>Levy 2012 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności leczenia pacjentów z ChA i jego wpływ na obciążenie opiekunów.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> ChEI, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim i dotyczące ludzi, badania z randomizacją dotyczące zastosowania ChEI lub memantyny u pacjentów z ChA oraz mierzące obciążenie opiekunów.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Cummings 2006.</p>	<p>Wyniki zidentyfikowanych badań dotyczących zastosowania ChEI lub memantyny wykazały poprawę w zakresie funkcji poznawczych, a co za tym idzie przyczyniły się do zmniejszenia obciążenia opiekunów pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem choroby. Dodatkowo, wyniki tych badań wskazują, że stosowanie inhibitorów cholinesterazy i memantyny może pozytywnie wpływać na zmniejszanie objawów behawioralnych choroby i objawów neuropsychiatrycznych. Jedno badanie dotyczące zastosowania memantyny wykazało, że w wyniku jej stosowania zmniejszyło się obciążenie opiekunów chorych. Opiekunowie spędzili średnio mniej 45,8 godziny (95% CI: 10,4; 81,3; p=0,01) przy opiece nad chorymi stosującymi memantynę vs placebo.</p>
<p>Grossberg 2009 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności stosowania memantyny i jej wpływ na funkcje poznawcze u chorych na Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Embase, Medline w okresie czasu od 1992 do 2008 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania kliniczne, meta-analizy, badania z randomizacją, dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów znajdujących się w ośrodkach opieki chorych na chorobę Alzheimera.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007.</p>	<p>Analiza wyników została oparta na 3 badaniach i 2 meta-analizach dotyczących zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera. Wyniki 2 z 3 badań nie wykazały istotnych statystycznie różnic między stosowaniem memantyny a placebo w zakresie zmian behawioralnych pacjentów. Wyniki poszczególnych badań wykazały różnicę w zakresie zaburzeń behawioralnych mierzonych według skali NPI względem wartości początkowych w zakresie od -0,3 do -0,05. Przeprowadzona analiza post-hoc badań sugeruje, że leczenie przy zastosowaniu memantyny zmniejsza nasilenie i częstość pojawiania się objawów behawioralnych choroby zwłaszcza agresji i pobudzenia.</p>
<p>Kirby 2006 Źródło finansowania: środki publiczne</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej stosowania</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase do lipca 2004 roku, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p>	<p>W ramach analizy włączono 2 badania RCT dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. Wyniki badań wykazały przewagę stosowania memantyny nad placebo w odniesieniu do</p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

	<p>memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, ChEI.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> opublikowane i nieopublikowane opracowania w języku angielskim, badania z randomizacją, badania ekonomiczne dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004.</p>	<p>sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego u pacjentów z ChA. Obydwa badanie wykazały znacznie mniejsze pogorszenie w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego w wyniku stosowania memantyny vs placebo względem wartości początkowej (1 badanie: $-3,1 \pm 6,79$ vs $-5,2 \pm 6,33$, $p=0,02$; 2 badanie: $-2,0 \pm 0,5$ vs $-3,4 \pm 0,51$, $p=0,03$). W zakresie ogólnej oceny zdrowia wykazano poprawę, natomiast tylko 1 badanie wykazało istotną statystycznie różnicę ($MD=0,25$; $p=0,03$). Również w przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych, jak funkcje poznawcze czy zaburzenia zachowania, obserwowano lepsze wyniki w przypadku zastosowania memantyny vs placebo. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną. Wyniki analizy wykazały, że stosowanie memantyny wiąże się z istotną statystycznie poprawą w zakresie ocenianych punktów końcowych u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p>
<p>Puangthong 2009 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności klinicznej stosowania memantyny u pacjentów z zaburzeniami behawioralnymi i funkcji poznawczych w przebiegu choroby Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> van Dyck 2007, Tariot 2004, van Dyck 2006, Schmitt 2006, Cummings 2006, Feldman 2006, Reisberg 2006, Rive 2004, Reisberg 2003, Winblad 1999.</p>	<p>Analiza zidentyfikowanych badań wykazała istotną statystycznie poprawę stanu klinicznego pacjentów stosujących memantynę w porównaniu z placebo (73% vs 42%; $p<0,001$) oraz w zakresie zaburzeń behawioralnych (78% vs 53%; $p=0,016$). Dodatkowo analiza wykazała istotną statystycznie poprawę w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego. Analiza wykazała również zmniejszenie spędzanych godzin przy opiece nad chorymi średnio o 45,8 godziny w miesiącu ($p=0,01$) przy zastosowaniu memantyny vs placebo. Dalsza analiza wykazała, że czas poświęcony na opiekę pacjentów otrzymujących memantynę był znacznie krótszy niż w przypadku placebo ($MD=51,52$ [95% CI: $-95,27$; $-7,17$]). Analiza porównująca zastosowanie politerapii (memantyna + ChEI vs placebo+ChEI) wykazała mniejsze pogorszenie w zakresie sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, jak i obniżenia funkcji poznawczych, w porównaniu do zastosowania monoterapii ChEI. Analiza profilu bezpieczeństwa memantyny różniła się znacząco od profilu placebo. Pobudzenie pacjentów wytypowało znacznie rzadziej w grupie przyjmującej memantynę w porównaniu z placebo ($OR=0,60$ [95% CI: $0,42$; $0,86$]; $p=0,005$). Rezygnacja z powodu wystąpienia działań niepożądanych znacznie częściej miała miejsce w grupie placebo vs memantyna (12,4% vs 7,4%).</p>
<p>Modrego 2006 Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności farmakologicznego leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera przy zastosowaniu technik obrazowania.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, ChEI, milamelina, ksanomelina.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją dotyczące farmakologicznych metod leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Potkin 2004.</p>	<p>Wyniki badań wykazały, że stosowanie donepezylu wiąże się z ograniczeniem progresji choroby. Wyniki badania dotyczące zastosowania memantyny wiązało się z zwiększeniem metabolizmu w tkankach korowych w stosunku do zmniejszonego metabolizmu u pacjentów z grupy placebo. Ograniczeniem zidentyfikowanego badania była mała grupa pacjentów po pięć osób w każdym ramieniu.</p>
<p>Herrmann 2007 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> identyfikacja opublikowanych materiałów dotyczących farmakologicznych metod</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, dotyczące ludzi, badania z randomizacją, meta-</p>	<p>Wyniki zidentyfikowanych badań wykazały między innymi, że zarówno zastosowanie memantyny, jak i inhibitorów cholinesterazy przynosi największe korzyści w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub</p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

<p>autorów)</p>	<p>leczenia neuropsychiatrycznych objawów choroby Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> inh bitory cholinesterazy, memantyna, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, leki przeciwdrgawkowe, benzodiazepiny, beta-blokery, inne leki.</p>	<p>analizy dotyczące zastosowania farmakologicznych metod w leczeniu pacjentów z otępieniem (chorobą Alzheimera).</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Winblad 1999, Tariot 2004, Cummings 2006.</p>	<p>ciężkim nasileniu. Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami zaburzeń behawioralnych powinni być leczeni z zastosowaniem leków wzmacniających funkcje poznawcze. Autorzy przeglądu zwracają uwagę, że w wyn ku stosowania memantyny mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak: pobudzenie czy agresja. Dodatkowo, należy zaznaczyć, że w wyniku stosowania ChEI obserwuje się znacznie więcej działań niepożądanych w porównaniu do zastosowania memantyny.</p>
<p>Salawu 2011 Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> przegląd rozwoju terapii choroby Alzheimera</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą <i>Alzheimera</i> o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> inh bitory cholinesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Medline, Cochrane Database of Systemic Reviews</i>, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Atri 2008.</p>	<p>Zastosowanie memantyny w monoterapii prowadziło do statystycznie istotnej poprawy w zakresie poprawy funkcji poznawczych i sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego. W drugim zidentyfikowanym badaniu porównywano zastosowanie memantyny w politerapii z inh bitorami cholinesterazy w porównaniu z placebo i inhibitorami cholinesterazy. Wyniki tego badania wykazały, że politerapia jest skuteczniejsza w zakresie zmniejszenia progresji choroby w odniesieniu do funkcji poznawczych i funkcjonalności pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo lub monoterapię ChEI.</p>
<p>Herrmann 2011 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności stosowania memantyny i inhibitorów cholinesterazy u pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> inh bitory cholinesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>PubMed, Medline, Embase, PsycINFO, Web of Science, Cochrane Library, clinicaltrials.gov</i>, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania opublikowane w okresie od 1995 do 2011 roku, meta-analizy dotyczące zastosowania memantyny i inhibitorów cholinesterazy u pacjentów z chorobą <i>Alzheimera</i>.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> brak (uwzględniono jedynie opracowania wtórne).</p>	<p>Analiza 1 z 6 zidentyfikowanych meta-analiz dotyczących zastosowania memantyny wykazała poprawę w zakresie zaburzeń zachowania oraz sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu względem placebo. Inna zidentyfikowana meta-analiza wykazała przewagę memantyny nad placebo w odniesieniu do funkcji poznawczych, ogólnej oceny stanu zdrowia, natomiast nie wykazała lepszej skuteczności w zakresie poprawy w zachowaniu i sprawności pacjentów. Kolejna zidentyfikowana meta-analiza wykazała brak skuteczności memantyny w leczeniu choroby Alzheimera o łagodnym nasileniu, natomiast niewielką skuteczność w umiarkowanym nasileniu (funkcje poznawcze oraz zaburzenia zachowania). Reasumując, wyniki 6 zidentyfikowanych meta-analiz dotyczących zastosowania memantyny wykazały jej skuteczność w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w zakresie poprawy funkcji poznawczych, ogólnej oceny stanu zdrowia, natomiast nie wykazały skuteczności w zmniejszeniu zaburzeń zachowania i w poprawie sprawności pacjentów.</p>
<p>Riordan 2011 Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera efektywności terapii skojarzonej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą <i>Alzheimera</i> o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> inh bitory cholinesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> <i>Ovid Medline</i> w okresie od 1996 do końca września 2010 roku oraz <i>Cochrane</i>, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> duże badania randomizowane, z podwójnym zamaskowaniem i grupą kontrolną, opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Tariot 2004.</p>	<p>Terapia skojarzona z zastosowaniem memantyny i inhibitora ChE (donepezylu) istotnie statystycznie poprawia wyniki uzyskiwane przez pacjentów w trakcie leczenia. Poprawa dotyczy sprawności w codziennym funkcjonowaniu pacjentów ($p=0,03$) oraz zdolności poznawczych ($p=0,001$) w porównaniu do placebo. Znaczenie kliniczne tych punktów końcowych jest jednak niejasne. Ból głowy oraz dezorientacja występowały istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów leczonych w ramach terapii skojarzonej w porównaniu do chorych stosujących monoterapię.</p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

<p>Fox 2006 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera skuteczności terapii skojarzonej.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> inh bitory cholinesterazy, memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline (1966 – lipiec 2005), PsycINFO (1972 – wrzesień 2005), Embase (1980- lipiec 2005), Cinhal (1982 – wrzesień 2005), Cochrane Collaboration, ClinicalTrials.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania randomizowane i nierandomizowane, opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> FLI 2003, Tariot 2004, Pass 2004, Patel 2004, Shua-Haim 2004.</p>	<p>Wyniki badań wskazują na większą skuteczność terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii inhibitorem ChE u pacjentów z chorobą Alzheimera. Istotną statystycznie poprawę stwierdzono w zakresie zdolności poznawczych (0,9±0,67 vs -2,5±0,69, p<0,001), sprawności w codziennym funkcjonowaniu (-2,0±0,50 vs -3,4±0,51, p=0,03), ogólnym stanie zdrowia (4,41±0,074 vs 4,66±0,075, p=0,03), zachowaniu (-0,1±0,98 vs 3,7±0,99, p=0,002) i samodzielności (0,8±0,37 vs 2,3±0,38, p=0,001) pacjentów leczonych terapią skojarzoną w porównaniu do chorych otrzymujących monoterapię. Brak dotychczas badań porównujących memantynę w terapii skojarzonej z memantyną w monoterapii.</p>
Przeglądy systematyczne z metaanalizą			
<p>Yang 2013 Źródło finansowania: środki publiczne</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> aktualizacja dostępnych danych dotyczących zastosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, EBSCO, Elsevier, Highwire, Springer, Wiley, Cochrane library, Clinical Trial, CNKI</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją dotyczące zastosowania memantyny u pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Bakchine 2008, Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007, Schmidt 2008, Saxton 2012, Fox 2012, Graham 2005 (NCT00322153), NCT00857649, Wilkinson 2012.</p>	<p>W ramach przeglądu zidentyfikowano łącznie 12 badań, z czego 6 dotyczyło łagodnego lub umiarkowanego nasilenia choroby i 6 dotyczyło umiarkowanego lub ciężkiego nasilenia. Meta-analiza wyników wykazała statystycznie istotną przewagę memantyny nad placebo w zakresie funkcji poznawczych (SMD=0,14 [(95% CI: 0,04; 0,25); p=0,006], oraz w zakresie ogólnej oceny stanu zdrowia (SMD=-0,17 [95% CI: -0,24; -0,09]; p<0,0001). Nie odnotowano statystycznie istotnej przewagi w kontekście zaburzeń behawioralnych (SMD=-0,10 [(95% CI: -0,28; 0,07); p=0,26], sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (SMD=0,04 [95% CI: -0,09; 0,18]; p=0,55) Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych nie występuje istotnie statystycznie częściej w którejś z grup (OR=1,09 [95% CI: 0,87; 1,36]; p=0,48). W zakresie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych nie obserwowano różnic względem placebo (OR =1,15 [95% CI: 0,92; 1,43]; p=0,23). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należy zaliczyć: bóle głowy, senność, utrata wagi, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia układu nerwowego, upadki, zakażenia dróg moczowych.</p>
<p>Hansen 2007 Źródło finansowania: środki publiczne</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena istniejących danych dotyczących skuteczności farmakoterapii w odniesieniu do funkcjonowania pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> dorośli pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> chlorowodorek memantyny, donepezylu, rywastygminy oraz galantaminy.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> EMBASE, Medline, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts w okresie czasu od 1980 roku do grudnia 2005 roku oraz przeszukano manualnie Center for Drug Evaluation, Research database, dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją dotyczące porównania jednego z leków stosowanych w leczeniu ChA: donepezylu, galantaminy, rywastygminy, memantyny z innym lekiem (wyżej wymienionym) bądź placebo.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003.</p>	<p>Wyniki zidentyfikowanych badań wykazały przewagę wszystkich analizowanych interwencji w porównaniu z placebo. Dodatkowo całkowity standaryzowany efekt leczenia związany z funkcjonowaniem pacjentów z ChA był niski (d=0,1-0,4). Wyniki wszystkich badań w odniesieniu do wszystkich analizowanych leków wykazały różne wielkości uzyskanego efektu zdrowotnego w dwóch różnych okresach <24 tygodni (d=0,25 [95% CI: 0,13; 0,37]) oraz ≥24 tygodni (d=0,29 [95% CI: 0,22; 0,36]). Analiza profilu bezpieczeństwa wiązała się z występowaniem działań niepożądanych u średnio mniej niż 20% pacjentów w zakresie: problemów żołądkowo-jelitowych, utraty masy ciała, zawrotów głowy. Pomimo braku wystarczająco mocnych dowodów wykazujących przewagę skuteczności donepezylu, galantaminy, rywastygminy lub memantyny w leczeniu ChA, są one zalecane w tej grupie pacjentów z powodu braku innych skutecznych metod leczenia.</p>
<p>Kim 2011 Źródło finansowania:</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena wpływu inhibitorów cholinesterazy</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials w okresie czasu do lipca 2009</p>	<p>Meta-analiza wyników dotyczących zastosowania memantyny vs placebo wykazała mniejsze ryzyko wystąpienia: upadku (OR=0,92 [95% CI: 0,72;</p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

<p>środki publiczne</p>	<p>i memantyny na ryzyko wystąpienia upadku, omdlenia, złamania oraz przypadkowego urazu.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> osoby starsze z zaburzeniami funkcji poznawczych.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, inhibitory cholinesterazy.</p>	<p>roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> meta-analiza badań z randomizacją dotyczących zastosowania ChEI lub memantyny u starszych pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> van Dyck 2007, Ott 2007, Peskind 2006, Tariot 2004, Reisberg 2006, Porsteinsson 2008, Bakchine 2008.</p>	<p>1,18]; p=0,51), złamania (OR=0,21 [95% CI: 0,05; 0,85]; p=0,03) oraz przypadkowego urazu (OR=0,80 [95% CI: 0,56; 1,12]; p=0,19). Jedynie w przypadku wystąpienia omdleń zaobserwowano wzrost ryzyka wystąpienia względem placebo (OR=1,04 [95% CI: 0,36; 3,04]; p=0,95). Istotnie statystycznie jest jednak jedynie mniejsze ryzyko złamań w przypadku stosowania memantyny.</p>
<p>Lockhart 2011 Źródło finansowania: Pfizer Ltd</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności zastosowania memantyny i donepezilu w monoterapii w leczeniu choroby Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci w wieku ≥ 18 lat z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, donepezil.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Cochrane Library (Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), Medline in process, Medline (od 1950 do terażniejszości), Embase (od 1980 do terażniejszości) oraz elektroniczne bazy: International Conference on Alzheimer's Disease, European Federation of Neurological Societies Congress, European College of Neuropsychopharmacology Congress w okresie czasu od 2005 do 2010 roku. Dodatkowo przeszukano listy referencyjne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną, dotyczące zastosowania memantyny i donepezilu w monoterapii w leczeniu choroby Alzheimera.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, van Dyck 2007.</p>	<p>Analiza zidentyfikowanych badań dotyczących zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera wykazała brak istotności statystycznej w porównaniu do placebo w zakresie poprawy objawów behawioralnych i psychologicznych ChA (WMD=-1,65 [95% CI: -4,78; 1,49], p>0,05). Dodatkowo należy wspomnieć, że analiza tego samego punktu końcowego w przypadku donepezilu charakteryzowała się istotną statystycznie przewagą nad placebo (WMD=-3,51 [95% CI: -5,75; -1,27]; p<0,05). Dodatkowo należy zaznaczyć, że porównanie pośrednie memantyny vs donepezil wykazało przewagę donepezilu, choć wyniki nie były istotne statystycznie (WMD=-1,86 [95% CI: -5,71; 1,99]; p=0,34). Autorzy opracowania zaznaczają, że należy pamiętać, że zarówno donepezil, jak i memantyna są skuteczne w leczeniu choroby Alzheimera (donepezil – lekkie lub umiarkowane nasilenie, memantyna – umiarkowane lub ciężkie nasilenia).</p>
<p>Farrimond 2012 Źródło finansowania: brak grantów</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej memantyny w terapii skojarzonej z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii inhibitorem ChE w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezil, rywastygmina.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Embase, CINAHL, PsycINFO, LILACS, CENTRAL, ISRCTN, UMIN, ICTRP/WHO, Chinese Clinical Trials Register, German Clinical Trials Register, Iranian Clinical Trials Register, , Netherlands Clinical Trials Register, ISI Web of Knowledge Conference Proceedings, Index of Theses, Australasian Digital Theses, rejestry: Lundbeck, Forest i Japanese Pharmaceutical Information Centre, FDA, EMA, NICE. Przeanalizowano również informacje producentów: Lundbeck, Merz, Forest, Suntori, Asubio, Daiichi oraz konferencje naukowe sponsorowane przez Lundbeck, Merz, Forest w latach 2004 – 2009.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną, dotyczące leczenia w ramach terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii inhibitorem ChE w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Tariot 2004, Porsteinsson 2008, Grossberg 2008.</p>	<p>Wyniki wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność memantyny w skojarzeniu z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii inhibitorem ChE w zakresie ogólnej oceny stanu zdrowia pacjentów (SMD=-0,20 [95% CI: -0,2; -0,9], p=0,0005), zdolności poznawczych (SDM=-0,25 [95% CI: -0,36; -0,14], p<0,00001), zachowania (SMD=-0,17 [95% CI: -0,32; -0,03], p= 0,02), ale nie w sprawności w codziennym funkcjonowaniu (SMD=-0,04 [95% CI: -0,21; 0,13], p=0,65). Wyniki powyższej analizy wskazują na korzyści wynikające ze stosowania terapii skojarzonej, jednak są one ograniczone, dodatkowo dane dotyczą krótkiego okresu obserwacji (6 miesięcy). Brak jest danych wskazujących na długoterminowe korzyści wynikające ze stosowania terapii skojarzonej (memantyna + inhibitor ChE) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

<p>Muayqil 2012 Źródło finansowania: brak danych (brak zgłoszonych konfliktów interesów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności klinicznej memantyny stosowanej w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do monoterapii w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera lub innymi typami demencji.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera lub innymi typami demencji.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, donepezil, rywastygmina, galantamina, takryna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline/PubMed, Embase, Cochrane L brary w okresie do marca 2012 roku. Dodatkowo przeszukano bibliografię zidentyfikowanych badań oraz przeglądów i przeszukano doniesienia konferencyjne, abstrakty, dysertacje, rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) i Controlled Clinical Trials Search.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT, non-RCT, pseudo-RCT, kohortowe i kliniczne, opublikowane w języku angielskim, dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny stosowanej w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do monoterapii w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera lub innymi typami demencji.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Tariot 2004, Portsteinsson 2008, Howard 2012, Dantoine 2006, Riepe 2007, Olin 2010, Shua-Haim 2008, Farlow 2010, Choi 2011, Hartmann 2003, Atri 2008, Lopez 2009, Schneider 2011.</p>	<p>Do przeglądu systematycznego włączono 13 badań z zastosowaniem memantyny w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. W badaniach RCT (3 badania) wykazano, że terapia skojarzona była nieco skuteczniejsza w porównaniu do monoterapii w zakresie istotnej statystycznie poprawy zdolności poznawczych ($p < 0,0001$), funkcjonowania ($p < 0,01$) i oceny objawów neuropsychiatrycznych w skali NPI ($p < 0,0001$) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Wyniki badań o niższej wiarygodności potwierdziły skuteczność terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera. W zakresie profilu bezpieczeństwa terapia skojarzona była również dobrze tolerowana co monoterapia.</p>
<p>Wang 2014 Źródło finansowania: brak danych (brak zgłoszonych konfliktów interesów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności leczenia farmakologicznego na objawy neuropsychiatryczne u pacjentów z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, donepezil, rywastygmina, galantamina, metrifonat, tauryna, leki przeciwpsychotyczne, haloperidol, tiorydazyna, tiotksen, chloropromazyna, acetofezyna, klozapina, olanzapina, rysperydon, kwetapina, aripiprazol, przeciwdepresanty, sertralina, fluoksetyna, cytalopram, trazodon, leki stabilizujące nastrój, walproinian, karbamazepina, lit, leki przeciwpadaczkowe, benzodiazepiny, leki psychotropowe.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed, Embase, Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Database of Systematic Reviews, w okresie do grudnia 2013 roku, dodatkowo przeszukano bibliografię odnalezionych przeglądów i badań pierwotnych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT dotyczące oceny efektywności leczenia farmakologicznego na objawy neuropsychiatryczne u pacjentów z chorobą Alzheimera, opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Bakchine 2008, Fox 2012, Herrmann 2013, Peskind 2006, Portsteinsson 2008, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007.</p>	<p>Inhibitory cholinesterazy istotnie statystycznie poprawiły objawy pacjentów oceniane w skali NPI (SMD=-0,12 [95% CI: -0,23; -0,02], $p=0,02$) w porównaniu do placebo, natomiast memantyna nie wpłynęła istotnie statystycznie na objawy neuropsychiatryczne u pacjentów z chorobą Alzheimera oceniane w skali NPI (SMD=-0,12 [95% CI: -0,27; 0,03], $p=0,13$) w porównaniu do placebo. W zakresie profilu bezpieczeństwa inhibitory cholinesterazy istotnie statystycznie zwiększyły ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR=1,64 [95% CI: 1,12; 2,42], $p=0,01$) oraz istotnie statystycznie zwiększyły ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (RR=1,08 [95% CI: 1,01; 1,17], $p=0,03$) w porównaniu do placebo, natomiast w przypadku memantyny nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (RR=0,99 [95% CI: 0,71; 1,38], $p=0,97$ i RR=1,06 [95% CI: 0,99; 1,13], $p=0,10$, odpowiednio) w porównaniu do placebo w odniesieniu do powyższych punktów końcowych.</p>
<p>Tan 2014 Źródło finansowania: środki publiczne</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena efektywności leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera z zastosowaniem memantyny i inhibitorów cholinesterazy.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, donepezil, rywastygmina, galantamina.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> PubMed (1966 – listopad 2013), Embase (1980 – listopad 2013), International Pharmaceutical Abstracts (1970 – listopad 2013), rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Cognitive Improvement Group, dodatkowo przeszukano informacje z konferencji naukowych, abstrakty, dysertacje, postery, materiały ze spotkań towarzystw naukowych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania RCT dotyczące oceny</p>	<p>Ostatecznie do przeglądu systematycznego włączono 23 badania z zastosowaniem: memantyny (6 badań), donepezilu (10 badań), rywastygminy (3 badania), galantaminy (4 badania). Wszystkie analizowane leki okazały się skuteczne, istotnie statystycznie poprawiając zdolności poznawcze pacjentów z chorobą Alzheimera w porównaniu do placebo: donepezil 5 mg (WMD=-1,95 [95% CI: -2,60; -1,29], $p < 0,00001$), donepezil 10 mg (WMD=-2,48 [95% CI: -3,23; -1,73], $p < 0,00001$), rywastygmina 12 mg (WMD=-2,01 [95% CI: -2,69; -1,32], $p < 0,00001$), memantyna 20 mg (WMD=-1,29 [95% CI: -2,30; -0,28], $p=0,01$). Inhibitory cholinesterazy okazały się istotnie statystycznie bardziej skuteczne od placebo w zakresie</p>

		<p>efektywności leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera z zastosowaniem memantyny i inhibitorów cholinesterazy.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Bakchine 2008, Herrmann 2013, Peskind 2006, Reisberg 2003, Tariot 2004, van Dyck 2007.</p>	<p>poprawy ogólnego stanu zdrowia pacjentów: donepezil 5 mg (RR=1,55 [95% CI: 1,19; 2,00], p=0,0009), donepezil 10 mg (RR=1,66 [95% CI: 1,38; 2,00], p<0,00001), rywastygmina 12 mg (RR=1,72 [95% CI: 1,36; 2,16], p<0,00001), jedynie memantyna 20 mg nie wpłynęła istotnie statystycznie na ogólną ocenę stanu zdrowia (RR=1,18 [95% CI: 0,88; 1,57], p=0,28). Ponadto, jedynie donepezil 10 mg (WMD=-2,72 [95% CI: -4,92; -0,52], p=0,02) miał pozytywny wpływ na zmiany zachowania oceniane w skali NPI w porównaniu do placebo, natomiast rywastygmina 12 mg (WMD=-0,50 [95% CI: -2,68; 1,68], p=0,65) i memantyna 20 mg (WMD=-0,71 [95% CI: -1,98; 0,55], p=0,27) nie zmieniły istotnie statystycznie wyników pacjentów w porównaniu do placebo. Memantyna ani inhibitor cholinesterazy nie poprawiły istotnie statystycznie (p>0,05) wyników chorych w zakresie oceny codziennego funkcjonowania w skali ADCS-ADL. W zakresie profilu bezpieczeństwa donepezil 10 mg (RR=1,83 [95% CI: 1,44; 2,33], p<0,00001) i rywastygmina 12 mg (RR=2,00 [95% CI: 1,46; 2,76], p<0,0001) istotnie statystycznie zwiększyły ryzyko rezygnacji z leczenia w porównaniu do placebo, z wyjątkiem memantyny 20 mg (RR=1,24 [95% CI: 0,85; 1,62], p=0,12) i donepezilu 5 mg (RR=0,86 [95% CI: 0,58; 1,28], p=0,45). W odniesieniu do częstości występowania działań niepożądanych (nudności, wymioty, biegunka, jadalność, zawroty głowy, ból głowy) rywastygmina i donepezil w dawce 10 mg/dobę istotnie statystycznie zwiększały ryzyko ich wystąpienia, natomiast memantyna i donepezil w dawce 5 mg/dobę były porównywalnie dobrze tolerowane co placebo.</p>
Metaanalizy			
<p>Doody 2007 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania memantyny w chorobie Alzheimera.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna (monoterapia, terapia skojarzona).</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Biosis, International Pharmaceutical Abstracts, Forest Laboratories obejmujące okres czasu od 1992 do 2004 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo). Wszystkie zidentyfikowane w ramach przeglądu badania zostały ocenione w trójstopniowej skali A (odpowiednie), B (z pośrednim związkiem) lub C (nieodpowiednie). Do analizy włączono jedynie badania oceniano jak A i B.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg 2003, Tariot 2004, Peskind 2006, w tym 3 badania nieopublikowane, które zidentyfikowano jako badania: van Dyck 2007, Porsteinsson 2008, Bakchine 2008.</p>	<p>Przeprowadzona meta-analiza wyników 6 zidentyfikowanych badań (w tym 3 nieopublikowanych badań) wykazała istotną statystycznie przewagę zastosowania memantyny względem placebo. Uzyskano homogeniczne istotne statystycznie wyniki dotyczące poprawy w zakresie ogólnego stanu zdrowia (SMD=-0,19 [95% CI: -0,27; -0,10]; p<0,001) oraz w zakresie poprawy sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (SMD=-0,10 [95% CI: -0,18; -0,01]; p=0,02). Meta-analiza wyników dotyczących funkcji poznawczych wykazała brak homogeniczności, jednak uzyskane wyniki były istotne statystycznie (SMD=-0,21 [95% CI: -0,34; -0,08]; p=0,001). Łączna analiza badań dotyczących ChA o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia wykazała istotne statystycznie różnice w zakresie poprawy ogólnego stanu zdrowia, funkcji poznawczych sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego oraz w zakresie poprawy zachowania. Wyniki badań dotyczących nasilenia łagodnego do umiarkowanego wykazały istotne statystycznie różnice dotycząc ogólnego stanu zdrowia i funkcji poznawczych. Przeprowadzona analiza porównywała również skuteczność stosowania memantyny w monoterapii jak i terapii skojarzonej (memantyna + ChEI). Analiza tych wyników wykazała istotność statystyczną w zakresie funkcji poznawczych (SMD=-0,21 [(% CI: -0,38; -0,03); p=0,02] wyłącznie w przypadku stosowania monoterapii. Wyniki dotyczące ogólnego stanu zdrowia w przypadku monoterapii były istotnie statystyczne (SMD=-0,22 [95% CI: -0,32; -0,11]; p<0,001), natomiast przypadku terapii skojarzonej wyniki były na granicy istotności statystycznej (SMD=-0,13 [(% CI: -0,27; 0,00); p=0,05]. Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała żadnych różnic pomiędzy</p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

			stosowaniem memantyny w porównaniu z placebo. Memantyna okazała się również dobrze tolerowana przez pacjentów. Reasumując, zastosowanie memantyny jest skuteczne we wszystkich stadiach nasilenia ChA.
<p>Di Santo 2013 Źródło finansowania: brak danych (konflikt interesów autorów)</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności farmakologicznego leczenia choroby Alzheimera w zależności od stopnia nasilenia.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o dowolnym stopniu nasilenia.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna, galantamina, donepezil, rywastygmina.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> Medline, Cochrane, Embase, Psychinfo, CENTRAL, Clinicaltrials.gov, ALOIS, IFPMA Clinical Trials Portal, WHO Portal w okresie czasu do czerwca 2012 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją, z grupą kontrolną (placebo), dotyczące oceny skuteczności AChEI lub memantyny w jakiegokolwiek dawce przez dłuższy okres czasu u pacjentów z chorobą Alzheimera o dowolnym stopniu nasilenia.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Reisberg, 2003, Tariot 2004, Van Dyck 2007, Porsteinsson 2005, Bakchine 2007, Peskind 2006.</p>	<p>Analiza wyników wykazała, że zarówno inhibitory cholinesterazy jak i memantyna pozytywnie wpływają na poprawę funkcji poznawczych względem placebo (wielkość efektu wahała się między -0,09 a -0,60). Meta-analiza wyników badań porównujących zastosowanie memantyny z placebo wykazała istotną poprawę w zakresie zaburzeń funkcji poznawczych (-0,21 [95% CI: -0,30; -0,12]; p<0,0001), w sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (-0,10 [95% CI: -0,17; -0,02]; p=0,009) oraz w zakresie zaburzeń behawioralnych (-0,21 [95% CI: -0,29; -0,13] p<0,0001). Reasumując, wyniki badań wykazały przewagę stosowania zarówno ChEI, jak i memantyny w porównaniu do placebo w leczeniu choroby Alzheimera. Wyniki nie wykazały różnic w zakresie skuteczności poszczególnych leków w zależności od nasilenia choroby. Autorzy sugerują, że nasilenie choroby nie powinno wykluczać stosowania inhibitorów cholinesterazy czy memantyny.</p>
<p>Winblad 2007 Źródło finansowania: Merz Pharmaceuticals GmbH</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena skuteczności leczenia przy zastosowaniu memantyny i jej wpływ na funkcjonowanie pacjentów z ChA.</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.</p> <p><u>Interwencje:</u> memantyna.</p>	<p><u>Przeszukano bazy:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> badania opublikowane w języku angielskim, badania z randomizacją, fazy III, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną (placebo), z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.</p> <p><u>Badania włączone dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu choroby Alzheimera:</u> Peskind 2006, Porsteinsson 2008, Bakchine 2008, Reisberg 2003, van Dyck 2007, Tariot 2004.</p>	<p>Meta-analiza wyników zidentyfikowanych badań wykazała, że zastosowanie memantyny w leczeniu pacjentów z ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu jest skuteczniejsza od placebo w zakresie poprawy: ogólnego stanu zdrowia (SMD=-0,22 [95% CI: -0,32; -0,11]; p<0,0001), funkcji poznawczych (SMD=-0,26 [95% CI: -0,37; -0,16]; p<0,00001), sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego (SMD=-0,18 [95% CI: -0,28; -0,08]; p<0,0007), zaburzeń behawioralnych (SMD=-0,12 [95% CI: -0,22; -0,01]; p<0,03). Dodatkowo, analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że w wyniku stosowania memantyny obserwowano mniejszą rezygnację z udziału w badaniach niż w przypadku placebo, choć wyniki nie były istotne statystycznie (SMD=0,80 [95% CI: 0,59; 1,09]; p=0,16). Podsumowując, wyniki tej meta-analizy potwierdzają przewagę memantyny nad placebo w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Dodatkowo, zastosowanie memantyny może mieć wpływ na jakość życia chorych i ich opiekunów.</p>

21 przeglądów systematycznych wykazywało istotne statystycznie różnice między memantyną a placebo w leczeniu ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, z czego 3 publikacje wskazywały na niewielkie różnice, a dwie na niewielką istotność kliniczną. Dwa przeglądy wykazały brak istotnie statystycznych różnic między memantyną a placebo w leczeniu pacjentów z ChA. Dwa przeglądy wskazywały na przewagę inhibitorów ChE nad memantyną w leczeniu ChA i jedna na różnice między donepezilem a memantyną na korzyść donepezilu, które nie były jednak istotne statystycznie. W 5 przeglądach wykazano skuteczność terapii skojarzonej złożonej z memantyny i inhibitora ChE, a jedna na skuteczność terapii skojarzonej złożonej z memantyny oraz donepezilu. Różnice we wnioskowaniu z ww. przeglądów systematycznych wynikają przede wszystkim z oceny różnych punktów końcowych. Jeden z przeglądów (Lockhart 2011), który nie wskazał istotnej statystycznie różnicy między memantyną a placebo skupiony był na poprawie objawów behawioralnych i psychologicznych ChA, a drugi (Wang 2014), na objawach neuropsychiatrycznych. Natomiast przeglądy wykazujące przewagę inhibitorów acetylocholinesterazy (Wang 2014, Cummings 2008) oceniały objawów neuropsychiatrycznych. W AKL wnioskodawcy nie uwzględniono niektórych badań opisanych w przeglądach systematycznych ze względu na mieszaną populację lub brak dostępu do badania.

Do 3 metaanaliz zostały włączone podobne badania i wnioski z nich są zbliżone: stosowanie memantyny wykazuje statystycznie istotną różnicę w porównaniu do placebo w zakresie poprawy: ogólnego stanu zdrowia, funkcji poznawczych, sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, zaburzeń behawioralnych.

Z badań opisanych w raportach HTA nie włączono do analizy klinicznej wnioskodawcy 2 badań (Winblad 1999 – ze względu na mieszaną populację – otępienie typu Alzheimera i naczyniowe, Chen 2007 – ze względu braku dostępu do niego). 6 raportów HTA wskazywało na istotną statystycznie różnicę memantyny względem placebo, z czego jedna wskazywała, że różnica ta jest niewielka. 2 raporty wskazywała brak istotnych statystycznie różnic między memantyna a placebo. W przypadku terapii skojarzonej złożonej z memantyny i inhibitora acetylocholinesterazy, 1 raport wskazał na istotną statystycznie różnicę między taką terapią a placebo, i jeden wskazał brak istotnie statystycznie różnic. Raport NICE z 2014 roku wskazywał jednocześnie na brak korzyści w zakresie poprawy funkcji poznawczych, ogólnej oceny stanu zdrowia, zachowania oraz sprawności w wykonywaniu czynności dnia codziennego przy stosowaniu politerapii memantyna+donepezil w stosunku do placebo+donepezil. W publikacji Bond 2012, której celem był aktualizacja wytycznych NICE wskazano również na wchodzenie w interakcję galantaminy i memantyny.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W AKL wnioskodawcy w pierwszej kolejności wyszukiwano opracowania wtórne, a następnie – badania pierwotne. W tym celu do dnia 12.06.2014 r. przeszukano podstawowe medyczne bazy danych: Medline przez PubMed, Embase, Cochrane Library zarówno dla badań wtórnych, jak i pierwotnych oraz Centre for Reviews and Dissemination dla badań wtórnych. Przeszukano również medyczne serwisy internetowe (w celu odnalezienia doniesień konferencyjnych) oraz rejestry badań klinicznych. Ponadto sprawdzono piśmiennictwo zawarte w odnalezionych pierwotnych badaniach oraz wyszukiwano badania włączane do wiarygodnych opracowań wtórnych. Konsultowano się z ekspertami klinicznymi i wnioskodawcą w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań zarówno pierwotnych, jak i wtórnych.

W AKL wnioskodawcy w strategii wyszukiwania wykorzystano słowa kluczowe dotyczące: problemu zdrowotnego, interwencji (dla opracowań wtórnych) lub problemu zdrowotnego, interwencji, komparatorów (dla badań pierwotnych), które połączono operatorami logiki Boole'a. Wykorzystano w niej indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W bazie PubMed i Embase zastosowano także filtry dotyczące metodyki badań oraz języka publikacji. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych charakteryzowała się wysoką czułością.

W procesie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów uczestniczyły dwie osoby pracujące niezależnie. W przypadku niezgodności ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie pełnych tekstów wyniósł 98%. Proces selekcji przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM.

W AKL wnioskodawcy informacje dotyczące poprawności przeprowadzenia strategii wyszukiwania, przeszukanych źródeł danych, czy selekcji badań są zgodne z polskimi wytycznymi HTA.

W wyniku przeprowadzonego w AOTM w dniu 03.09.2014 r. wyszukiwania nie odnaleziono badań, które opublikowano po dacie złożenia przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	Nie określono.	Brak uwag; populacja jest zgodna z wnioskiem refundacyjnym oraz z ChPL Memabix.
Interwencja	produkt leczniczy Memabix (chlorowodorek memantyny, roztwór doustny) w monoterapii oraz w terapii skojarzonej	Nie określono.	Brak uwag; przyjęto szerokie podejście do analizowanego problemu, ponieważ w ChPL nie określono czy lek może być stosowany w monoterapii czy terapii skojarzonej.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> chlorowodorek donepezylu, rywastygrmina, placebo/brak leczenia/leczenie objawowe* (w umiarkowanym nasileniu choroby Alzheimera), placebo/brak leczenia/leczenie objawowe (w ciężkim nasileniu choroby Alzheimera). 	Nie określono.	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczną: ocena zdolności poznawczych, ocena codziennego funkcjonowania, ocena zachowania, ogólna ocena kliniczna, zmiany w mózgu, rezygnacja z udziału w badaniu ogółem lub z powodu braku skuteczności leczenia, jakość życia, profil bezpieczeństwa: wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych), działań niepożądanych związanych/podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu. 	Nie określono.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, badania o niższej wiarygodności. 	Nie określono.	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> - język: angielski, francuski, niemiecki, polski; - badania na ludziach, - ≥ 2 pkt w skali Jadad dla RCT. 	Nie określono.	Brak uwag.

*w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) chlorowodorku memantyny z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie chlorowodorku memantyny i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby.

W AKL wnioskodawcy w tab. 87 podano przyczyny wykluczenia publikacji z analizy, m.in.: „badania nieopublikowane dotyczące zastosowania memantyny” lub „badania nieopublikowane dotyczące zastosowania donepezylu”, natomiast w kryteriach włączenia/wyłączenia nie wskazano, że fakt opublikowania czy nieopublikowania badania powodował jego wyłączenie z analizy. W związku z czym niezrozumiałym jest przyjęcie takiej argumentacji. Ponadto dla niektórych z tych wyłączonych badań odnaleziono wyniki z rejestru badań czy podsumowania raportu, dlatego nie wiadomo dlaczego wnioskodawca odstąpił od ich przedstawienia, skoro fakt dostępności badań w formie pełnotekstowej nie był kryterium włączenia.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

„W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano żadnych wiarygodnych badań klinicznych (randomizowanych lub o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), w których analizowano efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) memantyny (chlorowodorek memantyny) stosowanej w postaci roztworu doustnego w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. W związku z powyższym uwzględniono badanie dotyczące biorównoważności memantyny w postaci roztworu doustnego w porównaniu do tabletek powlekanych, przedstawione w raporcie EMA.”

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono także badania oceniające memantynę w postaci tabletek powlekanych lub w których nie podano informacji o stosowanej postaci:

- 1) w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu:
 - 3 RCT (Peskind 2006, Bakchine 2008, Schmidt 2008) oceniające efektywność kliniczną memantyny w porównaniu do placebo,
 - 1 RCT (Cumbo 2014) porównujące wpływ leczenia memantyną lub donepezilem lub rywastygminą na objawy behawioralne i psychologiczne oraz profil bezpieczeństwa,
 - 1 RCT (Ashford 2011) oceniające efektywność kliniczną memantyny w skojarzeniu z donepezilem w porównaniu do placebo podawanego z donepezilem,
 - 4 RCT (Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012, Saxton 2012, Dysken 2014) oceniających efektywność kliniczną memantyny w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (donepezilem, rywastygminą lub galantaminą) w porównaniu do placebo podawanego z inhibitorem cholinesterazy (donepezilem, rywastygminą lub galantaminą),
 - 3 RCT (Rogers 1998, Krishnan 2003, Homma 2000) porównujące donepezil z placebo i 2 RCT (Winblad 2007, Feldman 2007) porównujące rywastygminę z placebo – w celu przeprowadzenia porównania pośredniego między memantyną a ww. substancjami poprzez wspólny komparator (placebo);
- 2) w populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu:
 - 1 RCT (DOMINO-AD: Howard 2012) dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny, donepezilu i placebo;
 - 3 RCT (Reisberg 2003, Wang 2013, van Dyck 2007) dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny w porównaniu do placebo;
 - 1 RCT (MEM-MD-02: Tariot 2004) dotyczące oceny efektywności klinicznej memantyny w skojarzeniu z donepezilem w porównaniu do placebo podawanego z donepezilem;
 - 3 RCT (Lorenzi 2011, Herrmann 2013, Fox 2012) dotyczących oceny efektywności klinicznej memantyny w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy (donepezilem, rywastygminą lub galantaminą) w porównaniu do placebo podawanego z inhibitorem cholinesterazy (donepezilem, rywastygminą lub galantaminą).

W AKL wnioskodawcy uwzględniono również 42 badania o niższej wiarygodności dotyczące zastosowania memantyny w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera:

- 3 badania RCT (Hu 2006, Waldemar 2008, Jones 2007), które nie spełniały w pełni kryteriów włączenia dla RCT do niniejszego przeglądu systematycznego,
- 3 kontynuacje badań RCT (Reisberg 2006, Ott 2007, NCT00857233) uwzględnionych w AKL wnioskodawcy,
- 7 prospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną (Dautzenberg 2006, Sevilla 2009, Lopez 2009/2000, Atri 2008, Beuachet 2013, Beauchet 2011, Riepe 2007/2006),
- 17 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej (Holthoff 2013/2011/NCT00804271, Herrmann 2011/Benhabib 2013/NCT00401167, Schulz 2011/NCT00624026, Paskavitz 2006, NCT00649220, Weiner 2011, Dantoine 2006/NCT00234637, Olin 2010, Sultzer 2010, Stamouli 2011, Rainer 2011, Schmidt 2010, Calabrese 2007, Ruther 2000, Zhu 2013/2010/Stern 1993/Richards 1993/Scarmeas 2004, Hartmann 2003, NCT00551161),
- 3 retrospektywne badania kliniczne: z grupą kontrolną (Fillit 2010, Lazzeroni 2013) i bez grupy kontrolnej (Shega 2009),
- 9 opisów przypadków (Kwak 2009, Ferrara 2008, Monastero 2007, Scharf 2005, Sleeper 2005, Moellentin 2008, Papageorgiou 2007, Horikawa 2013, Savic 2013).

W AKL wnioskodawcy nie podano informacji o skuteczności praktycznej memantyny.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tab. 88 AKL wnioskodawcy].

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Howard 2012, Jones 2009, Howard 2011, NCT00866060</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sponsor: UK Medical Research Council, Alzheimer's Society.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepione, fazy IV, wielośrodkowe (nie podano liczby ośrodków), w układzie równoległym, typu IIA, brak danych dotyczących hipotezy badawczej.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 52 tygodnie.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę +PLC (w ciągu 1.-4. tygodnia stosowano DON w dawce 5 mg/dobę, a od 5. tygodnia zastępowano go PLC, w 1. tygodniu rozpoczęto podawanie MEM w dawce 5 mg/dobę, dawkę zwiększano o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki 20 mg/dobę w 4. tygodniu). • PLC (w ciągu 1.-4. tygodnia stosowano DON 5 mg/dobę, a od 5. tygodnia zastępowano go PLC). • DON (tabletki) w dawce 10 mg/dobę + PLC. • DON+MEM (tabletki; kontynuacja leczenia DON w dawce 10 mg/dobę i rozpoczęcie terapii MEM w 1. tygodniu w dawce 5 mg/dobę, którą zwiększano o 5 mg/dobę co tydzień, do 20 mg/dobę w 4. tygodniu). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów dla diagnozy prawdopodobnej lub możliwej choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, - stosowanie DON przez ≥ 3 miesiące, w dawce 10 mg/dobę przez ≥ 6 tygodni, - uzyskanie 5-13 punktów w skali SMMSE, - możliwość zmiany leku u pacjenta (np. zaprzestania stosowania DON lub rozpoczęcia stosowania MEM) zgodnie z rekomendacjami NICE, - osoby, których opiekunowie mieszkali z nimi lub odwiedzali codziennie, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjentów lub ich opiekunów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężka lub niestabilna choroba, - stosowanie MEM, - podejrzenie niestosowania się do zaleceń terapii. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM+PLC n=76 (zrandomizowani), n=74 (ITT), n=51 (analizowani). • PLC n=73 (zrandomizowani), n=72 (ITT), n=55 (analizowani). • DON+PLC n=73 (zrandomizowani), n=73 (ITT), n=54 (analizowani). • DON+MEM n=73 (zrandomizowani), n=72 (ITT), n=58 (analizowani). 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali SMMSE (<i>Standardized Mini-Mental State Examination</i>) i w skali BADLS (<i>Bristol Activities of Daily Living Scale</i>). <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali NPI (<i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali DEMQOL-Proxy (<i>Dementia Quality of Life</i>), - GHQ-12 (<i>General Health Questionnaire 12</i>), <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
<p>Reisberg 2003, Rieve 2004, kontynuacja badania - Reisberg 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merz Pharmaceuticals.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe (32 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 28 tygodni.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji w kontynuacji badania:</u> 24 tygodnie</p> <p>Ocena w skali</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę, podawanej w 2 dawkach). • PLC. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV i NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 3-14 punktów w skali MMSE, 5-6 stadium choroby wg skali GDS, faza $\geq 6a$ wg skali FAS, wskazujące na występowanie problemów z wykonaniem ≥ 1 podstawowej czynności związanej z codziennym życiem, - wiek ≥ 50 lat, - pacjenci mieli godnych zaufania opiekunów, - wyniki tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu z ostatnich 12 miesięcy, - dopuszczalne było stosowanie leków przeciwdepresyjnych, jeśli przyjmowane były w stałej dawce przez ≥ 2 miesiące oraz wodzian chloralu jako lek uspokajający lub nasenny, ale nie 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali CIBIC-Plus (<i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>), - ocena w skali ADCS-ADL (<i>Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory</i>). <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

	Jadad: 2/5.		<p>w ciągu doby przed oceną wyników pacjenta,</p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjentów i ich opiekunów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ze zdiagnozowaną demencją naczyniową, demencją lub klinicznie istotną chorobą neurologiczną spowodowaną inną chorobą od choroby Alzheimera, - ciężka depresja, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali <i>Hachinski Ischemic Rating Scale</i> (HIRS) oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - klinicznie istotna choroba współistniejąca lub nieprawidłowości w wynkach badań laboratoryjnych, - stosowanie leków: przeciwpadaczkowych, przeciwparkinsonowskich, nasennych, anksjolitycznych, neuroleptycznych, cholinomimetycznych lub leków eksperymentalnych. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=126 (zrandomizowani, ITT). • PLC n=126 (zrandomizowani, ITT). <p>Kontynuacja badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM → MEM n=95 (populacja bezpieczeństwa). • PLC → MEM n=80 (populacja bezpieczeństwa). 	<ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali SIB (<i>Severe Impairment Battery</i>), - ocena w skali MMSE (<i>Mini-Mental State Examination</i>), - ocena w skali GDS (<i>Global Deterioration Scale</i>) - ocena w skali FAS (<i>Functional Assessment Staging scale</i>), - ocena w skali NPI (<i>Neuropsychiatric Inventory</i>), - ocena w skali RUD (<i>Resource Utilization in Dementia</i>). <p>Profil bezpieczeństwa.</p>
<p>Wang 2013, NCT00800709 <u>Źródło finansowania:</u> Shanghai Science and Technology Committee, China Ministry of Science and Technology, National Natural Science Foundation of China, Lundbeck A/S.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, jednośrodkowe (1 ośrodek w Chinach), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEM (brak danych w jakiej formie) w dawce 20 mg/dobę (podawanie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano w okresie 4 tygodni do dawki 20 mg/dobę, podawanej w 2 dawkach). • PLC. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera i DSM-IV dla diagnozy demencji typu Alzheimera, - uzyskanie 4-20 punktów w skali MMSE, - wiek ≥50 lat, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - ciśnienie tętnicze skurczowe 95-160 Hg, ciśnienie tętnicze rozkurczowe 60-95 Hg, - obecność godnego zaufania opiekuna, - brak cukrzycy, zaburzeń w funkcjonowaniu nerek, istotna klinicznie choroba systemowa, zaburzenia psychiczne, napady padaczkowe, ciężkie urazy mózgu, które mogłyby wpływać na funkcjonowanie mózgu, w tym również zdolności poznawcze lub istotne klinicznie zmiany w mózgu widoczne w MRI, - nie więcej niż 1 ognisko niedokrwienne widoczne w MRI, - nie stosowanie zarejestrowanych ani eksperymentalnych leków przeciw demencji w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=13 (zrandomizowani, ITT), n=11 (analizowani). • PLC n=13 (zrandomizowani, ITT), n=11 (analizowani). 	<p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali SIB. <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali MMSE, - ocena w skali ADAS-Cog (<i>Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive</i>), - ocena w skali NPI, - pomiary metodą FDG-PET miejscowego tempa metabolizmu mózgowego glukozy, - pomiary stężenia amyloidu β (Aβ) i białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym.
<p>Van Dyck 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Forest Laboratories Inc.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe (35 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. Ocena w skali</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano w okresie 4 tygodni do dawki 20 mg/dobę, podawanej w 2 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 5-14 punktów w skali MMSE, - wiek ≥50 lat, - potwierdzenie diagnozy choroby Alzheimera na podstawie wyników TK lub MRI wykonanego w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - godny zaufania opiekun nadzorujący stosowanie się przez pacjenta do zaleceń dotyczących przyjmowania leków i towarzyszący w trakcie wizyt kontrolnych, - zdolność do przemieszczania się pacjenta, 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali SIB, - ocena w skali ADCS-ADL₁₉. <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali CIBIC-plus (<i>Clinician's Impression-Based Impression of</i>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

	Jadad: 3/5.	<p>dawkach).</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLC. Pierwsze 1-2 tygodnie to faza pojedynczo zamaskowana. Dostosowanie dawki MEM możliwe było między 3-8 tygodniem w przypadku występowania działań niepożądanych. Pacjenci, którzy nie tolerowali dawki 20 mg/dobę do końca 8. tygodnia byli wycofywani z udziału w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> - zdolność widzenia i słyszenia na poziomie umożliwiającym udział w testach, - stabilny stan medyczny pacjenta, - dopuszczalne było stosowanie następujących leków w stabilnych dawkach: przeciw nadciśnieniu, przeciwzapalnych, diuretyków, środków przeczyszczających, antydepresantów, atypowych leków przeciwpsychotycznych, tokoferolu, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotna i aktywna choroba płuc, przewodu pokarmowego, nerek, wątroby, gruczołów endokrynych lub sercowo-naczyniowa, - klinicznie istotny niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, - objawy choroby psychicznej lub neurologicznej innej od choroby Alzheimera, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - rozpoznanie urojeń lub majaczeń według kryteriów DSM-IV, - aktywna choroba nowotworowa, - w wywiadzie uzależnienie od narkotyków w ciągu ostatnich 10 lat, - prawdopodobieństwo umieszczenia pacjenta w ośrodku opieki w ciągu najbliższych 6 miesięcy, - wcześniejsze leczenie MEM, - stosowanie leku eksperymentalnego w ciągu ostatnich 30 dni lub w czasie trwania jego okresów półtrwania (zależnie od tego co nastąpiło wcześniej) przed włączeniem do badania, - kobiety co najmniej 2 lata po menopauzie lub po zabiegu sterylizacji, - stosowanie inhibitorów ChE w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=178 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=171 (ITT). • PLC n=172 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=165 (ITT). 	<p>Change),</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali NPI - ocena w skali FAST (<i>Functional Assessment Staging Tool</i>), - ocena w skali BGP (<i>Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients</i>), - ocena w skali RUD. <p>Profil bezpieczeństwa.</p>
<p>Peskind 2006, Pomara 2006, kontynuacja badania – Ott 2006 <u>Źródło finansowania:</u> Forest Laboratories, Inc., New York, NY.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (42 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. <u>Okres leczenia w kontynuacji badania:</u> 28 tygodni (8 tygodni faza A, 20 tygodni faza B). Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do dawki 20 mg/dobę w 22. dniu trwania badania, podawanej w 2 dawkach). • PLC. Przez pierwsze 7-14 dni badanie było pojedynczo zamaskowane, następnie rozpoczęła się 24-tygodniowa faza podwójnie zamaskowana. Pacjenci, którzy przerwali udział w 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 10-22 punktów w skali MMSE, - wiek ≥50 lat, - wyniki obrazowania mózgu (TK lub MRI) wykonane w ciągu ostatnich 12 miesięcy potwierdzające diagnozę choroby Alzheimera, - godny zaufania opiekun uczestniczący w wizytach kontrolnych i nadzorujący przyjmowanie leków przez pacjenta, - uzyskanie ≥22 punktów w skali MADRS (<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>) oceniającej nasilenie depresji, - zdolność do przemieszczania się, - widzenie i słyszenie umożliwiające pacjentowi uczestniczenie w testach, - stabilny stan zdrowia, - pisemna zgoda pacjenta lub opiekuna na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie leków: przeciw nadciśnieniu tętniczemu, przeciwzapalnych, diuretyków, przeciwdepresyjnych, rysperydonu, olanzapiny, miłorzębu japońskiego (<i>Ginkgo biloba</i>), żeń-szenia i tokoferolu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotne i aktywne schorzenia: płuc, układu pokarmowego, nerek, wątroby, 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADAS-Cog, - ocena w skali CIBIC-Plus. <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali NPI, - ocena w skali ADCS-ADL₂₃. <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

		<p>badaniu w fazie podwójnie zamaskowanej z powodu działań niepożądanych mogli wejść do kontynuacji badania po przejściu fazy wypłukania trwającej 3-7 dni, pacjentom stopniowo zwiększano dawkę MEM co tydzień o 5 mg/dobę, rozpoczynając od dawki 5 mg/dobę, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę, w przypadku nietolerancji 20 mg/dobę, można ją było zredukować do 10 mg/dobę (dawka minimalna).</p> <p>W fazie A (RCT i podwójnie zamaskowanej) pacjentów podzielono na 4 grupy:</p> <p>A: zwiększanie dawki w okresie 4 tygodni, MEM w 2 dawkach, n=77,</p> <p>B: zwiększanie dawki w okresie 8 tygodni, MEM w 1 dawce, n=75,</p> <p>C: kontynuowanie podawania MEM w 2 dawkach, n=77,</p> <p>D: kontynuowanie podawania MEM w 1 dawce, n=72.</p> <p>Grupy A i B były wcześniej zrandomizowane do otrzymywania placebo, a grupy C i D do leczenia MEM. W fazie B otwartej badania wszyscy otrzymywali MEM 20 mg/dobę w 2 dawkach.</p>	<p>gruczołów endokrynych lub serowo-naczyniowe,</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotny niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, - zaburzenia psychiczne lub neurologiczne inne od choroby Alzheimera, - uzyskanie >4 punktów w skali <i>Hachinski Ischemia Score</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - urojenia lub majaczenia (zdefiniowane według kryteriów DSM-IV), - choroba nowotworowa niedawno lub aktualnie leczona lub objawy świadczące o aktywnej chorobie, - stosowanie neuroleptyków w postaci depot w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - pozytywny wynik testu próbki moczu na obecność zakazanych leków, - alkoholizm lub uzależnienie od narkotyków w ciągu ostatnich 10 lat, - wcześniejsze leczenie MEM, - stosowanie inhibitorów ChE lub leków eksperymentalnych w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania, - niechęć lub niezdolność przestrzegania schematu wizyt kontrolnych lub innych wymagań protokołu badania, - kobiety ≥2 lata po menopauzie lub po zabiegu sterylizacji. <p>Kontynuacja badania</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ukończenie udziału w fazie podwójnie zamaskowanej badania, - prawidłowe wyniki badań lekarski po zakończeniu fazy zamaskowanej badania w 24. tygodniu, - zdolność widzenia i słyszenia umożliwiaująca udział w testach. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotne zaburzenia w wynikach badań laboratoryjnych lub EKG, - aktywne schorzenia: płuc, układu pokarmowego, nerek, wątroby, gruczołów endokrynych, serowo-naczyniowe lub choroba nowotworowa, - objawy zaburzeń psychicznych lub neurologicznych lub demencji z towarzyszącymi omamami lub majaczeniem wg kryteriów DSM-IV lub inna choroba organiczna, - zaburzenia ciśnienia tętniczego krwi: nadciśnienie lub niedociśnienie (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi >180 mm Hg lub <90 mm Hg, rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi >105 mm Hg lub <50 mm Hg), - alkoholizm lub uzależnienie od narkotyków w przeciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - stosowanie inhibitorów ChE. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=201 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=196 (ITT). • PLC n=202 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=198 (ITT). <p>Kontynuacja badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM → MEM n=154 – faza A, n=147 (populacja bezpieczeństwa), N=138 (ITT) – faza B. • PLC → MEM n=160 – faza A, n=154 (populacja bezpieczeństwa), N=150 (ITT) – faza B. 	
<p>Bakchine 2008, Bakchine 2007 Źródło finansowania: H.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe (65 ośrodków w</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera i DSM-IV dla diagnozy demencji typu 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADAS-Cog,

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

Lundbeck A/S.	Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Francji, Grecji, Litwie, Holandii, Polsce, Hiszpanii, Szwecji, Włoch, Brytanii), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> . <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. Ocena w skali Jadad: 4/5.	MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do dawki 20 mg/dobę w ciągu pierwszych 3 tygodni trwania badania, podawanej w 2 dawkach). • PLC.	Alzheimera, - wyniki TK lub MRI potwierdzające diagnozę choroby Alzheimera wykonane w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - wiek ≥ 50 lat, - uzyskanie 11-23 punktów w skali MMSE, - godny zaufania opiekun uczestniczący w wizytach kontrolnych pacjenta, - pisemna zgoda pacjenta lub opiekuna na udział w badaniu, - w przypadku wcześniejszego stosowania inhibitorów ChE, konieczne było przerwanie ich stosowania ≥ 30 dni przed włączeniem do badania, - dopuszczalne było stosowanie: inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, leków przeciwzapalnych, β -blokerów, insuliny, blokerów receptora H ₂ , jeśli były one przyjmowane w stałej dawce przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania i w czasie jego trwania, - dopuszczalne było stosowanie: witaminy E, koenzymu Q, leków przeciwpsychotycznych atypowych (rysperydon ≤ 2 mg/dobę, olanzapina ≤ 10 mg/dobę lub kwetapina ≤ 100 mg/dobę), jeśli były one przyjmowane w stałej dawce przez ≥ 30 dni przed włączeniem do badania i w czasie jego trwania, - leków przeciwpsychotycznych atypowych nie można było stosować w ciągu 3 dni przed wizytą kontrolną, - dopuszczalne było przewlekłe stosowanie jedynie nieopiodowych leków przeciwbólowych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - demencja naczyniowa, demencja lub klinicznie istotna choroba neurologiczna inna od choroby Alzheimera, - ciężka depresja lub >4 punktów w skali <i>Hachinski Ischemia Score</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - współistniejące klinicznie istotne schorzenia lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, - stosowanie leków: przeciwkonwulsyjnych, przeciwparkinsonowskich, przeciwpsychotycznych klasycznych i w postaci depot, anksjolitycznych, nasennych, przeciwdepresantów niebędących selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitorów ChE lub leków eksperymentalnych. <u>Liczebność grup</u> • MEM n=318 (zrandomizowani, populacja APTS, populacja bezpieczeństwa), n=310 (populacja FAS), n=268 (populacja CS24). • PLC n=152 (zrandomizowani, populacja APTS, populacja bezpieczeństwa), n=151 (populacja FAS), n=135 (populacja CS24).	- ocena w skali CIBIC-Plus. <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - ocena w skali NPI, - ocena w skali ADCS-ADL ₂₃ . <u>Profil bezpieczeństwa.</u>
Schmidt 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Merz Pharma Austria GmbH.	RCT, podwójnie zaślepienie, jednoosrodkowe (1 ośrodek w Austrii), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> . <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 52 tygodni. Ocena w skali Jadad: 3/5.	• MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (dawkę MEM stopniowo zwiększano do dawki 20 mg/dobę w ciągu pierwszych 4 tygodni trwania badania, podawanej w 2 dawkach). • PLC.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 50 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV i NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie ≤ 4 punktów w skali <i>Hachinski Ischemia Score</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - uzyskanie 14-22 punktów w skali MMSE, - pacjenci, u których inhibitory ChE okazały się nieskuteczne lub nie były tolerowane oraz pacjenci z wynikiem >14 w skali MMSE, co wykluczało ich z leczenia innymi zarejestrowanymi lekami przeciw demencji, gdy przerwali stosowanie inhibitorami ChE, - pogorszenie stanu pacjenta (czyli uzyskanie <15 punktów w skali MMSE) dopuszczało możliwość zamiany placebo na memantynę (w sumie 3 przypadki w grupie kontrolnej otrzymującej	<u>Punkty końcowe:</u> - zmiana objętości mózgu oraz hipokampa, - lokalne zmiany stężenia NAA (N-acetyloasparaginy) i MI (mioinozytolu), - całkowita i lokalna zmiana tempa metabolizmu glukozy.

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

			<p>placebo),</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie inhibitorów ChE powinno zostać zakończone ≥ 4 tygodnie przed włączeniem do badania, - dobry stan zdrowia, zdolności do przemieszczania się oraz widzenie i słyszenie pacjentów pozwalające na udział w testach, - udział w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), - dopuszczalne było stosowanie leków przyjmowanych w stałej dawce przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania: atypowe neuroleptyki w niskich dawkach, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, nieaktywne ośrodkowo leki przeciw nadciśnieniu tętniczemu, leki przeciwzapalne, leki przeciwkrwotoczne i przeciwzakrzepowe, leki przeczyszczające, diuretyki, leki uspakajające lub nasenne, - pisemna zgoda pacjenta lub opiekuna na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie MEM przy włączeniu do badania lub przerwanie jej stosowania w trakcie badania, - zaburzenia psychiczne inne od choroby Alzheimera, - zaburzenia mózgowo-naczyniowe, - niestabilny stan zdrowia, - stosowanie leków: przeciwkonwulsyjnych, przeciwparkinsonowskich, barbituranów oraz miłorzębu japońskiego (Gingko biloba), leki nootropowe, ogólnie działające kortykosteroidy, insulina. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=18 (populacja ITT). • PLC n=18 (populacja ITT). <p>Zrandomizowano 37 pacjentów, 1 pacjent doświadczył klaustrofobii w trakcie badania MRI, nie otrzymał leku i został wykluczony.</p>	
<p>Rogers 1998 <u>Źródło</u> finansowania: Eisai Inc., Teaneck N.J. USA, Eisai Co. Ltd. Tokyo, Japonia.</p>	<p>RCT, podwójnie zaslepienie, wielośrodkowe (20 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 24/30 tygodnie. (24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej + 6 tygodni fazy wypłukania pojedynczo zamaskowanej). Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DON (tabletki) w dawce 5 lub 10 mg/dobę (leczenie DON rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę przez pierwszy tydzień, następnie dawkę zwiększano do 10 mg/dobę, w 1 dawce). • PLC. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV i NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera i DSM-III, - brak klinicznych objawów wskazujących na inną przyczynę demencji niż choroba Alzheimera, - wiek ≥ 50 lat, - brak chorób endokrynnych, w tym cukrzycy insulino-zależnej, - brak astmy i obturacyjnej choroby płuc, - brak klinicznie istotnej niekontrolowanej choroby przewodu pokarmowego, wątroby lub sercowo-naczyniowej, - uzyskanie 10-26 punktów w skali MMSE, - nasilenie demencji w skali CDR 1-2, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i jego opiekuna. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na inh bitory ChE, - stosowanie takryny i/lub innych eksperymentalnych leków w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem do badania, - stosowanie leków antycholinergicznymi, antykonwulsantów, antydepresantów, leków przeciw-psychotycznych, leków wpływających na aktywność ośrodkowego układu nerwowego. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DON (5 mg/dobę) n=154 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). • DON (10 mg/dobę) n=157 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). • PLC n=162 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). 	<p><u>Główne punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADAS-cog, - ocena w skali CIBIC-Plus. <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali MMSE, - ocena w skali CDR-SB (<i>Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes</i>), - ocena jakości życia. <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

<p>Krishnan 2003 <u>Źródło finansowania:</u> Eisai Inc., Teaneck N.J., Pfizer Inc.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (3 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 24/30 tygodnie. (24 tygodnie fazy podwójnie zamaskowanej + 6 tygodni fazy wyłukania pojedynczo zamaskowanej). Ocena w skali Jadad: 4/5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DON (tabletki) w dawce 10 mg/dobę (leczenie DON rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę przez 28 dni, następnie dawkę zwiększono do 10 mg/dobę, w 1 dawce). • PLC. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 50 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV i NINCDS dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - nasilenie demencji w skali CDR 1-2, - uzyskanie 10-26 punktów w skali MMSE, - uzyskanie ≤ 4 punktów w skali HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - dobry ogólny stan zdrowia, - pacjenci zdolni do poruszania się, - widzenie i słyszenie umożliwiające udział w testach, - zdolność do uczestniczenia w badaniu MRI, - kobiety co najmniej 2 lata po menopauzie lub po zabiegu sterylizacji, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i jego opiekuna. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowane zaburzenia psychiatryczne inne od choroby Alzheimera, - choroba naczyniowo-mózgowa, - niestabilny stan medyczny, - stosowanie leków psychotropowych. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DON n=34 (populacja ITT, bezpieczeństwa). • PLC n=33 (populacja ITT, bezpieczeństwa). 	<p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - średnia % zmiana w stężeniu NAA względem wartości wstępnych <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADAS-cog, - objętość hipokampa, - stężenie MI w mózgu. <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
<p>Homma 2000 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (54 ośrodki w Japonii), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DON (tabletki) w dawce 5 mg/dobę (leczenie DON rozpoczęto od dawki 3 mg/dobę przez 1 tydzień, następnie dawkę zwiększono do 5 mg/dobę, w 1 dawce). • PLC. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV dla diagnozy choroby Alzheimera, - nasilenie demencji w skali CDR 1-2, - uzyskanie 10-26 punktów w skali MMSE, - uzyskanie ≥ 15 punktów w skali ADAS-J-cog, - brak zmian w mózgu, które mogłyby odpowiadać za demencję wykazane w badaniu TK lub MRI wykonanych w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - uzyskanie < 5 punktów w skali HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i jego opiekuna. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - występowanie objawów neurobiologicznych takich jak: parkinsonizm, depresja, stare urazy głowy związane z wystąpieniem zaburzeń świadomości, - zaburzenia wzroku, słuchu lub afazja uniemożliwiający pacjentom udział w testach zdolności poznawczych, - pacjenci bez godnych zaufania opiekunów towarzyszących im, nadzorujących przyjmowanie leków i dostarczających wiarygodnych informacji na ich temat badaczom, - pacjenci z ciężkimi powłókaniami, - choroba wrzodowa. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DON n=134 (ITT), n=116 (populacja PC), n=136 (populacja bezpieczeństwa). • PLC n=129 (ITT), N=112 (populacja PC), N=131 (populacja bezpieczeństwa). 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADAS-J-cog (wersja japońska), - ocena w skali J-CGIC (<i>Clinical Global Impression of Change</i>; wersja japońska), <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali CDR-SB, - ocena w skali MEFIS (<i>Mental Function Impairment Scale</i>), - ocena w skali CMCS (<i>Caregiver-rated Modified Crichton Scale</i>), <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
<p>Winblad 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG, Basel, Szwajcaria</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (100 ośrodków w 21 krajach), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> (względem placebo, <i>non-inferiority</i> plastry</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RYW (kapsułki) w dawce 12 mg/dobę (dawkę RYW stopniowo zwiększono od dawki 3 mg/dobę do dawki 12 mg/dobę o 3 mg/dobę w 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 50-85 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV dla diagnozy demencji typu Alzheimera i NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - wyniki TK lub MRI potwierdzające diagnozę choroby Alzheimera, wykonane w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją do badania, - uzyskanie 10-20 punktów w skali MMSE, - przejście badań neurologicznych oraz 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADAS-cog, - ocena w skali ADCS-CGIC (<i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of</i>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

	vs kapsułki). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. Ocena w skali Jadad: 2/5.	ciągu pierwszych 4 tygodni trwania badania, podawanej w 2 dawkach, dopuszczalne było przerwanie czasowe lub zmniejszenie dawki). <ul style="list-style-type: none">• PLC,• RYW (9,5 mg/dobę, plastry 10 cm²),• RYW (17,4 mg/dobę, plastry 20 cm²)	laboratoryjnych, - mieszkanie z opiekunem lub codzienne odwiedziny opiekuna, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - zaawansowana, ciężka, postępująca lub niestabilna choroba, która mogłaby wpłynąć na wyniki badania lub zagrazić pacjentowi, - inna choroba od choroby Alzheimera, która mogłaby wyjaśnić demencję, - stosowanie leków eksperymentalnych, nowych leków psychotropowych lub dopaminergicznych, inhibitorów ChE lub leków cholinergicznych w ciągu 4 tygodni przed randomizacją do badania. <u>Liczebność grup</u> • RYW (12 mg/dobę, kapsułki) n=297 (zrandomizowani), n=294 (populacja bezpieczeństwa). • PLC n=302 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). • RYW (9,5 mg/dobę, plastry 10 cm ²) n=293 (zrandomizowani), N=291 (populacja bezpieczeństwa). • RYW (17,4 mg/dobę, plastry 20 cm ²) n=303 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa).	<i>Change</i>). <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> - ocena w skali ADCD/ADL (AD Cooperative Study/ Activities of Daily Living), - ocena w skali NPI, - ocena w skali MMSE, - ocena w skali TPCT (<i>Ten Point Clock-drawing Test</i>), - ocena w skali TMT-PA (<i>Trail Making Test – Part A</i>). <u>Pofil bezpieczeństwa.</u>
Feldman 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG, Basel, Szwajcaria.	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (37 ośrodków w Australii, Kanadzie, Irlandii, Włoszech, Południowej Afryce, Wiek kiej Brytanii), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> (względem placebo). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 26 tygodni. Ocena w skali Jadad: 4/5.	• RYW (kapsułki) w dawce 2-12 mg/dobę (dawkę RYW stopniowo zwiększano od dawki 2 mg/dobę do dawki 12 mg/dobę o 1 mg/dobę co tydzień do uzyskania maksymalnej tolerowanej dawki, w ciągu pierwszych 10 dni - 12 tygodni trwania badania, pacjenci, którzy nie tolerowali dawki 2 mg/dobę byli wycofywani z badania). • PLC .	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥50 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg DSM-IV dla diagnozy demencji typu Alzheimera i NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 10-26 punktów w skali MMSE, - godny zaufania opiekun, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna, - pacjenci ze zdiagnozowanymi i stabilnymi chorobami współistniejącymi takimi jak: nadciśnienie, cukrzyca insulinoniezależna, zapalenie stawów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciężka lub niestabilna choroba serca, ciężka choroba obturacyjna płuc lub inne choroby zagrażające życiu, - leki cholinergiczne lub suplementy zawierające prekursor acetylocholinesterazy, środki wspomagające pamięć, insulina, - leki psychotropowe, z wyjątkiem wodzianu chloralu, benzodiazepin o krótkim okresie półtrwania, haloperidolu stosowanych nie dłużej niż 3 dni i nie później niż 75 godziny przed pomiarem punktów końcowych z zakresu skuteczności. <u>Liczebność grup</u> • RYW (2 podzielone dawki) n=229 (zrandomizowani), n=228 (populacja bezpieczeństwa). • PLC n=222 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa). • RYW (3 podzielone dawki) n=227 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa).	<u>Główne punkty końcowe:</u> - ocena w skali ADAS-cog, - ocena w skali CIBIC-Plus. <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> - ocena w skali ADAS-cogA (<i>Alzheimer Disease Assessment Scale – cognitive-Attention</i>), - ocena w skali MMSE, - ocena w skali GDS, - ocena w skali PDS (<i>Progressive Deterioration Scale</i>). <u>Profil bezpieczeństwa.</u>
Cumbo 2014 <u>Źródło finansowania:</u> The Alzheimer and Dementia Unit of the Neurodegenerative disorder O.U. of the NHS District of Caltanissetta, Italy.	RCT, otwarte, jednoośrodkowe (we Włoszech), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> . <u>Okres leczenia i obserwacji:</u>	• MEM (brak danych w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę. • DON (brak danych w jakiej postaci) w dawce 10	<u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 10-24 punktów w skali MMSE, - w wywiadzie stopniowe pogarszanie się zdolności poznawczych, które postępowało w ciągu ostatnich co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania,	<u>Główne punkty końcowe:</u> - ocena w skali NPI, - ocena w skali BEHAVE-AD (<i>Behavioural Pathology in Alzheimer's</i>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

	1 rok. Ocena w skali Jadad: 2/5.	mg/dobę. • RYW (brak danych w jakiej postaci) w dawce 12 mg/dobę. • GAL (brak danych w jakiej postaci) w dawce 24 mg/dobę. Przez pierwsze 4 tygodnie stopniowo zwiększano dawki leków do dawki zaplanowanej lub tolerowanej.	- czas trwania edukacji co najmniej 5 lat, - obecność opiekuna dbającego o stosowanie się do zaleceń leczenia i dostarczającego wymaganych danych dotyczących oceny psychometrycznej i behawioralnej, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjentów i ich opiekunów, - dopuszczalne było kontynuowanie leczenia z zastosowaniem leków przyjmowanych w stałych dawkach: przeciw nadciśnieniu tętniczemu, przeciw krzepnięciu, blokerów kanałów wapniowych, diuretyków, obniżających poziom lipidów, przeciw cukrzycy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - choroba neurodegeneracyjna inna niż choroba Alzheimera, - wielozawałowa demencja lub w wywiadzie choroba mózgowo-naczyniowa, - współistniejąca ciężka choroba lub stan terminalny, które mogłyby wpłynąć na bezpieczne ukończenie udziału pacjenta w badaniu, - stosowanie inhibitorów ChE w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania, - aktualne stosowanie leków cholinomimetycznych, trójpierścieniowych przeciwdepresyjnych, neuroleptyków lub innych leków psychotropowych w czasie pierwszej wizyty kontrolnej lub w trakcie trwania badania, - występowanie bradykardii w badaniu EKG, - w wywiadzie uzależnienie od alkoholu, - odmowa podpisania zgody na udział w badaniu. <u>Liczebność grup</u> • MEM n=48 (zrandomizowani, populacja ITT i bezpieczeństwa). • DON n=42 (zrandomizowani, populacja ITT i bezpieczeństwa). • RYW n=46 (zrandomizowani, populacja ITT i bezpieczeństwa). • GAL n=41 (zrandomizowani, populacja ITT i bezpieczeństwa).	<i>Disease</i>). <u>Profil bezpieczeństwa.</u>
Tariot 2004, Van Dyck 2006, Cummings 2006, Schmitt 2006, Feldman 2006, Wirth 2012 (doniesienie konferencyjne) <u>Źródło finansowania:</u> Forest Research Institute, Forest Laboratories Inc.	RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe (37 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i> . <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. Ocena w skali Jadad: 3/5.	• MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, następnie stopniowo zwiększano ją o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę w ciągu 4 tygodni, w 2 podzielonych dawkach). • PLC. Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie podtrzymujące DON w stabilnej dawce przez cały okres badania.	<u>Kryteria włączenia:</u> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie 5-14 punktów w skali MMSE, - wiek ≥ 50 lat, - diagnoza choroby Alzheimera potwierdzona wynikami RM lub MRI wykonanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - stosowanie DON przez ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, w stałej dawce (5-10 mg/dobę) przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania, - godny zaufania opiekun nadzorujący przyjmowanie leków oraz towarzyszący w wizytach kontrolnych, - pobliskie miejsce zamieszkania, - zdolność do samodzielnego poruszania się lub z pomocą, - stabilny stan medyczny, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna, - dopuszczalne było stosowanie leków, takich jak: antydepresanty, leki przeciw nadciśnieniu, leki przeciwwzapalne, atypowe leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwparkinsonowskie, antykoagulanty, środki przeczyszczające, diuretyki, leku uspokajające/nasenne. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - klinicznie istotny niedobór witaminy B ₁₂ lub	<u>Główne punkty końcowe:</u> - ocena w skali SIB (<i>Severe Impairment Battery</i>), - ocena w skali ADCS-ADL ₁₉ (<i>19-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>). <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> - ocena w skali CIBIC-Plus, - ocena w skali NPI, - ocena w skali BGP, - ocena w skali FAST, - odpowiedź na leczenie. <u>Profil bezpieczeństwa.</u>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

			<p>kwasy foliowe,</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywna choroba płuc, przewodu pokarmowego, nerek, wątroby, gruczołów endokrynych, sercowo-naczyniowa, - inna choroba psychiczna lub neurologiczna, - klinicznie istotne zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym, potwierdzone wynikami tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, inne niż choroba Alzheimera, - demencja powikłana inną chorobą organiczną, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu. <p><u>Liczebność grup</u> MEM+DON n=203 (zrandomizowani), n=202 (populacja bezpieczeństwa), n=198 (mITT). PLC+DON n=201 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=197 (populacja mITT).</p>	
<p>Ashford 2011, NCT00255086 <u>Źródło finansowania:</u> Forest Research Institute, Forest Labs, Inc.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, jednoosrodkowe, w układzie równoległym, faza III, typu IIA, <i>superiority</i>, badanie pilotowe. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 54 tygodnie. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, następnie stopniowo zwiększano ją o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę po 3 tygodniach, w 2 podzielonych dawkach). • PLC. Pacjenci byli leczeni DON w czasie włączenia do badania. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z diagnozą prawdopodobnej choroby Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, - stabilny stan medyczny, - zdolność wypełnienia wymagań protokołu badania, - wiek ≥50 lat, - uzyskanie 7-28 punktów w skali MMSE, - znajomość języka angielskiego, - opiekun wyrażający zgodę na udział w badaniu i nadzorowanie stosowanie się pacjenta do zaleceń leczenia, - zdolność pacjenta do doustnego przyjmowania leków, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba Parkinsona, - przeciwwskazania do prowadzenia badań metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS), - choroba psychiczna lub neurologiczna (np. napady padaczkowe, klinicznie istotny wylew, uraz głowy z towarzyszeniem utraty przytomności, ciężka choroba psychiczna wg kryteriów DSM-IV np. psychoza, ciężka depresja, choroba dwubiegunowa, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków), - demencja spowodowana zespołem Korsakoff'a lub chorobą zakaźną np. chorobą Creutzfeldt-Jacoba, wirusem: opryszczki, zapalenia opon mózgowych lub HIV, - ciężkie zaburzenia czuciowe uniemożliwiające pacjentowi udział w badaniu, - inne choroby lub wyniki badań laboratoryjnych lub stosowane leki uniemożliwiające udział w badaniu np. klinicznie istotna i niestabilna choroba: hematologiczna, wątroby, sercowo-naczyniowa, płuc, przewodu pokarmowego, gruczołów endokrynych, metaboliczna, nerek lub inna choroba układowa, - przeciwwskazania do stosowania MEM np. nadwrażliwość, - w wywiadzie napady padaczkowe w ciągu ostatnich 5 lat przed włączeniem do badania, - liczba płytek krwi <100 000 mm³, - w wywiadzie klaustrofobia, - obecność implantów lub innych metalowych elementów w ciele. <p><u>Liczebność grup</u> • MEM+DON n=7 (zrandomizowani). • PLC+DON n=6 (zrandomizowani).</p>	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena atrofia mózgu z zastosowaniem metody spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS). <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena zdolności poznawczych w skali ADAS-cog.
<p>Lorenzi 2011 <u>Źródło</u></p>	<p>RCT, otwarte, w układzie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEM (brak danych) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS- 	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

<p><u>finansowania:</u> N.125/2004 of the Italian Ministry of Health, Lundbeck Italia SpA Pharmaceutical.</p>	<p>równoległym, jednoosrodkowe (1 ośrodek we Włoszech), typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 6 miesięcy. Ocena w skali Jadad: 2/5.</p>	<p>w jakiej postaci) w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, następnie stopniowo zwiększano ją o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę, brak danych w ilu dawkach podawano lek na dobę).</p> <p>• PLC. Pacjenci otrzymywali leczenie inhibitorami ChE.</p>	<p>ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera,</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzyskanie ≥ 2 punktów w skali CDR (<i>Clinical Dementia Rating scale</i>), - stosowanie inhibitorów ChE przez ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - dopuszczalne było stosowanie następujących leków/suplementów w stałej dawce: antydepresantów, leków przeciwzapalnych, leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu, antykoagulantów, diuretyków, leków nasennych i wysokich dawek witaminy E, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w wywiadzie przejściowy incydent niedokrwienny lub wylew, uraz głowy, - w wywiadzie uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, - leczenie kortykosteroidami, - utrata masy ciała, - uzyskanie ≥ 4 punktów w zmodyfikowanej skali HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM+inhibitor ChE n=8 (zrandomizowani). • PLC+inhibitor ChE n=7 (zrandomizowani). 	<ul style="list-style-type: none"> - ocena zdolności poznawczych, - ocena stanu umysłowego w skali: MMSE, - ocena sieci standardowej aktywności mózgu DMN (<i>Default Mode Network</i>).
<p>Hermann 2013, NCT00857649 kontynuacja badania – NCT00857233 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> H. Lundbeck A/S.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloosrodkowe (32 ośrodki w Kanadzie), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. <u>Okres leczenia i obserwacji w kontynuacji badania:</u> 24 tygodnie Ocena w skali Jadad: 4/5.</p>	<p>• MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, następnie stopniowo zwiększano ją o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę w ciągu 4 tygodni, podawanej w 1 dawce).</p> <p>• PLC. Wszyscy pacjenci wymagali terapii podtrzymującej inhibitorami ChE w stabilnej dawce (DON, RYW, GAL) przez okres trwania badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie ≥ 8 i ≤ 18 punktów w skali MMSE, - wiek ≥ 50 lat, - stosowanie inhibitorów ChE (DON, RYW, GAL) przez ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania, w stałej dawce przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania, - godny zaufania opiekun nadzorujący przyjmowanie leków oraz towarzyszący w wizytach kontrolnych, - pobliskie miejsce zamieszkania, - stabilny stan medyczny, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna, - uzyskanie ≥ 13 punktów w skali NPI i ≥ 1 punktu w subskali NPI dotyczącej oceny pobudzenia/agresji, - dopuszczalne było stosowanie leków w ramach terapii chorób współistniejących w stałych dawkach: antydepresantów, leków przeciw nadciśnieniu tętniczemu, leków przeciwzapalnych, atypowych leków przeciwpsychotycznych, antykoagulantów, leków przeczyszczających, diuretyków, leków uspokajających/nasennych, - po włączeniu do badania, rozpoczęcia leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi i/lub antydepresantami dopuszczalne było po wizycie kontrolnej w 4. tygodniu trwania badania w przypadku pogorszenia zachowania ocenianego w skali NPI (wzrost o ≥ 3 punkty w skali NPI lub wzrost o ≥ 1 punkt w subskali NPI dotyczącej oceny pobudzenia/agresji) i stan pacjenta usprawiedliwiał przewlekłe stosowanie leków przeciwpsychotycznych lub antydepresantów, dostosowanie dawki lub przerwanie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi i/lub antydepresantami możliwe było po wizycie kontrolnej w 4. tygodniu trwania badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niestabilny stan medyczny pacjenta, - inna choroba psychiczna lub neurologiczna np. wylew, choroba Parkinsona, napady padaczkowe, uraz głowy z towarzyszącą utratą przytomności w ciągu ostatnich 5 lat przed włączeniem do badania, 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali NPI, - ocena w skali SIB. <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali CIBIC-Plus, - ocena w skali ADCS-ADL₁₉, - ocena w skali CMAI (<i>Cohen-Mansfield Agitation Inventory</i>). <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

			<ul style="list-style-type: none"> - demencja powikłana inną chorobą organiczną, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu. <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>MEM+inhibitor ChE n=182 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=151 (populacja FAS).</p> <p>PLC+inhibitor ChE n=187 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=155 (populacja FAS).</p> <p>Kontynuacja badania: MEM+inhibitor ChE n=297.</p>	
<p>Fox 2012, NCT00371059</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (brak danych o liczbie ośrodków), fazy IV, podtyp IIA, <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 tygodni. Ocena w skali Jadad: 4/5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEM (brak danych w jakiej formie) w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, następnie stopniowo zwiększano ją o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę, podawanej w 2 podzielonych dawkach). • PLC. Dopuszczano stosowanie leków psychotropowych, w tym inhibitorów ChE. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskanie ≤19 punktów w skali SMMSE, - uzyskanie ≤4 punktów w zmodyfikowanej skali HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - wiek ≥45 lat, - w wywiadzie ≥2 tygodnie klinicznie istotnego pobudzenia (wymagającego leczenia) z oceną w skali CMAI ≥45 punktów, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i jego opiekuna. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie memantyny w okresie 4 tygodni przed włączeniem do badania, - stosowanie inhibitorów ChE krócej niż 3 miesiące, - zmiana dawki w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania leków przeciwpyschotycznych, antydepresantów, benzodiazepin, leków nasennych lub litu, - stosowanie leków przeciwparkinsonowskich, - nadwrażliwość na MEM, - padaczka, w wywiadzie konwulsje lub napady padaczkowe lub stosowanie leczenia przeciwpadaczkowego, - równoczesne stosowanie antagonistów NMDA, np amantadyny, ketaminy lub deksmetorfanu, - niedawno przeżyty zawał serca, niewyrównana zastoinowa niewydolność serca, - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze krwi, - ciężka, niestabilna lub słabo kontrolowana choroba, - stan pacjenta, który w ocenie badacza może wpłynąć na jego udział i ukończenie badania. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM+inhibitor ChE n=74 (zrandomizowani), n=72 (ITT). • PLC+inhibitor ChE n=79 (zrandomizowani), n=77 (ITT). 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali CMAI (<i>Cohen-Mansfield Agitation Score</i>) w 6. tygodniu trwania badania. <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali CMAI w 12. tygodniu trwania badania, - ocena w skali NPI, - ocena w skali CGI-C (<i>Clinical Global Impression Change</i>), - ocena w skali SMMSE, - ocena w skali SIB w 6. i 12. tygodniu trwania badania. <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
<p>Porsteinsson 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Forest Laboratories Inc., New York, NY.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (38 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodnie. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, następnie stopniowo zwiększano ją o 5 mg/dobę co tydzień, do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę w ciągu 4 tygodni, podawanej w 1 dawce). • PLC. Pierwsze 1-2 tygodnie badania 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥50 lat, - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - diagnoza choroby Alzheimera potwierdzona wynikami MRI lub TK wykonanych w ciągu ostatniego roku przed włączeniem do badania, - uzyskanie 10-22 punktów w skali MMSE, - stosowanie inhibitorów ChE (DON, RYW, GAL) przez ≥6 miesięcy przed włączeniem do badania, w stałej dawce (DON w dawce 5 lub 10 mg/dobę, RYW w dawce 6, 9 lub 12 mg/dobę, GAL w dawce 16 lub 24 mg/dobę) przez ≥3 miesiące przed włączeniem do badania, - godny zaufania opiekun nadzorujący przyjmowanie leków oraz towarzyszący w wizytach kontrolnych, - zdolność do poruszania się, - widzenie i słyszenie umożliwiające udział 	<p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADAS-cog, - ocena w skali CIBIC-Plus. <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADCS-ADL₂₃ (<i>23-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory</i>), - ocena w skali NPI, - ocena w skali MMSE, - ocena w skali

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

		<p>przed randomizacją były pojedynczo zamaskowane, w celu oszacowania stosowania się do zaleceń leczenia przez pacjentów. W okresie 3-8 tygodnia trwania badania możliwe było dostosowanie dawki MEM do potrzeb pacjenta w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Pacjenci otrzymywali terapię podtrzymującą inhbitorami ChE (DON, RYW, GAL).</p>	<p>pacjenta w testach,</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzyskanie <22 punktów w skali MADRAS oceniającej nasilenie depresji, - stabilny stan medyczny, - kobiety co najmniej 2 lata po menopauzie lub po zabiegu sterylizacji, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta i opiekuna. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotna i aktywna choroba: płuc, przewodu pokarmowego, nerek, wątroby, gruczołów endokrynnych, sercowo-naczyniowa, - klinicznie istotny niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, - objawy choroby psychicznej lub neurologicznej potwierdzone wynikami TK lub MRI, - demencja powikłana inną chorobą organiczną lub choroba Alzheimera, której towarzyszą omamy i majaczenie, - aktualna terapia przeciwnowotworowa lub ukończenie jej 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - uzyskanie >4 punktów w zmodyfikowanej skali HIRS oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, - uzależnienie od narkotyków, - udział w badaniu klinicznym lub stosowanie leku eksperymentalnego w ciągu ostatnich 30 dni (lub 5 okresów półtrwania leku, w zależności od tego co nastąpiło wcześniej) przed włączeniem do badania, - pozytywny wynik testu moczu na obecność narkotyków, - prawdopodobieństwo umieszczenia pacjenta w ośrodku opieki w trakcie trwania badania, - wcześniejsze leczenie MEM lub udział w badaniu klinicznym nad efektywnością MEM, - prawdopodobieństwo przerwania terapii inhbitorami ChE w trakcie trwania badania. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM + inhibitor ChE n=217 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa, n=214 (ITT)). • PLC + inhibitor ChE n=216 (zrandomizowani, populacja bezpieczeństwa, n=213 ITT). 	<p>RUD.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>
<p>Wilkinson 2012, NCT00862940 <u>Źródło finansowania:</u> H. Lundbeck A/S, Merz Pharmaceuticals GmbH.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (31 ośrodków we Francji, Niemczech, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 52 tygodni. Ocena w skali Jadad: 3/5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą stopniowo zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki 20 mg/dobę w ciągu pierwszych 4 tygodni trwania badania, podawanej w 2 dawkach). • PLC. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥50 lat, - spełnienie standardowych kryteriów według NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - diagnoza prawdopodobnej choroby Alzheimera potwierdzona wynikami badania MRI, - uzyskali ≥12-≤20 punktów w skali MMSE, - dobry ogólny stan zdrowia pacjenta, - pacjent zdolny do przemieszczania się samodzielnie lub z pomocą, - godny zaufania opiekun, - płynna znajomość języka obowiązującego w danym kraju, - kobiety ≥2 lata po menopauzie lub po przebytym zabiegu sterylizacji, - dopuszczalne było aktualne lub wcześniejsze leczenie inhibitorami ChE, - pisemna zgodna na udział w badaniu pacjenta lub opiekuna. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - objawy klinicznie istotnego i aktywnego schorzenia: płuc, układu pokarmowego, nerek, wątroby, narządów endokrynnych, układu sercowo-naczyniowego, niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca lub innymi chorobami, - ciężkie zaburzenia czynności nerek, 	<p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena tempa atrofii mózgu. <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena tempa atrofii hipokampa, - ocena w skali COWAT (<i>Controlled Oral Word Association Test</i>), - ocena w skali CFT (<i>Category Fluency Test</i>), - ocena w skali SIT (<i>Stroop Interference Test</i>), - ocena w skali OT (<i>Orientation Test</i>), - ocena w skali MMSE, - ocena w skali NPI.

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

			<ul style="list-style-type: none"> - wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze krwi, - nadwrażliwość na MEM, amantadynę, rymantydynę lub laktozę, - klinicznie istotne choroby neurodegeneracyjne lub inne ciężkie choroby neurologiczne inne od choroby Alzheimera, - pacjenci, u których nie można było wykonać rezonansu magnetycznego w fazie przesiewowej badania lub podczas kolejnych wizyt, - uzyskanie >4 punktów w skali <i>Hachinski Ischemia Score</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - przewidywana możliwość znalezienia się pacjenta w ośrodku opieki w okresie następnych 12 miesięcy. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=134 (zrandomizowani), n=133 (populacja APRS, bezpieczeństwa, FAS), n=110 (populacja FAS-MRI). • PLC n=144 (zrandomizowani, populacja APRS, bezpieczeństwa), n=142 (populacja FAS), n=118 (populacja FAS-MRI). 	<u>Profil bezpieczeństwa.</u>
<p>Saxton 2012, NCT00469456 <u>Źródło finansowania:</u> Fores Laboratories, Inc.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (25 ośrodków w Australii, Południowej Afryce, Nowej Zelandii), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12 tygodni.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki w dawce 20 mg/dobę (leczenie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą zwiększono co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki 20 mg/dobę w 4. tygodniu, w 2 podzielonych dawkach). • PLC. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 50 lat, - pacjenci anglojęzyczni, - spełnienie standardowych kryteriów według NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - uzyskali 10-19 punktów w skali MMSE w fazie przesiewowej i przy rozpoczęciu badania, - wyniki TK lub MRI wykonane w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - stosowanie inhibitorów ChE było dozwolone, jeśli stosowane były w stałej dawce przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania i czasie jego trwania, - uczestniczenie w badaniu lekarskim, badaniach laboratoryjnych i EKG w fazie przesiewowej, - pacjenci zdolni do przemieszczania się samodzielnie lub z pomocą, - pacjenci, których widzenie i słyszenie pozwala na udział w testach, - kobiety ≥ 2 lata po menopauzie lub poddane zabiegowi sterylizacji, - godny zaufania opiekun, mówiący w języku angielskim, gotowy towarzyszyć pacjentowi w czasie wizyt kontrolnych oraz spędzający z nim wystarczająco dużo czasu, aby wykryć potencjalne zmiany w zdolnościach poznawczych, komunikacyjnych i w ogólnym funkcjonowaniu pacjenta, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjenta lub jego opiekuna. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotne i aktywne schorzenie: płuc, przewodu pokarmowego, nerek, wątroby, narządów endokrynnych, układu sercowo-naczyniowego lub choroba nowotworowa, - objawy zaburzeń psychicznych lub neurologicznych innych od choroby Alzheimera, - demencja, której towarzyszą inne organiczne zmiany w mózgu lub ciężkie urojenia, - klinicznie istotne niedobory witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego, - uzyskanie >4 punktów w skali <i>Hachinski Ischemia Score</i> oceniającej ryzyko niedokrwienia mózgu, - nadciśnienie tętnicze krwi: ciśnienie skurczowe >180 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe >100 mm Hg, - niedociśnienie tętnicze krwi: ciśnienie skurczowe <90 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe <50 mm Hg, 	<p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali FLCI (<i>Functional Linguistic Communication Inventory</i>). <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ASHA FACS (<i>American Speech-Language-Hearing Association Functional Linguistic Communication Inventory</i>): subskale: SC (<i>Social Communication</i>) i CBN (<i>Communication of Basic Needs</i>), - ocena w skali CGI-C, - ocena w skali OPT (<i>Oral Production Test</i>), - ocena w skali CPBQ (<i>Caregiver Perceived Burden Questionnaire</i>). <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

			<ul style="list-style-type: none"> - alkoholizm lub uzależnienie od narkotyków w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania, - objawy upośledzenia czynności nerek lub ciężkie zaburzenia czynności nerek, - wcześniejsze leczenie MEM lub udział w badaniu klinicznym z zastosowaniem MEM lub nadwrażliwość na amantadynę lub rymantadynę, - udział w badaniu klinicznym z zastosowaniem leku eksperymentalnego lub leczenie lekiem eksperymentalnym w ciągu ostatnich 30 dni przed włączeniem do badania (lub przed upływem 5 okresów półtrwania leku, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze), - prawdopodobieństwo znalezienia się pacjenta w ośrodku opieki w czasie trwania badania, - inne czynniki, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na ukończenie udziału w badaniu pacjenta lub jego opiekuna. <p><u>Liczebność grup</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MEM n=136 (randomizowani), n=133 (populacja ITT), n=135 (populacja bezpieczeństwa). • PLC n=129 (randomizowani), n=124 (ITT), n=129 (populacja bezpieczeństwa). 	
<p>Dysken2014, Dysken 2014, Dysken 2008, NCT00235716</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program.</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (14 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), w układzie równoległym, typu IIA, <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 6 miesięcy-4 lata.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEM (tabletki) w dawce 20 mg/dobę (podawanie MEM rozpoczęto od dawki 5 mg/dobę, którą zwiększano co tydzień o 5 mg/dobę do uzyskania dawki docelowej 20 mg/dobę po 4 tygodniach, podawanej w 2 dawkach) + inhibitor ChE. • PLC + inhibitor ChE. • witamina E (kapsułki) w dawce 2000 jednostek/dobę (podawana doustnie w 2 dawkach) + inhibitor ChE. • MEM w dawce 20 mg/dobę + witamina E w dawce 2000 jednostek/dobę + inhibitor ChE. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - spełnienie standardowych kryteriów wg NINCDS-ADRDA dla diagnozy prawdopodobnej choroby Alzheimera, - obecność opiekuna (krewnego, przyjaciela) dbającego o stosowanie się do zaleceń leczenia, towarzyszącego podczas wizyt kontrolnych i oceniającego stan zdrowia pacjenta, - uzyskanie 12-26 punktów w skali MMSE, - stosowanie dawki podtrzymującej inhibitorów cholinesterazy przez co najmniej 4 tygodnie, - zgoda na nie stosowanie witaminy E i/lub MEM, - pisemna zgoda na udział w badaniu pacjentów i ich opiekunów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ze zdiagnozowaną pierwotną demencją inną niż choroba Alzheimera (np. demencją naczyniową, demencją z ciałami Lewy'ego, demencją czołowo-skroniową, niedoborem witaminy E, niedoczynnością tarczycy), - występowanie ciężkiej depresji, delirium, uzależnienia od alkoholu lub substancji psychoaktywnych, schizofrenii lub zaburzeń urojeniowych zdiagnozowanych zgodnie z kryteriami DSM-IV, - niekontrolowana choroba systemowa, która mogłaby wpłynąć na udział w badaniu lub oczekiwany czas życia poniżej 1 roku, - ciąża lub planowana ciąża, - udział w innym badaniu klinicznym, - aktualne stosowanie więcej niż 1 inhibitora cholinesterazy, - aktualne stosowanie warfaryny, - stosowanie suplementów witaminy E w ciągu ostatnich 2 tygodni przed włączeniem do badania, - stosowanie MEM w ciągu ostatnich 4 tygodni przed włączeniem do badania lub jej nietolerancja, - oszacowany klirens kreatyniny <5 mL/minutę, - stosowanie amantadyny w ciągu ostatnich 2 tygodni przed włączeniem do badania. <p><u>Liczebność grup</u></p> <p>MEM + PLC + inhibitor ChE n=155 (randomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=142 (skuteczność).</p> <p>PLC + inhibitor ChE n=152 (randomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=140 (skuteczność).</p> <p>witamina E + PLC + inhibitor ChE n=152 (randomizowani, populacja bezpieczeństwa),</p>	<p><u>Główny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali ADCS-ADL. <p><u>Dodatkowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali MMSE, - ocena w skali ADAS-cog, - ocena w skali zależności od opiekuna (<i>Dependence Scale</i>), - ocena w skali NPI, - ocena w skali CAS wpływu choroby na funkcjonowanie opiekunów (<i>Caregiver Activity Survey</i>). <p><u>Profil bezpieczeństwa.</u></p>

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

			n=140 (skuteczność). MEM + witamina E + inhibitor ChE n=154 (randomizowani, populacja bezpieczeństwa), n=139 (skuteczność).
--	--	--	---

ADAS-Cog – Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive, ADAS-cogA – Alzheimer Disease Assessment Scale – cognitive-Attention, ADAS-J-cog – Alzheimer’s Disease Assessment Scale, ADCD/ADL – AD Cooperative Study/ Activities of Daily Living, ADCS-ADL – Alzheimer’s Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory, ADCS-ADL₁₉ – 19-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, ADCS-ADL₂₃ – 23-item AD Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory, ADCS-CGIC – Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change, ASHA FACS – American Speech-Language-Hearing Association Functional Linguistic Communication Inventory, BADLS – Bristol Activities of Daily Living Scale, BEHAVE-AD – Behavioural Pathology in Alzheimer’s Disease, BGP – Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients, CAS – Caregiver Activity Survey, CBN – Communication of Basic Needs, CDR – Clinical Dementia Rating scale, CDR-SB – Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes, CFT – Category Fluency Test, CGI-C – Clinical Global Impression Change, CIBIC-plus – Clinician’s Impression-Based Impression of Change, CIBIC-Plus – Clinician’s Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input, CMAI – Cohen-Mansfield Agitation Inventor, CMCS – Caregiver-rated Modified Crichton Scale, COWAT – Controlled Oral Word Association Test, CPBQ – Caregiver Perceived Burden Questionnaire, DEMQOL-Proxy – Dementia Quality of Life, DMN – Default Mode Network, DON – donepezil, FAS – Functional Assessment Staging scale, FAST – Functional Assessment Staging Tool, FLCI – Functional Linguistic Communication Inventory, GAL – galantamina, GDS – Global Deterioration Scale, GHQ-12 – General Health Questionnaire 12, HIRS – Hachinski Ischemic Rating Scale, J-CGIC – Clinical Global Impression of Change, MENFIS – Mental Function Impairment Scale, MMSE – Mini-Mental State Examination, MRS – spektroskopii rezonansu magnetycznego, NINCDS-ADRDA – Narodowy Instytut Zaburzeń Neurologicznych, Komunikacji i Udarów – Stowarzyszenie chorych na chorobę Alzheimera i choroby pokrewne, NPI – Neuropsychiatric Inventory, OPT – Oral Production Test, PDS – Progressive Deterioration Scale, RUD – Resource Utilization in Dementia, RYW – rywastygmina, SIB – Severe Impairment Battery, SIT – Stroop Interference Test, SMMSE – Standardized Mini-Mental State Examination, TMT-PA – Trail Making Test – Part A, TPCT – Ten Point Clock-drawing Test.

Tabela 13. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tab 120 AKL wnioskodawcy].

Nazwa skali/kwestionariuszy	Opis skali/kwestionariusza
Skala ADAS-cog (ang. <i>Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>)	skala oceny zdolności poznawczych: punktacja od 0 do 70, wyższy wynik oznacza gorsze funkcje poznawcze, obejmuje domeny: pamięć, zdolności werbalne, orientację, rozumowanie, prakse (ruchy celowe).
Skala ADCS-ADL ₂₃ (ang. <i>Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory</i>)	skala oceny sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności dokonana przez opiekuna: punktacja 0-54 punktów w wersji z 19 pozycjami i 0-78 punktów w wersji z 23 pozycjami, wyższy wynik oznacza lepszą sprawność.
Skala ASHA FACS (ang. <i>Functional Assessment of Communication Skills for Adults</i>)	skala oceny zdolności komunikacyjnych: punktacja od 0 do 301, wyższy wynik oznacza lepsze zdolności komunikacyjne, obejmuje subskale CBN (ang. <i>Communication of Basic Needs</i>) – oceniającą zdolność komunikacji podstawowych potrzeb oraz SC (ang. <i>Social Communication</i>) – oceniającą zdolności komunikacyjne w kontekście interakcji społecznych.
Skala BADLS (ang. <i>Bristol Activities of Daily Living Scale</i>)	skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, punktacja 0-60 punktów, wyższy wynik oznacza mniejszą sprawność.
Skala BEHAVE-AD (ang. <i>Behavioral symptoms in Alzheimer’s Disease</i>)	skala oceny objawów behawioralnych, ocena 25 objawów, każdy za 0-3 punkty, uzyskany wynik wynosi od 0 do 75 punktów, im wyższy wynik tym większe nasilenie objawów, skala obejmuje ocenę 7 domen: paranoidalne lub urojeniowe poglądy, omamy, zaburzenia aktywności, agresję, zaburzenia cyklu dobowego, zaburzenia afektywne, lęki i fobie.
Skala BGP (ang. <i>Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients</i>)	skala oceny zachowania u pacjentów geriatrycznych, obejmuje 35-pozycji, jej subskala oceniająca zależność chorego od opiekuna (ang. <i>BGP care dependance subscale</i>) obejmuje 23 pozycje.
Skala CAS (ang. <i>Caregiver Activity Survey</i>)	skala oceny obciążenia opiekuna pacjenta, dotycząca 6 głównych obszarów codziennej aktywności: nadzoru, komunikacji, ubierania, karmienia, dbałości o wygląd, transportu, opiekunowie określają czas przeznaczony na poszczególne czynności.
Skala CGI-C (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i>)	skala ogólnej oceny stanu pacjenta dokonana przez lekarza przy uwzględnieniu informacji od opiekuna pacjenta, punktacja 0-7: od 1 – bardzo duża poprawa do 7 – bardzo duże pogorszenie, 4 – brak zmian.
Skala CIBIC-Plus (ang. <i>Clinician’s Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i>)	skala ogólnej oceny zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza i uwzględniająca udział opiekuna: punktacja od 1 do 7, wyższy wynik oznacza pogorszenie zdolności pacjenta do pojmowania, ocena obejmuje domeny: zdolności poznawcze, sprawność w wykonywaniu codziennych czynności, zachowanie, ogólny stan pacjenta.
Skala CMAI (ang. <i>Cohen-Mansfield Agitation Score</i>)	skala oceny pobudzenia Cohen-Mansfield: punktacja od 0 do 203, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze, ocena 29 pozycji związanych z pobudzeniem wynikającym z pogorszenia zdolności poznawczych pacjenta, każda jest oceniana od 0 do 7 punktów, oceniane zachowania: wędrowanie, agresja, niewłaściwe odpowiedzi, gromadzenie, seksualne odhamowanie.

Skala DEMQOL-Proxy (ang. <i>Dementia Quality of Life</i>)	skala oceny jakości życia, punktacja 31-134 punktów, wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
Skala FAST (ang. <i>Functional Assessment Staging Tool/ scale</i>)	skala oceny sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, obejmuje 7 stadiów: 1. stadium – norma, 7. stadium – ciężka demencja.
Skala FLCI (ang. <i>Functional Linguistic Communication Inventory</i>)	skala oceny zdolności komunikacyjnych: punktacja od 0 do 87, wyższy wynik oznacza lepsze zdolności komunikacyjne, obejmuje 10 domen: pozdrowienia i nazywanie, odpowiadanie na pytania, pisanie, podpisywanie korespondencji, porównywanie, czytanie, wypełnianie instrukcji, pantomimę, gestykulację, konwersację.
Skala GDS (ang. <i>Global Deteriotation Scale</i>)	skala ogólnej deterioracji, obejmuje 7 stadiów, stadium 1 – norma, a stadium 7 – ciężka demencja, ocena dotyczy zdolności poznawczych, sprawności w wykonywaniu codziennych czynności, zachowania.
Kwestionariusz GHQ-12 (ang. <i>General Health Questionnaire</i>)	skala oceny stanu zdrowia opiekuna, punktacja 0-12 punktów, wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów psychologicznych u opiekuna, stosowany również w ocenie stanu starszych osób.
Skala MMSE/ SMMSE (ang. <i>Standardized/ Mini-Mental State Examination</i>)	standaryzowana krótka skala oceny stanu umysłowego: punktacja od 0 do 30, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze, ocena obejmuje 5 obszarów aktywności poznawczej: orientację, pamięć, uwagę, przypomnianie, słownictwo, prakcję konstrukcyjną
Skala NPI (ang. <i>Neuropsychiatric Inventory</i>)	skala oceny objawów neuropsychicznych: punktacja od 0 do 144, wyższy wynik oznacza więcej objawów behawioralnych i psychologicznych, obejmuje 12 domen: urojenia, halucynacje, pobudzenie/agresję, dysfurię, lęk, euforię, apatię, odhamowanie, drażliwość/chwiejność emocjonalną, zaburzenia motoryczne, zaburzenia zachowania występujące w nocy, zaburzenia apetytu i jedzenia. Obejmuje subskalę <i>NPI-Distress</i> – ocenia obciążenie opiekuna, punktacja 0-60 punktów, wyższy wynik oznacza większe obciążenie.
Skala RUD (ang. <i>Resource Utilization in Dementia</i>)	skala oceny wykorzystania środków z zakresu ochrony zdrowia w przebiegu demencji, obejmuje ocenę: leku, częstości i czasu trwania hospitalizacji, wizyt w ośrodkach zdrowia, stosowania dodatkowych leków, zamieszkania, korzystania z opieki społecznej, czas poświęcony na opiekę nad pacjentami oraz zwolnienia w pracy, wypełniania przez pacjentów i opiekunów.
Skala SIB (ang. <i>Severe Impairment Battery</i>)	skala oceny zaburzeń poznawczych: punktacja od 0 do 100, wyższy wynik oznacza lepsze funkcje poznawcze, mniej niż 63 punkty oznacza ciężkie zaburzenia, ocena obejmuje 6 domen: interakcje społeczne, pamięć, zdolności werbalne, orientację, percepcję wzrokową, uwagę, prakcję (ruchy celowe), zdolność konstruowania.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz opisano inne elementy metodyki badań, nieujęte w ww. skali.

Wszystkie badania były podwójnie zaślepienie, z wyjątkiem 2 badań (Cumbo 2014, Lorenzi 2011), które były otwarte. RCT przeprowadzono w układzie równoległym. Wszystkie badania dotyczyły udowodnienia wyższości interwencji nad placebo, tylko w 1 badaniu (Howard 2012) nie podano hipotezy. W większości były to badania umiarkowanej jakości (3-4/5 pkt wg skali Jadad), co wynikało głównie z braku informacji o metodzie randomizacji i zaślepienia, 5 badań (Reisberg 2003, Winbland 2007, Cumbo 2014, Lorenzi 2011, Dysken 2014) charakteryzowało się słabą jakością (2/5 pkt w skali Jadad), czyli nie zastosowano randomizacji, nie podano informacji o metodzie randomizacji i zaślepienia, lub podano niewłaściwą metodę randomizacji (blokowa), a 1 badanie (Saxton 2012) – wysoką jakości (5/5 pkt w skali Jadad).

Poniżej opisano metodykę badań w podziale na uwzględnioną populację oraz porównania.

1) W populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu:

MEM vs PLC

Wyniki badań Peskind 2006 i Bakchine 2008 skumulowano w metaanalizie. Do badania Bakchine 2008 włączano pacjentów, którzy wcześniej stosowali inhibitory cholinesterazy, ale przerwali to leczenie na ≥ 30 dni przed wizytą skriningową (37,2% populacji randomizowanej). Do badania Peskind 2006 nie włączano chorych, którzy byli leczeni inhibitorami cholinesterazy w czasie 30 dni od skryningu. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (Peskind 2006) lub FAS i CS24/OC (Bakchine 2008). Populację ITT określono jako osoby z populacji bezpieczeństwa z ≥ 1 pomiarem w jednym z pierwszorzędnym punktów końcowych (n=394). Populację FAS zdefiniowano jako pacjentów z populacji APTS (*All Patients Treated Set* – zrandomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku) z ≥ 1 pomiarem w jednym z pierwszorzędnym punktów końcowych (n=461), natomiast populację CS24 jako pacjentów z populacji FAS, którzy przyjmowali lek przez czas trwania badania i mieli pomiary w jednym z pierwszorzędnym punktów końcowych w 24. tygodniu (n=403). W obu badaniach profil bezpieczeństwa

analizowano w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku ($n=403$ lub 470). Zarówno w jednym, jak i w drugim badaniu pierwszorzędowymi punktami końcowymi była ocena w skali: ADAS-cog i CIBIC-Plus. W obu badaniach okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

Wyników badania Schmidt 2008 nie włączono do metaanalizy, tylko przedstawiono oddzielnie, ze względu na dłuższy okres leczenia i obserwacji (52 tygodnie). Badanie obejmowało pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia inhibitorami cholinesterazy lub tych z wynikiem >14 w skali MMSE, co wykluczało ich z terapii innymi zarejestrowanymi lekami przeciw demencji. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT ($n=36$). W badaniu nie oceniono bezpieczeństwa ani nie określono głównych punktów końcowych.

MEM vs DON/RYW

W badaniu Cumbo 2014 nie uwzględniono pacjentów, którzy stosowali inhibitory cholinesterazy w ciągu 30 dni przed włączeniem do niego. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT ($n=136^1$, pacjenci z populacji bezpieczeństwa, którzy mieli ≥ 1 pomiar z zakresu skuteczności). Profil bezpieczeństwa analizowano w populacji pacjentów zrandomizowanych do badania, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku ($n=136$). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 12 miesięcy. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była ocena w skali: NPI i BEHAVE-AD. Dawka donapezylu wyniosła 10 mg/dobę (średnia), a rywastygminy – 12 mg/dobę (średnia).

Przeprowadzono porównanie pośrednie między memantyną (Peskind 2006, Bakchine 2008) a donepezilem (Rogers 1998, Krishnan 2003, Homma 2000) ze względu na dużą homogenność w zakresie: metodyki, charakterystyki populacji, czasu trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych.

Badania dla memantyny w porównaniu do placebo opisano powyżej.

W 2 badaniach skuteczność kliniczną donapezylu oceniono w populacji ITT a w 1 – w populacji ITT i FEP (*Fully Evaluable Population*). W badaniu Rogers 1998 populację ITT określono jako zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, z dostępnymi pomiarami wstępnymi i ≥ 1 pomiarem po rozpoczęciu leczenia ($n=473$), natomiast populację FEP jako pacjentów, którzy ukończyli udział w fazie podwójnie zaślepionej, przyjmując $\geq 80\%$ zaplanowanych dawek leku oraz odbyli ≥ 2 wizyty kontrolne, a także nie naruszyli znacząco wymagań protokołu badania. W badaniu Krishnan 2003 populację ITT zdefiniowano jako zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, dla których były dostępne wstępne pomiary i pomiary po rozpoczęciu leczenia ($n=67$). Natomiast w badaniu Homma 2000 populację ITT podano jako zrandomizowanych pacjentów, ze zgodą na udział w nim, których poddano ocenie ≥ 1 raz po rozpoczęciu leczenia i mieli pomiary skuteczności leczenia ($n=268$). Profil bezpieczeństwa oceniono w populacji ITT w badaniu Rogers 1998 ($n=473$), populacji ITT ($n=67$) i PC (*Protocol Compatible* – pacjenci, którzy wypełnili wymagania protokołu badania, $n=228$) w badaniu Krishnan 2003 oraz populacji zrandomizowanych pacjentów (nie uwzględniono 1 osoby, która nie przyszła do szpitala po podaniu leku) w badaniu Homma 2000. We wszystkich 3 badaniach okres leczenia i obserwacji wyniósł: 24 tygodnie, z tym że w badaniu Rogers 1998 dodatkowo było 6 tygodni fazy wypłukania (pojedynczo zaślepiena). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była ocena w skali: ADAS-cog i CIBIC-Plus w badaniach Rogers 1998, ADAS-cog i J-CGIC w badaniu Homma 2000, natomiast nie określono ich w badaniu Krishnan 2003. Dawka donapezylu wyniosła 5 i 10 mg/dobę w badaniu Rogers 1998, 10 mg/dobę w Krishnan 2003 i 5 mg/dobę w Homma 2000.

Przeprowadzono porównanie pośrednie między memantyną (Peskind 2006, Bakchine 2008) a rywastygminą (Winbland 2007, Feldman 2007) ze względu na dużą homogenność w zakresie: metodyki, charakterystyki populacji, czasu trwania leczenia i obserwacji oraz analizowanych punktów końcowych.

Badania dla memantyny w porównaniu z placebo opisano powyżej.

W obu badaniach wyniki z zakresu skuteczności klinicznej rywastygminy przedstawiono dla populacji ITT. W badaniu Peskind 2006 populację tę zdefiniowano jako zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 ważny pomiar z fazy wstępnej oraz po rozpoczęciu badania dotyczący jednego z głównych punktów końcowych (uzyskany w okresie nie dłuższym niż 2 dni od przyjęcia leku, $n=1053$). Natomiast w badaniu Bakchine 2008 populację tę określono jako zrandomizowanych pacjentów, bez względu na fakt przyjęcia lub nie przyjęcia leku ($n=678$). W obu badaniach oceniono profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 ważny pomiar z zakresu bezpieczeństwa ($n=1190$, Peskind 2006; $n=677$, Bakchine 2008). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie w badaniu Peskind 2006 i 26 tygodni w badaniu Bakchine 2008. Zastosowana w badaniu dawka rywastygminy wyniosła 3-12 mg/dobę (średnia $9,7 \pm SD 3,4$) mg/dobę w badaniu Peskind 2006 i 2-12 mg/dobę (średnia $8,9 \pm SD 2,93$) w badaniu Bakchine 2008. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była

¹ Podano bez uwzględnienia grupy pacjentów przyjmujących galantaminę ($n=41$).

ocena skali: ADAS-cog i ADACS-CGCI w badaniu Winbland 2007 oraz ADAS-cog i CIBIC-Plus w badaniu Feldman 2007.

MEM+DON vs PLC+DON

W czasie włączenie do badania Ashford 2011 86% z grupy memantyny i 67% z placebo przyjmowało donepezil. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji PP (n=10). W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 54 tygodnie. Nie podano w nim informacji o zastosowanej dawce donepezilu, ani nie określono pierwszorzędowego punktu końcowego.

MEM+IChE vs PLC+IChE

W badaniu Porsteinsson 2008 67,21% pacjentów włączonych do badania było jednocześnie leczonych donepezilem (63,4% vs 71,0%), rywastygminą (20,4% vs 15,2%), a 15,01% - galantaminą (16,2% vs 13,8%). W badaniu Dysken 2014 99,8% pacjentów włączonych do badania otrzymywało inhibitory cholinesterazy: 65% - donepezil i 32% galantaminę. W obu badaniach wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT. W Porsteinsson 2008 populację tę zdefiniowano jako pacjentów z populacji bezpieczeństwa, dla których wykonano ≥ 1 pomiar dla jednego z pierwszorzędowych punktów końcowych (n=427). Natomiast w badaniu Dysken 2014 populację tę określono jako wszystkich, zrandomizowanych pacjentów, dla których były pomiary wstępne i ≥ 1 pomiar uzyskany w trakcie leczenia (n=282). W obu badaniach profil bezpieczeństwa oceniono w populacji zrandomizowanych pacjentów (n=307, Dysken 2014), przy czym w badaniu Porsteinsson 2008, byli to ci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę memantyny w fazie podwójnie zaślepionej (n=433). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie w badaniu Porsteinsson 2008 oraz 48 miesięcy (średnia \pm SD: 2,27 \pm 1,22) w badaniu Dysken 2014. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena w skali ADAS-cog i CIBIC-Plus w badaniu Porsteinsson 2008 oraz w skali ADCS-ADL₂₃ w badaniu Dysken 2014. W badaniu Porsteinsson 2008 donapezil stosowano w dawce 5 lub 10 mg/dobę, rywastygminę - w dawkach 6, 9 lub 12 mg/dobę, a galantaminę w dawce 16 lub 24 mg/dobę, natomiast w badaniu Dysken 2014 nie podano informacji o dawkowaniu inhibitorów cholinesterazy.

2) W populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu:

MEM vs PLC

Badanie Wang 2013 obejmowało pacjentów, którzy nie otrzymywali jakiegokolwiek zatwierdzonego lub badanego leku przeciw otępieniu na 3 miesiące przed włączeniem do badania. W badaniu van Dyck 2007 uczestnikom nie pozwalano na terapię inhibitorami cholinesterazy na 30 dni przed włączeniem oraz w trakcie jego trwania. W badaniu Reisberg 2003 nie podano takich informacji. Wyniki badań: Reisberg 2003, Wang 2013, van Dyck 2007 skumulowano ze względu na: podobną metodykę, populację pacjentów, stosowane leczenie, czas trwania leczenia i obserwacji oraz analizowane punkty końcowe. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT w badaniach: Reisberg 2003 (n=252, wszyscy randomizowani) i van Dyck 2007 (n=336, dla których dostępny był ≥ 1 pomiar głównego punktu końcowego) oraz w populacji PP w badaniu: Wang 2013 (n=22, którzy ukończyli badanie). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ITT w badaniu Reisberg 2003 (n=252), populacji osób, które przyjęły co najmniej 1 dawkę leku w fazie podwójnie zaślepionej (n=350) w badaniu van Dyck 2007 i nie oceniono bezpieczeństwa w badaniu Wang 2013. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była ocena w skali: CIBIC-Plus i ADCS-ADL₁₉ w badaniu Reisberg 2003, SIB w badaniu Wang 2013 oraz ADCS-ADL₁₉ i SIB w badaniu van Dyck 2007. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 28 tygodni w badaniu Reisberg 2003 oraz 24 tygodnie w badaniach: Wang 2013 i van Dyck 2007.

Badania Howard 2012 nie włączono do ww. metaanalizy z powodu dłuższego okresu obserwacji (52 tygodnie). Wyniki w tym badaniu przedstawiono dla populacji ITT, tj. wszyscy pacjenci zrandomizowani (N=295) do badania, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku (N=291). Głównym punktem końcowym była ocena w skali: MMSE i BADLS.

MEM+DON vs PLC+DON

W badaniu Tariot 2004 uwzględniono pacjentów z aktualną terapią donepezilem trwającą ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do niego i stabilną dawką przez ≥ 3 miesiące. Ok 98% pacjentów z każdej grupy otrzymywało inne leki w trakcie badania (tokoferol, multiwitaminy, kwas acetylosalicylowy, kwas askorbinowy, paracetamol, ginkgo biloba, wapń). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla zmodyfikowanej populacji mITT, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci z populacji bezpieczeństwa, dla których był ≥ 1 pomiar w jednym z głównych punktów końcowych (n=395). Profil bezpieczeństwa oceniono w populacji zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę memantyny w fazie podwójnie zaślepionej (n=403). Okres leczenia i obserwacji wyniósł 24 tygodnie. Zastosowana w badaniu dawka donepezilu wyniosła 5-10 mg/dobę. Pierwszorzędowym punktem była ocena w skali SIB i ADCS-ADL₁₉.

MEM+IChE vs PLC+IChE

Do badania Wilkinson 2012 i Saxton 2012 włączano pacjentów z chorobą Alzheimera tylko o umiarkowanym nasileniu, natomiast w pozostałe zarówno chorych o umiarkowanym, jak i ciężkim

nasileniu. W badaniu Fox 2012 21,5% pacjentów otrzymywało inhibitory cholinesterazy, a w badaniu Herrmann 2013 – 96% chorych, w badaniu Saxton 2012 – 53% osób (w tym 31,4% – donepezyl, 20,5% galantaminę i 1,1% rywastagminę), natomiast w badaniu Lorenzi 2011 (chorzy przyjmowali inhibitory CHE ≥ 6 miesięcy przed włączeniem) i Wilkinson 2012 (nie wszyscy pacjenci otrzymywali inhibitory ChE) nie podano takich informacji. W badaniu Fox 2012 i Herrmann 2013 pacjenci otrzymywali również inne leki, tj.: przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, benzodiazepiny/nasenne lub przeciwłękowe, w badaniu Lorenzi 2011 pacjenci mogli dostawać leki ≥ 2 tygodnie przed włączeniem do niego, w stabilnej dawce, tj.: przeciwdepresyjne, przeciwzapalne, hipotensyjne, antykoagulanty, diuretyki, nasenne, czy wysokie dawki witaminy E, natomiast w pozostałych badaniach nie podano takich informacji. W 3 badaniach wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla: populacji ITT, którą określono jako zrandomizowanych pacjentów w badaniu Lorenzi 2011 (n=15) i Fox 2012 (n=149, 4 pacjentów wykluczono przed rozpoczęciem badania z powodu błędów przy randomizacji) lub wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa, dla których był ≥ 1 pomiar w skali FLCI w badaniu Saxton 2012 (n=257). W pozostałych dwóch badaniach niniejsze wyniki zaprezentowano dla populacji FAS (wszyscy, zrandomizowani pacjenci, leczeni inhibitorami cholinesterazy, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę memantyny i mieli ≥ 1 pomiar w skali NPI i SIB) w badaniu Herrmann 2013 (n=324) oraz populacji FAS-cog (n=275, wszyscy pacjenci z populacji APTS, dla których był ≥ 1 pomiar zdolności poznawczych lub zachowania) i FAS-MRI (n=228, wszyscy pacjenci z populacji APTS, dla których był ≥ 1 pomiar MRI wykonany po upływie ≥ 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) w badaniu Wilkinson 2012. Profil bezpieczeństwa oceniono w: populacji APTS (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę memantyny) w badaniu Herrmann 2013 (n=369), Wilkinson 2012 (n=277), Saxton 2012 (n=264), populacji ITT w badaniu Fox 2012, a także nie oceniono go w badaniu Lorenzi 2011. Okres leczenia i obserwacji wyniósł 12 tygodnie w badaniu Fox 2012 i Saxton 2012, 24 tygodnie w badaniach Lorenzi 2011 i Herrmann 2013 oraz 52 tygodnie w badaniu Wilkinson 2012. Tylko w badaniu Wilkinson 2012 podano zastosowaną dawkę: donepezylu (średnia 8,1 vs 9,2 mg/dobę w grupie memantyny vs placebo), rywastygminy (średnia 8,7 vs 8,0 mg/dobę), a galantaminy (średnia 21,6 vs 20,0 mg/dobę), a w pozostałych badaniach nie określono dawkowania inhibitorów cholinesterazy. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi była ocena w skali: NPI i SIB (Herrmann 2013), CMAI (Fox 2012), FLCI (Saxton 2012), ocena atrofii mózgu (Wilkinson 2012), natomiast nie określono ich w badaniu Lorenzi 2011.

We wszystkich powyższych badaniach dawka memantyny wyniosła 20 mg/dobę i była zgodna z ChPL Memabix. W niektórych badaniach pierwotną analizę skuteczności wykonywano w populacji pacjentów poddanych ostatniej obserwacji (LOCF), w ten sposób radzono sobie w brakującymi danymi a podtrzymującą analizę w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie i dla których były dostępne pomiary (OC) (Peskind 2006, Reisberg 2003, van Dyck 2007, Tariot 2004). W nielicznych badaniach wykonywano analizy skuteczności tylko dla populacji LOCF (Cumbo 2014, Rogers 1998, Feldman 2007) lub populacji OC (Bakchine 2008, Wang 2013).

Badania prospektywne z grupą kontrolną oraz badania obserwacyjne retrospektywne oceniono za pomocą skali NOS. Natomiast metodykę pozostałych badań opisano biorąc pod uwagę ich typ, populację, schemat leczenia, pacjentów utraconych z badania, oceniane punkty końcowe oraz kryteria włączenia/wyłączenia.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy wykonano jakościową syntezę wyników, która była czytelna. Wyniki badań przedstawiono zarówno w postaci tabelarycznej, jak i opisowej.

W sytuacji, gdy odnalezione badania charakteryzowały się zbliżoną: populacją, interwencją, komparatorami, punktami końcowymi i metodyką (w tym okresem obserwacji) wykonano ilościową syntezę danych. Przyjmowano, że badania włączone do metaanalizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była $\geq 0,1$. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ww. wartość p, wyniki kumulowano metodą *random effects*. w innych przypadkach stosowano metodę *fixed effects*.

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami, przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (poprzez wspólny komparator).

W AKL wnioskodawcy stwierdzono kilka błędów ekstrakcji danych. W związku z czym w niniejszej AWA podano wartości zgodne z publikacjami źródłowymi i ewentualnie przeprowadzono wyliczenia w programie RevMan (informacje podano w pkt 3.3.2. AWA pod tabelami z wynikami). Niniejsze błędy nie powodowały jednak zmiany wnioskowania.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Ze względu na brak odnalezienia przez autorów AK wnioskodawcy żadnych wiarygodnych badań klinicznych, w których analizowano efektywność kliniczną memantyny stosowanej w postaci roztworu doustnego w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w analizie klinicznej uwzględniono badanie dotyczące biorównoważności memantyny w postaci roztworu doustnego w porównaniu do tabletek powlekanych, przedstawione w raporcie EMA.

W ramach nieopublikowanego badania o akronimie MRZ-9201 memantynę w dawce 20 mg/dobę w postaci: roztworu doustnego, tabletek powlekanych lub tabletek o kontrolowanym uwalnianiu, podano 12 zdrowym ochotnikom (mężczyznom). Każda z form memantyny była przyjmowana przez wszystkich uczestników przez okres 2 tygodni. Wyniki uzyskane w badaniu dotyczące roztworu doustnego oraz tabletek powlekanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Biorównoważność (ciągłe punkty końcowe) memantyny w postaci roztworu doustnego w porównaniu do tabletek powlekanych.

Punkt końcowy	Grupa badana Memantyna Roztwór doustny [średnia±SD] N=12	Grupa kontrolna Memantyna Tabletki [średnia±SD] N=12	MD [CI]	Wartość p*
AUC _(0-∞) (ng x h/ mL) [^]	2030±312	1870±352	160 [95% CI: -106,13; 426,13]* [90% CI: 0,99; 1,21]**	>0,05* >0,05**
C _{max} (ng/mL) ^{^^}	26,00±4,22	26,00±4,07	0 [95% CI: -3,32; 3,32]* [90% CI: 0,93; 1,07]**	>0,05* >0,05**
t _{max} (h) ^{^^^}	3,33±1,93	3,25±1,74	0,08 [95% CI: -1,39; 1,55]*	>0,05* >0,05**
T _{1/2term} (h) ^{^^^^}	74,3±23,8	68,9±21,6	5,4 [95% CI: -12,78; 23,58]*	>0,05* >0,05**

* Obliczone przez autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ** Dane pochodzące z publikacji referencyjnej. [^] AUC_(0-∞) - pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do nieskończoności. ^{^^} Maksymalne stężenie leku w osoczu krwi. ^{^^^} Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu krwi. ^{^^^^} Okres półtrwania leku.

Wyniki uzyskane przez zdrowych ochotników stosujących memantynę w postaci roztworu doustnego nie różniły się istotnie statystycznie od wyników uzyskanych przez ochotników stosujących memantynę w formie tabletek powlekanych w zakresie: wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu 0 do nieskończoności, maksymalnego stężenia leku w osoczu, czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu oraz okresu półtrwania leku. Uzyskane wyniki wskazują na biorównoważność memantyny w postaci roztworu doustnego i tabletek powlekanych.

PACJENCI Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIEM

Memantyna vs aktywne komparatory - monoterapia

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (dychotomiczne) monoterapia memantyny vs donepezil lub vs rywastygmina [wg tab. 23, 32 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR/RB [95% CI] [^]	n/N (%)		RR/RB [95% CI] [^]
		MEM	DON		MEM	RYW	
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	Cumbo 2014	8/48 (16,7 [^])	8/42 (19,0 [^])	0,88 [0,37; 2,08]	8/48 (16,7 [^])	7/46 (15,2 [^])	1,10 [0,45; 2,71]
Odpowiedź na leczenie – poprawa w skali NPI		20 [^] /48 (41,6)	16 [^] /42 (38,1)	1,09 [0,66; 1,84]	20 [^] /48 (41,6)	19 [^] /46 (41,3)	1,01 [0,62; 1,64]
Odpowiedź na leczenie – poprawa w skali BEHAVE-AD		18 [^] /48 (37,5)	14 [^] /42 (33,3)	1,13 [0,65; 1,99]	18 [^] /48 (37,5)	12 [^] /46 (26,9)	1,44 [0,79; 2,65]

[^] obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W 1 RCT (Cumbo 2014) w 12 miesięcznym okresie obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy memantyną w porównaniu do donepezilu oraz pomiędzy memantyną w porównaniu do rywastygminy odnośnie wystąpienia: ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu i prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie (wyrażonej jako poprawa w skali NPI – oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych oraz w skali BEHAVE-AD – oceniającej nasilenie objawów behawioralnych).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) monoterapia memantyny vs donepezil lub vs rywastygmina [wg tab. 24-25, 33-34 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	średnia ± SD		MD (95% CI)	średnia ± SD		MD (95% CI)	
	MEM (n=48)	DON (n=42)		MEM (n=48)	RYW (n=46)		
Skala NPI — ocena objawów neuropsychicznych	Ogółem	29,40±8,08	30,85±7,20	-1,45 [-4,63; 1,73]	29,40±8,08	30,85±7,21	-1,45 [-4,55; 1,65]
	Urojenia	-0,87±0,29	-0,08±0,88	-0,79 [-1,05; -0,53]	-0,87±0,29	-0,55±0,30	-0,32 [-0,44; -0,20]
	Omamy	-0,24±0,40	-0,17±0,44	-0,07 [-0,24; 0,10]	-0,24±0,40	-0,52±0,31	0,28 [0,13; 0,43]
	Pobudzenie/agresja	-1,07±0,65	-0,78±0,28	-0,29 [-0,50; -0,08]	-1,07±0,65	-1,20±0,20	0,13 [-0,07; 0,33]
	Depresja/dysforia	-0,12±0,45	-0,31±0,29	0,19 [0,03; 0,35]	-0,12±0,45	0,22±0,40	-0,34 [-0,51; -0,17]
	Lęk	-0,58±0,30	-0,54±0,30	-0,04 [-0,16; 0,08]	-0,58±0,30	-0,83±0,28	0,25 [0,13; 0,37]
	Euforia	-0,14±0,43	-0,17±0,45	0,03 [-0,15; 0,21]	-0,14±0,43	-0,21±0,40	0,07 [-0,10; 0,24]
	Apatia	-0,09±0,88	-0,84±0,29	0,75 [0,47; 1,03]	-0,09±0,88	0,89±0,25	-0,98 [-1,24; -0,72]
	Odhamowanie	-0,64±0,29	-0,64±0,29	0,00 [-0,12; 0,12]	-0,64±0,29	-0,43±0,28	-0,21 [-0,33; -0,09]
	Drażliwość/chwiejność	-0,46±0,30	-0,64±0,29	0,18 [0,06; 0,30]	-0,46±0,30	-0,58±0,30	0,12 [-0,001; 0,24]
	Zaburzenia zachowania motorycznego	0,23±0,40	-0,06±0,73	0,29 [0,05; 0,53]	0,23±0,40	-0,22±0,40	0,45 [0,29; 0,61]
	Zaburzenia snu	-0,10±0,44	-0,21±0,40	0,11 [-0,06; 0,28]	-0,10±0,44	-0,16±0,47	0,06 [-0,12; 0,24]
	Zaburzenia łaknienia i odżywiania	-0,10±0,44	-0,09±0,88	-0,01 [-0,29; 0,27]	-0,10±0,44	-0,12±0,45	0,02 [-0,16; 0,20]
Skala BEHAVE-AD — ocena objawów behawioralnych	Ogółem	29,40±8,08	31,79±5,59	-2,39 [-5,30; 0,52]	29,40±8,08	31,15±6,49	-1,75 [-4,72; 1,22]
	Urojeniowe i paranoidalne poglądy	-0,78±0,88	-0,16±0,43	-0,62 [-0,91; -0,33]	-0,78±0,88	-0,29±0,47	-0,49 [-0,78; -0,20]
	Omamy	-0,47±0,30	-0,28±0,39	-0,19 [-0,33; -0,05]	-0,47±0,30	-0,37±0,44	-0,10 [-0,25; 0,05]
	Zaburzenia aktywności	0,01±0,44	-0,06±0,73	0,07 [-0,18; 0,32]	0,01±0,44	-0,20±0,43	0,21 [0,03; 0,39]
	Agresja	-0,97±0,28	-0,84±0,28	-0,13 [-0,25; -0,01]	-0,97±0,28	-1,14±0,43	0,17 [0,02; 0,32]
	Zaburzenia cyklu dobowego	-0,05±0,73	-0,02±0,74	-0,03 [-0,33; 0,27]	-0,05±0,73	-0,34±0,38	0,29 [0,05; 0,53]
	Zaburzenia afektywne	-0,24±0,40	-0,15±0,47	-0,09 [-0,27; 0,09]	-0,24±0,40	-0,12±0,44	-0,12 [-0,29; 0,05]
	Lęki i fobie	-0,72±0,78	-0,76±0,88	0,04 [-0,30; 0,38]	-0,72±0,78	-1,02±0,64	0,30 [0,01; 0,59]

W 1 RCT (Cumbo 2014, analiza LOCF) w 12 miesięcznej obserwacji pomiędzy memantyną w porównaniu do donepezilu wykazano znamienne statystycznie **większą redukcję w wynikach uzyskanych w domenach skali NPI**, takich jak: **urojenia, pobudzenie/agresja** oraz **domenach skali BEHAVE-AD: urojeniowe i paranoidalne poglądy, omamy, agresja**, a także **mniejszą redukcję w wynikach skali NPI w domenach: depresja/dysforia, apatia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia zachowania motorycznego**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: ogólnych wyników uzyskanych w skali NPI (oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych) i w jej domenach: omamy, lęk, euforia, odhamowanie, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania oraz ogólnych wyników w skali BEHAVE-AD (oceniającej nasilenie objawów behawioralnych)² i w jej domenach: zaburzenia aktywności, zaburzenia cyklu dobowego, zaburzenia afektywne, lęki i fobie.

W 1 RCT (Cumbo 2014, analiza LOCF) w 12 miesięcznej obserwacji pomiędzy memantyną w porównaniu do rywastygminy wykazano znamienne statystycznie **większą redukcję w wynikach domen skali NPI**, takich jak: **urojenia, depresja/dysforia, apatia, odhamowanie** oraz w **domenach skali BEHAVE-AD: urojeniowe i paranoidalne poglądy**, a także **mniejszą redukcję w wynikach domen skali NPI: omamy, lęk, zaburzenia zachowania motorycznego** oraz **domen skali BEHAVE-AD: zaburzenia aktywności**,

² W badaniu obserwowano różnice istotne statystycznie w porównaniu memantyny do donepezylu w wynikach uzyskanych w skali BEHAVE-AD po 6 miesięcznym okresie leczenia (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

agresja, zaburzenia cyklu dobowego, lęk i fobie. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: ogólnych wyników uzyskanych w skali NPI i w jej domenach: pobudzenie/agresja, euforia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania oraz ogólnych wyników skali BEHAVE-AD i w jej domenach, tj.: omamy, zaburzenia afektywne³.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (dychotomiczne) monoterapia memantyny vs donepezil lub vs rywastygmina – porównanie pośrednie [wg tab. 27, 36 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie (MEM/KOM)	Dawka (MEM/KOM) [mg/dobę]	n/N (%)		RR / OR _{PETO} (95% CI) – porównanie pośrednie ^A
			MEM	Komparator	
MEM vs DON					
Rezygnacja z udziału w badaniu ogółem	Peskind 2006 i Bakchine 2008 / Rogers 1998	20 / 5	36/201 (17,9 ^A)	23 ^A /154 (15)	1,60 [0,88; 2,90]
			47/318 (14,8)		
	Peskind 2006 i Bakchine 2008 / Rogers 1998 i Krishnan 2003	20 / 10	36/201 (17,9 ^A)	50 ^A /157 (32)	0,88 [0,54; 1,44]
			47/318 (14,8)	6/34 (17,6*)	
MEM vs RYW					
Rezygnacja z udziału w badaniu ogółem	Peskind 2006 i Bakchine 2008 / Winblad 2007 i Feldman 2007	20 / 12	36/201 (17,9 ^A)	63 ^A /297 (21,2)	0,72 [0,47; 1,11]
			47/318 (14,8)	54/229 (23,6 ^A)	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia		20 / 12	0/201 (0 ^A)	8 ^A /297 (2,7)	0,31 [0,06; 1,56]
			4/318 (1,3)	0/229 (0)	

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. KOM – komparator.

Wyniki porównania pośredniego (obserwacja 24 tygodniowa) nie wykazały różnic znamienych statystycznie pomiędzy memantyną w porównaniu do donepezilu odnośnie: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (bez względu na analizowaną dawkę komparatora) oraz między memantyną w porównaniu do rywastygminy w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem i z powodu braku skuteczności leczenia.

Tabela 18. Wyniki ciągłej analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) monoterapia memantyny vs donepezil lub vs rywastygmina – porównanie pośrednie [wg tab. 28, 37 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie (MEM/KOM)	Dawka (MEM/KOM) [mg/dobę]	średnia zmiana±SD (n)		WMD (95% CI) – porównanie pośrednie ^A
			MEM	Komparator	
MEM vs DON					
Skala ADAS-cog – ocena zdolności poznawczych	Peskind 2006 / Rogers 1998	20 / 5	-0,8±7,82 (195)	-0,67±6,29 ^A [SE=0,51] (152)	0,59 [-27,10; 28,28]
		20 / 10	-0,8±7,82 (195)	-1,06±6,25 ^A [SE=0,51] (150)	0,98 [-26,67; 28,63]
Skala CIBIC-Plus – ogólna ocena pacjenta do pojmowania		20 / 5	4,20±0,96 (196)	4,15±1,10 ^A [SE=0,09] (149)	0,04 [-4,00; 4,08]
		20 / 10	4,20±0,96 (196) ^B	4,07±0,85 ^A SE=0,07] (149)	0,12 [-0,17; 0,41]
MEM vs RYW					
Skala ADAS-cog – ocena zdolności poznawczych	Peskind 2006 / Winblad 2007 i Feldman 2007	20 / 12	-0,8±7,82 (195)	-0,6±6,2 (253)	-0,16 [-25,54; 25,23]
				0,8±6,9 (199)	
Skala CIBIC-Plus – ogólna ocena pacjenta do pojmowania	Peskind 2006 / Feldman 2007	20 / 12	4,20±0,96 (196)	4,1±1,2 (198)	0,08 [-4,27; 4,43]
Skala ADCS-ADL ₂₃ – ocena sprawności w wykonywaniu codziennych czynności	Peskind 2006 / Winblad 2007	20 / 12	-2,9±10,78 (196)	-0,5±9,5 (254)	-1,70 [-41,49; 38,09]
Skala NPI – ocena objawów neuropsychicznych	Peskind 2006 / Winblad 2007	20 / 12	-1,4±16,58 (191)	-2,2±11,9 (253)	-3,0 [-61,47; 55,47]

³ Dodatkowo w AKL wnioskodawcy poinformowano, że pomiędzy memantyną vs donepezyl oraz memantyną vs rywastygmina nie wykazano różnic znamienych statystycznie w wynikach skali: MMSE (oceniającej stan umysłowy), IADL (oceniającej sprawność w wykonywaniu instrumentalnych czynności dnia codziennego) oraz ADL (oceniającej sprawność w wykonywaniu czynności dnia codziennego).

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B podano zgodnie z publikacją źródłową, ponieważ w AKL wnioskodawcy podano nieprawidłową wartość. ^C oszacowania analityka AOTM, w związku z błędem ekstrakcji w AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie (24-26 tygodniowy okres obserwacji⁴, analiza LOCF) wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy memantyną w porównaniu do donepezylu w wynikach uzyskanych z zastosowaniem: skali ADAS-cog (oceniającej zdolności poznawcze pacjentów), skali CIBIC-Plus (oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania) (bez względu na zastosowaną dawkę komparatora) oraz między memantyną w porównaniu do rywastygminy w wynikach skali: ADAS-cog, CIBIC-Plus, ADCS-ADL₂₃ (oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności), NPI (oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych)⁵.

Memantyna vs placebo – monoterapia

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (dychotomiczne) monoterapia memantyny vs placebo [wg tab. 13, 16, 18 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR/OR P _{ETO} (95% CI) ^A	Metaanaliza OR _{PETO} [95% CI] ^A
		MEM	PLC		
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	Peskind 2006	36/201 (17,9 ^A)	35/202 (17,3 ^A)	1,03 [0,68; 1,57]	1,23 [0,88; 1,73]
	Bakchine 2008	47/318 (14,8)	14/152 (9,2)	1,60 [0,93; 2,82]	
	Schmidt 2008	13/18 (72,2 ^A)	11/18 (61,1 ^A)	1,18 [0,73; 1,98]	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	Peskind 2006	0/201 (0*)	5/202 (2,5*)	0,13 [0,02; 0,78]^{B, C}	0,37 [0,11; 1,25]
	Bakchine 2008	4/318 (1,3)	2/152 (1,3)	0,96 [0,21; 4,44]	
Odpowiedź na leczenie		84/268 (31,3)	34/135 (25,2)	1,24 [0,89; 1,76]	-

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B OR_{PETO}. ^C NNT=40 [95 CI: 18; 175].

Wyniki metaanalizy (obserwacja 24 tygodnie), jak i poszczególnych RCT (obserwacja 24 lub 52 tygodnie⁶) pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo nie wykazały różnic istotnych statystycznie odnośnie wystąpienia: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia oraz odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie⁷. Wyjątkiem było 1 RCT (Peskind 2006), w którym wykazano istotną statystycznie **mniejszą szansę wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia** w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z placebo w 24 tygodniowej obserwacji.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) monoterapia memantyny vs placebo [wg tab. 14-15,19 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	Analiza LOCF			Analiza OC		
		średnia ±SD		MD [95%/99% CI] ^A	średnia ±SD		MD [95%/99% CI] ^A
		MEM	PLC		MEM	PLC	
Skala ADAS-cog –ocena zdolności poznawczych	Peskind 2006	-0,8±7,82 (195)	1,1±7,88 (198)	-1,9 [-0,45; -0,35]	0,0±7,84 (160)	1,0±7,89 (162)	-1,0 [-2,72; 0,72] ^A
	Bakchine 2008	-	-	-	-1,93 (268)	-1,08 (135)	-0,85 [-2,02; 0,32] ^B
Skala CIBIC-Plus –ogólna ocena pacjenta do pojmowania	Peskind 2006	4,20±0,96 (196)	4,52±1,06 (197)	-0,32 [-0,52; -0,12]	4,21±1,00 (164)	4,49±1,08 (166)	-0,28 [-0,50; -0,06]^A
	Bakchine 2008	-	-	-	4,12 (268)	4,19 (135)	-0,07 [-0,30; 0,15] ^B
Skala ADCS-ADL ₂₃ –ocena sprawności w wykonywaniu codziennych	Peskind 2006	-2,9±10,78 (196)	-3,0±10,83 (198)	0,1 [-2,03; 2,23]	-2,3±10,69 (166)	-2,3±10,89 (168)	0,0 [-2,31; 2,31] ^A
	Bakchine 2008	-	-	-	-1,99 (267)	-2,08 (134)	0,09 [-1,52; 1,70] ^B

⁴ Wyniki z badania Feldman 2007 pochodzą z 26 tygodniowego okresu obserwacji, natomiast wyniki z badań: Rogers 1998, Peskind 2006, Winblad 2007 – 24 tygodniowej obserwacji.

⁵ Wyniki porównania pośredniego pomiędzy memantyną a rywastygminą (analiza OC) również nie wykazały różnic istotnych statystycznie w wynikach skal: ADAS-cog i CIBIC-Plus (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

⁶ Wyniki z badania Schmidt 2008 pochodzą z 52 tygodniowego okresu obserwacji, natomiast wyniki z badań: Peskind 2006 i Bakchine 2008 – 24 tygodniowej obserwacji.

⁷ W badaniu Bakchine 2008 pomiędzy grupami wykazano istotnie statystycznie różnice w występowaniu odpowiedzi na leczenie w 12. i 18. tygodniu obserwacji (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

czynności							
Skala NPI – ocena objawów neuropsychicznych	Peskind 2006	-1,4±16,58 (191)	2,1±16,82 (190)	-3,5 [-6,85; -0,15]	-1,2±16,23 (166)	0,9±16,33 (168)	-2,1 [-5,59; 1,39] ^A
	Bakchine 2008	-	-	-	-1,45 (267)	-2,73 (134)	1,28 [-0,50; 3,05] ^B
Objętość mózgu	Schmidt 2008	-	-	-	-2,3±2,22 (9)	-2,0±1,92 (12)	-0,3 [-2,07; 1,47]
Objętość hipokampa	Schmidt 2008	-	-	-	-2,4±2,81 (9)	-4,0±3,99 (12)	1,6 [-1,46; 4,66]

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji.

W 1 RCT (*Peskind 2006*) w 24 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo wykazano istotne statystycznie **lepsze wyniki w skali: CIBIC-Plus** (oceniającej zdolność pacjenta do pojmowania) w analizie LOCF i OC oraz **ADAS-cog**⁸ (oceniającej zdolności poznawcze pacjentów) i **NPI** (oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych pacjentów) w analizie LOCF. W poszczególnych badaniach pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznych w wynikach skal: ADAS-ADL₂₃ (oceniająca sprawności w wykonywaniu codziennych czynności) w analizie LOCF i OC (*Peskind 2006*, *Bakchine 2008*), ADAS-cog i NPI (oceniająca objawy neuropsychiczne) w analizie OC (*Peskind 2006*, *Bakchine 2008*), CIBIC-Plus w analizie OC (*Bakchine 2008*)⁹ w 24 tygodniowej obserwacji oraz w zmianach objętości mózgu i objętości hipokampa w analizie OC (*Schmidt 2008*) w 52 tygodniowej obserwacji.

Ponadto w analizie post-hoc badania *Peskind 2006* (Pomara 2007) pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo wykazano istotne statystycznie **mniejszą redukcję w wynikach podskali ADAS-cog**: oceniających **zdolności językowe ogółem** (p=0,002), w tym: **język mówiony** (p=0,047), **porównania** (p=0,035), **odszukiwania słów** (p=0,013) oraz oceniających **pamięć** (p=0,018), w tym **orientację** (p=0,010) i **test zapamiętywania instrukcji** (p=0,003). Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie odnośnie: wykonywania poleceń, przypominania słów, nazywania obiektów i palców, rozpoznawanie słów oraz w podskali oceniającej prakse ogółem oraz prakcja konstrukcyjna, prakcja ideacyjna [wyników nie podano tabelarycznie w niniejszej AWA].

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona z donepezilem

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (dychotomiczne) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z donepezilem [wg tab. 48 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR _{PETO} [95% CI] ^A
		MEM+DON	PLC+DON	
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	Ashford 2011	3/7 (42,9*)	0/6 (0*)	9,29 [0,77; 111,62]

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W 1 RCT (*Ashford 2011*) w 54 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną podawaną z donepezilem w porównaniu do placebo z donepezilem nie wykazano różnic znamienych statystycznie w ryzyku: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z donepezilem [wg tab. 49 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	średnia ±SD		MD [95% CI] ^A
		MEM+DON (n=4)	PLC+DON (n=6)	
Skala ADAS-cog – ocena zdolności poznawczych	Ashford 2011	45,75±7,99	50,39±8,88	-4,64 [-15,47; 6,19]
NAA/kreatyna		1,62±0,14	1,41±0,10	0,21 [-0,06; 0,36]

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; NAA – N-Acetylo-Asparaginian.

W 1 RCT (*Ashford 2011*) w 54 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną podawaną z donepezilem w porównaniu do placebo z donepezilem nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: wyników

⁸ W badaniu *Peskind 2006* pomiędzy grupami wykazano także istotną statystycznie różnicę w wynikach skali: ADAS-cog w 8., 12. i 18. tygodniu oraz CIBIC-Plus w 4., 12. i 18. tygodniu trwania badania (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

⁹ W badaniu *Bakchine 2008* pomiędzy grupami wykazano istotną statystycznie różnicę w skali ADAS-cog w 12. i w 18. tygodniu oraz w skali CIBIC-Plus w 12. i 18. tygodniu trwania badania (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

uzyskanych w skali ADAS-cog (oceniającej zdolności poznawcze pacjentów) oraz analizowanego stosunku N-acetylo-asparagianu do kreatyny.

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona z inhibitorem cholinesterazy

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (dychotomiczne) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy [wg tab. 59, 61, 63, 66 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR/RB [95% CI] ^A	
		MEM+ICHe	PLC+ICHe		
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	Porsteinsson 2008	23/217 (10,6 ^A)	25/216 (11,6 ^A)	0,92 [0,54; 1,55]	
	Dysken 2014	67/155 (43,2 ^A)	62/152 (40,8 ^A)	1,06 [0,81; 1,38]	
	Wilkinson 2012	30/133 (22,6 ^A)	30/144 (20,8 ^A)	1,08 [0,69; 1,69]	
	Saxton 2012	5/135 (3,7 ^A)	9/129 (7,0 ^A)	0,53 [0,19; 1,47]	
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	Porsteinsson 2008	1/217 (0,5 ^A)	1/216 (0,5 ^A)	1,00 [0,10; 9,50]	
	Wilkinson 2012	1/133 (0,8 ^A)	3/144 (2,1 ^A)	0,36 [0,05; 2,49]	
Ocena w skali CGI-C ^B	Poprawa (1-3 pkt.)	Saxton 2012	52/133 (39,1)	35/124 (28,2)	1,39 [0,98; 1,98] ^C
	Brak zmian (4 pkt.)		45/133 (33,8)	43/124 (34,7)	0,98 [0,70; 1,37]
	Pogorszenie (5-7 pkt.)		36/133 (27,1)	46/124 (37,1)	0,73 [0,51; 1,04]

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B analiza LOCF. ^C w publikacji źródłowej podano p=0,033.

W 1 RCT w 12 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną podawaną z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy wykazano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę w skali CGI-C (wg oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie) (Saxton 2012). W 4 RCT w obserwacji wynoszącej od 12 tygodnia do 48 miesiąca¹⁰ pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie odnośnie ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012, Dysken 2014, Saxton 2012), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012) i w odsetku pacjentów z oceną w skali CGI-C: w braku zmian i pogorszeniu (Saxton 2012).

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągle) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy [wg tab. 60, 62, 64-65, 67 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	średnia ±SD (n)		MD [95% CI] ^A
		MEM+ICHe	PLC+ICHe	
Skala CIBIC-Plus — ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania	Porsteinsson 2008 ^C	4,38±1,00 (214)	4,42±0,96 (213)	-0,04 [-0,23; 0,15]
Skala ADAS-cog — ocena zdolności poznawczych	Porsteinsson 2008 ^C	28,5±12,83 (214)	28,0±11,94 (213)	0,5 [-1,85; 2,85]
	NCT00235716 ^{B, D}	11,74±1,97 [SE=9,03] (21)	10,85±2,04 [SE=8,89] (19)	0,89 [-4,67; 6,45]
Skala ADCS-ADL ₂₃ — ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	Porsteinsson 2008 ^C	51,8±15,89 (214)	52,0±15,70 (213)	-0,2 [-3,20; 2,80]
	NCT00235716 ^{B, D}	-24,60±3,18 [SE=17,42] (30)	-27,55±3,38 [SE=16,90] (25)	2,95 [-6,17; 12,07]
Skala NPI — ocena objawów neuropsychicznych	Porsteinsson 2008 ^C	12,9±14,48 (212)	12,6±14,56 (209)	0,3 [-2,47; 3,07]
	NCT00235716 ^{B, D}	2,79±2,60 [SE=14,24] (30)	0,30±2,79 [SE=13,95] (25)	2,49 [-5,00; 9,98]
	Wilkinson 2012 ^C	bd	bd	0,61±1,29, p>0,05
Skala MMSE — krótka ocena stanu umysłowego	Porsteinsson 2008 ^C	16,5±5,38 (210)	16,4±5,08 (198)	0,1 [-0,92; 1,12]
	NCT00235716 ^{B, D}	-5,98±0,98 [SE=4,49] (21)	-5,42±1,02 [SE=4,45] (19)	-0,56 [-3,33; 2,21]
	Wilkinson 2012 ^C	bd	bd	0,19±0,42, p>0,05
Skala CAS — ocena obciążenia opiekuna [godziny]	NCT00235716 ^{B, D}	9,27±2,80 [SE=15,34] (30)	12,17±3,03 [SE=15,15] (25)	-2,90 [-11,00; 5,20]
Test COWAT – test płynności słownej	Wilkinson 2012 ^C	bd	bd	1,41±0,82, p>0,05
Test CFT – test płynności słownej		bd	bd	0,82 (0,53), p>0,05

¹⁰ W badaniu Porsteinsson 2008 okres obserwacji wynosił 24 tygodnie, w badaniu Dysken 2014 – 48 miesięcy, w badaniu Wilkinson 2012 – 52 tygodnie, a w badaniu Saxton 2012 – 12 tygodnie.

ADAS-cog-OT – ocena zdolności poznawczych i orientacji			bd	bd	-0,13±0,20, p>0,05
Test Stroop C – test zdolności poznawczych			bd	bd	-0,58±5,77, p>0,05
Test Stroop I – test zdolności poznawczych			bd	bd	9,86±5,80, p>0,05
Atrofia mózgu [ml/rok]	Ogółem	Wi kinson 2012 ^D	15,2±10,2 (110)	15,3±9,9 (118)	-0,1 [-2,71; 2,51]
	Monoterapia		11,9±18,7 (31)	11,8±18,7 (32)	0,1 [-6,14; 9,34]
	Terapia skojarzona		16,6±11,7 (79)	16,7±11,4 (86)	-0,1 [-3,63; 3,43]
Objętość hipokampa [mm ³ /rok]		NCT00862940 ^F	-218±182 (95)	-220±171 (109)	2,0 [-46,47; 50,47]
Skala FLCI – ocena zdolności komunikacyjnych		Saxton 2012 ^C	0,7±6,92 [SE=0,6] (133)	-0,6±6,68 [SE=0,6] (124)	1,3 [-0,37; 2,97]
Skala ASHA FACS (SC+CBN) – ocena zdolności komunikacyjnych			0,5±23,07 [SE=2,0] (133)	-5,3±23,38 [SE=2,1] (124)	5,8 [0,12; 11,48]

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B rejestr badania Dysken 2014. ^C analiza LOCF.

^D wyniki dla 48 miesięcznego okresu obserwacji. ^E podano zgodnie z publikacją źródłową, ponieważ w AKL wnioskodawcy podano nieprawidłową wartość (błąd ekstrakcji). ^F rejestr badania Wi kinson 2012.

W 1 RCT w 12 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną podawaną z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy wykazano istotnie statystycznie **lepszy wyniki w skali ASHA FACS** (oceniające komunikację społeczną i komunikację podstawowych potrzeb) (Saxton 2012). W 4 RCT w okresie obserwacji wynoszącym od 24 tygodni do 48 miesięcy¹¹ pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w wynikach: skali NPI (oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych), skali MMSE (oceniającej stan umysłowy pacjentów) (Porsteinsson 2008, NCT00235716, Wilkinson 2012), skali ADAS-cog (oceniającej zdolności poznawcze), skali ADCS-ADL₂₃ (oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności) (Porsteinsson 2008, NCT00235716), skali CIBIC-Plus (oceniającą ogólną zdolności pacjenta do pojmowania) (Porsteinsson 2008), skali CAS (oceniające obciążenie opiekuna) (NCT00235716), skali FLCI (Saxton 2012), w testach COWAT, CFT (oceniających płynność słowną), w testach Stroop C, Stroop I i skali ADAS-cog-OT (oceniających zdolności poznawcze), ocenie atrofii mózgu i zmian w objętości hipokampa (Wilkinson 2012).^{12,13,14}

PACJENCI Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIEM

Memantyna vs placebo - monoterapia

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (dychotomiczne) monoterapia memantyny vs placebo [wg tab. 5, 8 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR/OR _{PETO} [95% CI]	Metaanaliza RR [95% CI]
		MEM	PLC		
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	Howard 2012a	25/76 ^C (32,9 ^A)	18/73 (24,7 ^A)	1,33 [0,81; 2,23]	0,82 [0,63; 1,06]
	Reisberg 2003	29/126 (23,0 ^A)	42/126 (33,3 ^A)	0,69 [0,46; 1,03]	
	Wang 2013	2/13 (15,4 ^A)	2/13 (15,4 ^A)	1,00 [0,20; 5,10]	
	van Dyck 2007	44/178 (24,7)	46/172 (26,7)	0,92 [0,65; 1,32]	

¹¹ W badaniu Porsteinsson 2008 okres obserwacji wynosił 24 tygodnie, w badaniu Dysken 2014 – 48 miesięcy, a w badaniu Wilkinson 2012 – 52 tygodnie.

¹² W badaniu Porsteinsson 2008 i Wilkinson 2012 pomiędzy grupami nie wykazano również różnic istotnych statystycznie dla wymienionych punktów końcowych w analizie OC (wyników nie przedstawiono w niniejszej AWA).

¹³ W badaniu NCT00235716 pomiędzy grupami nie wykazano również różnic istotnych statystycznie dla wymienionych punktów końcowych w okresie obserwacji: 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 miesięcy i średniej 2,27 lat oraz dodatkowo w wynikach skali MMSE – subpopulacja o łagodnym nasileniu choroby (20-26 punktów) i skali MMSE – subpopulacja o umiarkowanym nasileniu choroby (12-19 punktów) w okresie obserwacji 2,27 lat (średnia), wyjątkiem były wyniki skali ADAD-cog w 6 miesięcznym okresie obserwacji, które były istotnie statystycznie lepsze w grupie memantyny (wyników nie przedstawiono w niniejszej AWA).

¹⁴ W badaniu Saxton 2012 pomiędzy grupami wykazano różnice istotne statystycznie w wynikach skali FLCI w 4 i 8 tygodniu obserwacji i w skali ASHA FACS w 8 tygodniu obserwacji (wyników nie przedstawiono w niniejszej AWA).

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia	van Dyck 2007	0/178 (0 ^A)	3/172 (1,7 ^A)	0,13 [0,01; 1,25] ^B	-
---	---------------	-------------------------	---------------------------	--------------------------------	---

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B OR_{PETO}. ^C 2 pacjentów nie rozpoczęło leczenia i zostali wykluczeni z populacji ITT.

Zarówno wyniki metaanalizy 3 RCT (24-28 tygodniowa obserwacja¹⁵), jak i poszczególnych 4 RCT (24-52 tygodniowa obserwacja¹⁶) pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo nie wykazały różnic istotnych statystycznie w wystąpieniu ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem. W 1 RCT (*van Dyck 2007*) pomiędzy grupami wykazano brak różnic znamienych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.

¹⁵ W badaniu Reisberg 2003 okres obserwacji wyniósł 28 tygodni, a w badaniach: Wang 2013, van Dyck 2007 – 24 tygodnie.

¹⁶ W badaniu Reisberg 2003 okres obserwacji wyniósł 28 tygodni, w badaniach: Wang 2013, van Dyck 2007 – 24 tygodnie, a w badaniu Howard 2012a – 52 tygodnie.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) monoterapii memantyny vs placebo [wg tab. 6-7 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	Analiza LOCF				Analiza OC			
		średnia zmiana \pm SD (N)		MD [95% CI]	Metaanaliza WMD [95% C]	średnia zmiana \pm SD (N)		MD [95% CI]	Metaanaliza WMD [95% C]
		MEM	PLC			MEM	PLC		
Skala CIBIC-Plus – ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania	Reisberg 2003	4,5 \pm 1,12 (118)	4,8 \pm 1,09 (118)	-0,3 [-0,58; -0,02]	-0,30 [-0,58; -0,02]	4,4 \pm 1,12 (97)	4,7 \pm 1,13 (84)	-0,3 [-0,63; 0,03]	-0,30 [-0,63; 0,03]
	van Dyck 2007	4,3 \pm 13,1*[SE=1,0] (171)	4,6 \pm 12,8*[SE=1,0] (163)	-0,3 [-3,08; 2,48]		4,3 \pm 12,7*[SE=1,1] (134)	4,6 \pm 11,3*[SE=1,0] (127)	-0,3 [-3,22; 2,62]	
Skala ADCS-ADL ₁₉ – ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności	Reisberg 2003	-3,1 \pm 6,79 (124)	-5,2 \pm 6,33 (123)	2,1 [0,46; 3,74]	1,41 [0,24; 2,58]	-2,5 \pm 6,27 (97)	-5,9 \pm 6,78 (84)	3,4 [1,50; 5,30]	2,15 [-0,20; 4,50]
	van Dyck 2007	-2,0 \pm 7,85*[SE=0,6] (171)	-2,7 \pm 7,71*[SE=0,6] (165)	0,7 [-0,96; 2,36]		-1,3 \pm 6,92*[SE=0,6] (133)	-2,3 \pm 6,76*[SE=0,6] (127)	1,0 [-0,66; 2,66]	
Skala SIB – ocena zaburzeń poznawczych	Reisberg 2003	-4,0 \pm 11,34 (124)	-10,1 \pm 13,50 (123)	6,1 [2,99; 9,21]	3,25 [-2,23; 8,74]	-4,5 \pm 11,48 (96)	-10,2 \pm 12,66 (83)	5,7 [2,16; 9,24]	3,69 [0,01; 7,36]
	van Dyck 2007	-2,0 \pm 13,04*[SE=1,0] (170)	-2,5 \pm 12,85*[SE=1,0] (165)	0,5 [-2,27; 3,27]		-1,8 \pm 12,6*[SE=1,1] (131)	-2,4 \pm 13,5*[SE=1,2] (126)	0,6 [-2,59; 3,79]	
	Wang 2013	-	-	-		0,0 \pm 7,2 (11)	-5,6 \pm 5,9 (11)	5,6 [0,10; 11,10]	
Skala MMSE – krótka ocena stanu umysłowego	Reisberg 2003	-0,5 \pm 2,40 (124)	-1,2 \pm 3,02 (124)	0,7 [-0,21; 1,38]	-	-0,6 \pm 2,61 (97)	-0,9 \pm 3,09 (82)	0,3 [-0,53; 1,13]	0,41 [-0,40; 1,22]
	Wang 2013	-	-	-	-	1,2 \pm 2,6 (11)	-0,4 \pm 4,0 (11)	1,6 [-1,22; 4,42]	
Skala FAST – funkcjonalna ocena zaawansowania choroby	Reisberg 2003	0,2 \pm 1,24 (121)	0,6 \pm 1,39 (118)	-0,4 [-0,73; -0,07]	-0,34 [-0,55; -0,13]	0,1 \pm 1,24 (97)	0,5 \pm 1,38 (84)	-0,4 [-0,78; -0,02]	-0,33 [-0,56; -0,11]
	van Dyck 2007	0,3 \pm 1,23*[SE=0,1] (151)	0,6 \pm 1,19*[SE=1,0] (141)	-0,3 [0,58; -0,02]		0,3 \pm 1,15*[SE=0,1] (133)	0,6 \pm 1,13*[SE=0,1] (127)	-0,3 [-0,58; -0,02]	
Skala GDS – ocena ogólnej deterioracji	Reisberg 2003	0,1 \pm 0,47 (121)	0,2 \pm 0,48 (119)	-0,1 [-0,22; 0,02]	-	0,1 \pm 0,49 (97)	0,2 \pm 0,48 (84)	-0,1 [-0,24; 0,04]	-
Skala NPI – ocena objawów neuropsychicznych	Reisberg 2003	0,5 \pm 15,76 (120)	3,8 \pm 16,06 (119)	-3,3 [-7,33; 0,73]	-1,58 [-4,33; 1,16]	0,1 \pm 15,92 (97)	2,9 \pm 16,13 (84)	-2,8 [-7,48; 1,88]	-1,36 [-4,14; 1,42]
	van Dyck 2007	1,0 \pm 16,50*[SE=1,3] (161)	1,1 \pm 17,37*[SE=1,4] (154)	-0,1 [-3,84; 3,64]		0,5 \pm 15,0*[SE=1,3] (133)	1,0 \pm 15,8*[SE=1,4] (127)	-0,5 [-4,24; 3,24]	
	Wang 2013	-	-	-		5,0 \pm 10,0 (11)	6,0 \pm 11,5 (11)	-1,0 [-10,01; 8,01]	
Skala RUD – ocena obciążenia opiekuna	Reisberg 2003	bd	bd	45,8 [10,37; 81,27]	-	bd	bd	45,8 [10,37; 81,27]	-
Skala BGP – ogólna ocena zachowania pacjentów geriatrycznych	van Dyck 2007	0,6 \pm 6,14*[SE=0,5] (151)	1,5 \pm 7,12*[SE=0,6] (141)	-0,9 [-2,42; 0,62]	-	0,4 \pm 6,92*[SE=0,6] (133)	1,1 \pm 6,76*[SE=0,6] (127)	-0,7 [-2,36; 0,96]	-
Skala BGP – ocena uzależnienia pacjentów geriatrycznych od opieki	van Dyck 2007	0,5 \pm 4,92*[SE=0,4] (151)	1,4 \pm 4,75*[SE=0,4] (141)	-0,9 [-2,01; 0,21]	-	0,4 \pm 4,61*[SE=0,4] (133)	1,2 \pm 5,63*[SE=0,5] (127)	-0,8 [-2,05; 0,45]	-
Skala ADAS-cog – ocena zdolności poznawczych	Wang 2013	-	-	-	-	1,2 \pm 4,7 (11)	-1,9 \pm 5,5 (11)	3,1 [-1,18; 7,38]	-

Wyniki metaanalizy 2 RCT (24-28 tygodniowa obserwacja¹⁷) wykazały, że otrzymywanie memantyny w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie **lepszym wynikiem w skali: CIBIC-Plus** (oceniającej zdolności pacjentów do pojmowania), **ADCS-ADL₁₉** (oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności) oraz **FAST** (oceniającej zaawansowanie choroby) **w analizie LOCF**. W niniejszej metaanalizie dla porównywanych grup nie uzyskano różnic znamiennej statystycznie odnośnie wyników w skali: SIB (oceniającej nasilenie zaburzeń poznawczych) i NPI (oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych pacjentów).

Wyniki 1 RCT (*Reisberg 2003*, analiza LOCF) wykazały pomiędzy analizowanymi grupami znamienne statystycznie **różnice** na korzyść analizowanej interwencji **w skalach: CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉, SIB, FAST, RUD** (oceniającej obciążenie opiekuna). W poszczególnych RCT (analiza LOCF) pomiędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wynikach skal: NPI w obu badaniach (*van Dyck 2007, Reisberg 2003*), CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉, SIB, FAST, BGP (oceniającej zachowanie pacjentów i ich uzależnienie od opieki) (*van Dyck 2007*), MMSE (krótka oceniającej stan umysłowy), GDS (oceniającej ogólną deteriorację) (*Reisberg 2003*).

W metaanalizie 2-3 RCT (24-28 tygodniowa obserwacja¹⁸) pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo wykazano istotnie statystycznie **lepsze wyniki w skali: SIB** oraz **FAST w analizie OC**. W niniejszej metaanalizie pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w wynikach skali: CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉, MMSE, NPI.

Wyniki poszczególnych 3 RCT (analiza OC) wykazały pomiędzy analizowanymi grupami znamienne statystycznie **różnice** na korzyść analizowanej interwencji **w skali: ADCS-ADL₁₉, RUD** (*Reisberg 2003*), **FAST** (*van Dyck 2007, Reisberg 2003*), **SIB** (*van Dyck 2007, Reisberg 2003, Wang 2013*). W niniejszych RCT pomiędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stosunku do skali: CIBIC-Plus, MMSE (*van Dyck 2007, Reisberg 2003*), ADCS-ADL₁₉ (*van Dyck 2007*), GDS (*Reisberg 2003*), NPI, BGP (*van Dyck 2007, Reisberg 2003, Wang 2013*), ADAS-cog (oceniającej zdolności poznawcze pacjentów) (*Wang 2013*).¹⁹

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) monoterapii memantyny vs placebo [wg tab. 6-7 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	Średnia		MD (95% CI) ^A
		MEM (n=74)	PLC (n=73)	
Skala SMMSE – standaryzowana krótka ocena stanu umysłowego	Howard 2012b	bd	bd	1,7 [0,8; 2,5]
Skala BADLS – skala oceny funkcjonowania w życiu codziennym		bd	bd	-2,6 [-4,3; -0,8]
Skala NPI – skala oceny objawów neuropsychicznych		bd	bd	-2,9 [-7,8; 1,9] ^B
Skala DEMQOL-Proxy – skala oceny jakości życia u pacjentów z demencją		bd	bd	0,5 [-3,9; 4,9] ^B
Skala GHQ-12 – skala oceny jakości życia u opiekunów		bd	bd	-0,5 [-1,2; 0,3] ^B

^A wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem regresji z powtarzanymi pomiarami. ^B 99% CI.

W 1 RCT (*Howard 2012*) w 52 tygodniowej obserwacji wykazano, że podanie memantyny w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie **lepszym wynikiem w skali SMMSE** (oceniającej stan umysłowy pacjentów) i **w skali BADLS** (oceniającej funkcjonowanie pacjentów w życiu codziennym). Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie odnośnie skali: NPI (oceniającej objawy neuropsychiczne pacjentów), DEMQOL-Proxy (oceniającej jakość życia pacjentów) oraz GHQ-12 (oceniającej jakość życia opiekunów pacjentów).

¹⁷ W badaniu Reisberg 2003 okres obserwacji wyniósł 28 tygodni, a w badaniu van Dyck 2007 – 24 tygodnie

¹⁸ W badaniu Reisberg 2003 okres obserwacji wyniósł 28 tygodni, a w badaniach: Wang 2013, van Dyck 2007 – 24 tygodnie

¹⁹ W badaniu Wang 2013 pomiędzy grupami nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w pomiarach: stężenia białka T-tau, białka P-tau₁₈₁, amyloidu β40 i amyloidu β42 (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona z donepezilem**Tabela 28. Wyniki dychotomiczne analizy skuteczności klinicznej memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z donepezilem [wg tab. 41, 44 AKL wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR/RB [95% CI] ^A	NNT [95% CI] ^A
		MEM + DON	PLC + DON		
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	Tariot 2004	30/202 (14,9 ^A)	51/201 (25,4 ^A)	0,59 [0,39; 0,87]	10 [5; 37]
Rezygnacja z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia		1/202 (0,5 ^A)	3/201 (1,5 ^A)	0,33 [0,05; 2,29]	-
Poprawa lub brak zmian w skali CIBIC-Plus		109 ^A /198 (55)	88 ^A /196 (45)	1,23 [1,01; 1,50]	10 [5; 376]

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W 1 RCT (*Tariot 2004*) w 24 tygodniowej obserwacji pomiędzy grupą przyjmującą memantynę z donepezilem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo z donepezilem wykazano istotnie statystycznie: **mniejsze ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu ogółem oraz większy odsetek pacjentów z poprawą lub brakiem zmian w skali CIBIC-Plus**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.

Ponadto w analizie odpowiedzi z badania Tariot 2004 (*van Dyck 2006*, analiza OC) porównano memantynę w skojarzeniu z donepezilem do placebo z donepezilem, w wyniku czego wykazano istotnie statystycznie **większy odsetek pacjentów z poprawą w skali SIB: poprawa >0 punktów i ≥8 punktów, większy odsetek pacjentów ze stabilizacją ocen uzyskanych w poszczególnych skalach: SIB, ADCS-ADL₁₉** (wg oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik był nieistotny statystycznie), **CIBIC-Plus, NPI, SIB/ADCS-ADL₁₉/CIBIC-Plus, SIB/ADCS-ADL₁₉/CIBIC-Plus/NPI, większy odsetek pacjentów ze stabilizacją ocen uzyskanych w dwóch skalach: SIB+NPI, SIB+ADCS-ADL₁₉, NPI+CIBIC-Plus** (wg oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik był nieistotny statystycznie), **większy odsetek pacjentów ze stabilizacją ocen uzyskanych w trzech skalach: NPI+SIB+CIBIC-Plus, NPI+SIB+ADCS-ADL₁₉, SIB+CIBIC-Plus+ADCS-ADL₁₉**. Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: odsetka pacjentów, którzy osiągnęli poprawę w skali SIB: poprawa ≥4 punktów i ≥12 punktów (wg oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie), odsetka pacjentów ze stabilizacją ocen uzyskanych w dwóch skalach: SIB+CIBIC-Plus, NPI+ADCS-ADL₁₉, CIBIC-Plus+ADCS-ADL₁₉, odsetka pacjentów ze stabilizacją ocen uzyskanych w trzech skalach: NPI+CIBIC-Plus+ADCS-ADL₁₉ [wyników nie przedstawiono tabelarycznie w niniejszej AWA].

W analizie post-hoc z badania Tariot 2004 (*Feldman 2006*, analiza OC) pomiędzy memantynę w skojarzeniu z donepezilem w porównaniu do placebo z donepezilem wykazano znamieny statystycznie **większy odsetek pacjentów z poprawą >0 punktów w skali ADCS-ADL₁₉**, natomiast nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odsetku pacjentów z poprawą ≥0, ≥4 i ≥8 punktów w skali ADCS-ADL₁₉ [wyników nie przedstawiono tabelarycznie w niniejszej AWA].

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z donepezilem [wg tab. 42, 45 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	Analiza	średnia zmiana ± SD (n)		MD (95% CI) ^A
			MEM + DON	PLC + DON	
Skala SIB – ocena zaburzeń poznawczych	Tariot 2004	LOCF	0,9±9,43 ^A [SE=0,67] (198)	-2,5±9,66 ^A [SE=0,69] (196)	3,4 [1,51; 5,29]
		OC	1,0±9,15 ^A [SE=0,70] (171)	-2,4±9,15 ^A [SE=0,74] (153)	3,4 [1,40; 5,40]
Skala ADCS-ADL ₁₉ – ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności		LOCF	-2,0±7,04 ^A [SE=0,50] (198)	-3,4±7,16 ^A [SE=0,51] (197)	1,4 [-0,00; 2,80] ^C
		OC	-1,7±6,69 ^A [SE=0,51] (172)	-3,3±6,78 ^A [SE=0,55] (152)	1,6 [0,13; 3,07]
Skala CIBIC-Plus – ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania		LOCF	4,41±1,04 ^A [SE=0,074] (198)	4,66±1,05 ^A [SE=0,075] (196)	-0,25 [-0,46; -0,04]
		OC	4,38±1,06 ^A [SE=0,081] (172)	4,64±1,07 ^A [SE=0,087] (152)	-0,26 [-0,49; -0,03]
Skala NPI – ocena objawów neuropsychicznych		LOCF	-0,1±11,2 [SE=0,98] (193)	3,7±14,0 [SE=0,99] (189)	-3,8 [-6,34; -1,26]
		OC	-0,5±12,9 [SE=0,99] (171)	2,9±13,1 [SE=1,06] (152)	-3,4 [-6,24; -0,56]

Skala NPI – subskala oceny obciążenia opiekuna	LOCF	0,0±6,4 (193)	1,2±7,1 (189)	-1,2 [-2,55; 0,15]
	OC	0,0±6,5 (bd)	1,2±7,4 (bd)	-1,2 ^A , p=0,101 ^B
Skala BGP – subskala oceny uzależnienia pacjentów geriatrycznych od opieki	LOCF	0,8±5,03 ^A [SE=0,37] (185)	2,3±5,08 ^A [SE=0,38] (179)	-1,5 [-2,54; -0,46]
	OC	0,6±4,85 ^A [SE=0,37] (172)	2,2±4,92 ^A [SE=0,40] (151)	-1,6 [-2,67; -0,53]

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B wyniki podane w publikacji referencyjnej, obliczone z zastosowaniem analizy kowariancji. ^C wynik oszacowany przez autorów AKL wnioskodawcy (p=0,05), natomiast w publikacji źródłowej podano p=0,02.

W 1 RCT (*Tariot 2004*, analiza LOCF i OC) w 24 tygodniowej obserwacji wykazano, że podanie memantyny w skojarzeniu z donepezilem w porównaniu do placebo z donepezylem wiąże się z istotnie statystycznie **lepszym wynikiem w skali: SIB** (oceniającej nasilenie zaburzeń poznawczych), **ADCS-ADL₁₉** (oceniającej sprawność pacjentów w wykonywaniu codziennych czynności) (według obliczeń autorów AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie w analizie LOCF), **CIBIC-Plus** (oceniającej zdolności pacjentów do pojmowania), **NPI** (oceniającej nasilenie objawów neuropsychicznych pacjentów) oraz **BGP** (oceniającej uzależnienie pacjentów geriatrycznych od opieki). Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano znamienych statystycznie różnic w subskali NPI (oceniającej obciążenie opiekuna pacjenta).²⁰

W analizie post-hoc badania Tariot 2004 (*Feldman 2006*, analiza OC) pomiędzy memantyną w skojarzeniu z donepezilem w porównaniu do placebo z donepezylem wykazano istotnie statystycznie **lepsze** wyniki uzyskane w domenach skali **ADCS-ADL₁₉**, takich jak: **dbanie o wygląd, oglądanie telewizji i odnajdowanie przedmiotów** oraz w podskalach skali **ADCS-ADL₁₉**: znaczna sprawność (według oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik był nieistotny statystycznie) i zależność/niezależność od opiekuna (według oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik był nieistotny statystycznie). Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w skali **ADCS-ADL₁₉** w następujących domenach: jedzenie, chodzenie, korzystanie z toalety, kąpiel, ubieranie, korzystanie z telefonu, rozmawianie, sprzątanie ze stołu, przygotowywanie napoju, układanie stosu, przebywanie poza domem, bycie pozostawianym samotnie, odkręcanie kranu, zakręcanie kranu, włączanie światła, wyłączenie światła oraz w podskalach dotyczących sprawności w wykonywaniu codziennych czynności i prostych czynności motorycznych/praksji. W analizie post-hoc badania Tariot 2004 (*Schmitt 2006*, analiza LOCF i OC) pomiędzy memantyną podawaną z donepezilem w porównaniu do placebo z donepezylem wykazano istotnie statystycznie **lepsze** wyniki w domenach skali **SIB**, takich jak: pamięć (według oszacowań autorów AKL wnioskodawcy wynik był nieistotny statystycznie), **słownictwo i praksje** oraz w podskalach skali **SIB dotyczących pamięci, słownictwa i praksji**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w skali **ADCS-ADL₁₉** w domenach: interakcje społeczne, orientacje, uwaga, zdolności wzrokowo-przestrzenne, konstruowanie, reagowanie na imię.

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona z inhibitorem cholinesterazy

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy [wg tab. 52, 54 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95% CI] ^A
		MEM + IChE	PLC + IChE	
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem)	Herrmann 2013	31/182 (17,0 ^A)	32/187 (17,1 ^A)	1,00 [0,64; 1,56]
	Fox 2012	25 (33,8*)	21 (26,6*)	1,27 [0,79; 2,07]

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

W 2 RCT (*Herrmann 2013*, *Fox 2012*) w 12-24 tygodniowej obserwacji²¹ pomiędzy memantyną podawaną z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy nie wykazano różnic znamienych statystycznie w ryzyku: rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem).

²⁰ W analizie post-hoc z badania Tariot 2004 (*Cummings 2006*) pomiędzy porównywanymi grupami wykazano znamienne statystycznie lepszy wynik w skali NPI oraz podskali NPI w 12 tygodniowym okresie obserwacji (wyników nie pokazano w niniejszej AWA).

²¹ W badaniu Herrmann 2013 okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie, a w badaniu Fox 2012 – 12 tygodnie.

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (ciągłe) memantyny vs placebo w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy [wg tab. 51, 53, 55 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy		Badanie	średnia zmiana ± SD (n)		MD (95% CI) ^A
			MEM + IChE	PLC + IChE	
Skala MMSE - krótka ocena stanu umysłowego		Lorenzi 2011	10,71±3,73 (7)	14,13±4,96 (8)	-3,42 [-7,92; 1,08]
Ocena niewerbalnego rozumowania w teście RCPM			5,71±8,83 (7)	6,63±6,46 (8)	-0,92 [-8,68; 6,84]
Ocena zdolności konstruowania w teście ROCfc			10,85±4,50 (7)	2,31±2,66 (8)	8,54 [4,86; 12,22]^B
Ocena uwagi i funkcji wykonawczych	test TMT A [s]		388,86±130,41 (7)	287,75±128,24 (8)	101,11 [-29,99; 232,21]
	test TMT B [s]		683,43±140,17 (7)	558,20±229,70 (8)	125,23 [-71,15; 321,61]
	test TMT B-A [s]		294,57±17,15 (7)	276,75±117,50 (8)	17,82 [-70,44; 106,08]
Ocena zdolności werbalnych	płynność semantyczna		7,14±9,32 (7)	9,50±6,20 (8)	-2,36 [-10,27; 5,55]
	płynność literowa		6,14±6,52 (7)	8,60±6,30 (8)	-2,46 [-8,95; 4,03]
	zdolność rozumienia w teście Token		17,60±9,22 (7)	19,10±8,30 (8)	-1,50 [-10,36; 7,36]
Ocena pamięci krótko- i długotrwałej	przypominanie opowieści		1,25±2,58 (7)	0,88±0,69 (8)	0,37 [-1,48; 2,22]
	przypominanie złożonej figury w teście Rey-Osterich		0,00±0,00 (7)	0,13±0,35 (8)	-0,13 [-0,39; 0,13]
	przypominanie cyfr w teście digit span		1,43±1,80 (7)	2,88±2,00 (8)	-1,45 [-3,39; 0,49]
	test pojemności pamięci przestrzennej		1,43±1,50 (7)	1,88±2,00 (8)	-0,45 [-2,26; 1,36]
Skala NPI — ocena objawów neuropsychicznych ^D		Herrmann 2013	-3,90±15,64 [SE=1,24] (159)	-5,13±15,80 [SE=1,23] (165)	1,23 [-2,19; 4,65]
		Fox 2012	18,4 [95% CI: 15,1; 21,8] (73)	27,8 [95% CI: 23,2; 32,4] (65)	-9,6 [-15,0; -4,3]^C
Skala SIB — ocena zaburzeń poznawczych ^D		Herrmann 2013	-2,34±9,58 [SE=0,76] (159)	-1,86±9,63 [SE=0,75] (165)	-0,48 [-2,57; 1,61]
		Fox 2012	53,2 [95% CI: 45,7; 60,7] (72)	46,4 [95% CI: 38,4; 54,3] (77)	8,0 [3,1; 13,0]^C
Skala CIBIC-Plus — ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania ^E		NCT00857649 ^F	4,68±1,28 [SE=0,11] (135)	4,63±1,30 [SE=0,11] (140)	0,05 [-0,26; 0,36]
Skala ADCS-ADL ₁₉ — ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności ^E			-4,36±7,81 [SE=0,67] (136)	-2,56±7,69 [SE=0,65] (140)	-1,80 [-3,63; 0,03] ^G
Skala CMAI – ocena pobudzenia Cohen-Mansfield		NCT00857649 ^{E,F}	-0,26±9,14 (SE=0,79) (134)	-1,16±9,31 [SE=0,79] (139)	0,90 [-1,29; 3,09]
		Fox 2012 ^D	53,5 [95% CI: 49,0; 57,9] (72)	57,3 [95% CI: 52,8; 61,8] (77)	-3,8 [-9,1; 1,5] ^C
Skala SMMSE – standaryzowana krótka ocena stanu umysłowego ^D		Fox 2012	8,2 [95% CI: 6,6; 9,7] (72)	6,8 [95% CI: 5,4; 8,2] (77)	1,4 [0,4; 2,4]^C
Skala CGI-C – ogólna ocena stanu pacjenta ^D			3,1 [95% CI: 2,7; 3,4] (72)	3,4 [95% CI: 3,1; 3,8] (77)	-0,3 [-0,8; 0,1] ^C

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B w publikacji źródłowej podano p=0,60. ^C Wyniki podano wg publikacji źródłowej (obliczenia przeprowadzono z zastosowaniem modelowania liniowego efektów mieszanych; brak możliwości przeprowadzenia obliczeń parametru MD i wartości p przez autorów AKL wnioskodawcy, ze względu na brak wartości SD/SE. ^D analiza LOCF. ^E analiza OC. ^F wyniki z rejestru badania Herrmann 2013. ^G wg źródła MD=-1,80 [95% CI: -3,29; -0,32], p=0,017, wg oszacowań analityka AOTM MD=-1,80 [95% CI: -3,63; 0,03], p=0,05. RCPM – Raven's Coloured Progressive Matrices. ROCfc – Rey-Osterich complex figure copy.

W 2 RCT w 12-24 tygodniowej obserwacji²² pomiędzy memantyną podawaną z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy wykazano znamienne statystycznie **lepszy wynik w skali: NPI** (oceniającej objawy neuropsychiczne pacjentów), **SIB** (oceniającej zaburzenia poznawcze) oraz **SMMSE** (oceniającej stan umysłowy pacjentów) (Fox 2012) oraz **ADCS-ADL₁₉** (oceniającej sprawność pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności) (NCT00857649) (według obliczeń autorów AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie, a wg analityka AOTM wynik znalazł się na granicy

²² W badaniu Herrmann 2013 okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie, a w badaniu Fox 2012 – 12 tygodni.

znamierności statystycznej). W 3 RCT (Lorenzi 2011, Herrmann 2013, Fox 2012) w 12-24 tygodniowej obserwacji²³ pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w wynikach: skali MMSE (oceniającej stan umysłowy pacjentów), oceny niewerbalnego rozumowania w teście Raven's Coloured Progressive Matrices, ocenie zdolności konstruowania w teście Rey-Osterich complex figure copy (według obliczeń autorów AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie), ocenie uwagi i funkcji wykonawczych w teście TMT, ocenie zdolności werbalnych, ocenie pamięci krótko- i długotrwałej (Lorenzi 2011), skali: NPI, SIB, CIBIC-Plus (oceniającej zdolności pacjenta do pojmowania) (Herrmann 2013/NCT00857649), CMAI (oceniającej pobudzenie) (Herrmann 2013/NCT00857649, Fox 2012) i CGI-C (oceniającej ogólny stan pacjenta) (Fox 2012).

W AKL wnioskodawcy opisano także wyniki z badań o niższej wiarygodności, jednak w niniejszej AWA wyników tych nie podano, ze względu na obszerne informacje pochodzące z badań o wyższej wiarygodności (RCT).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

PACJENCI Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O ŁAGODNYM LUB UMIARKOWANYM NASILENIU

Memantyna vs aktywne komparatory – monoterapia

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs donapezyl lub vs rywastygmina [wg tab. 26 i 35 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n (%)		RR [95% CI] ^A	n (%)		RR [95% CI] ^A
		MEM (n=48)	DON (n=42)		MEM (n=48)	RYW (n=46)	
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	Cumbo 2014	20 (41,7)	23 (54,8)	0,76 [0,49; 1,17]	20 (41,7)	20 (43,5)	0,96 [0,60; 1,54]
Zgony (ogółem)		6 (12,5 ^A)	5 (11,9 ^A)	1,05 [0,36; 3,06]	6 (12,5 ^A)	5 (10,9 ^A)	1,15 [0,40; 3,35]
Pobudzenie		4 (8,3)	3 (7,1)	1,17 [0,31; 4,47]	4 (8,3)	2 (4,3)	1,92 [0,43; 8,68]
Splątanie		3 (6,3)	2 (4,8)	1,31 [0,27; 6,37]	3 (6,3)	2 (4,3)	1,44 [0,30; 6,98]
Bezsensowność		3 (6,3)	3 (7,1)	0,88 [0,21; 3,64]	3 (6,3)	1 (2,2)	2,88 [0,43; 19,72]
Sedacja		1 (2,1)	0 (0)	6,52 [0,13; 331,51] ^B	1 (2,1)	1 (2,2)	0,96 [0,10; 9,03]
Ból głowy		1 (2,1)	2 (4,8)	0,44 [0,06; 3,24]	1 (2,1)	1 (2,2)	0,96 [0,10; 9,03]
Nudności		0 (0)	3 (7,1)	0,11 [0,01; 1,11] ^B	0 (0)	3 (6,5)	0,12 [0,01; 1,22] ^B
Wymioty		0 (0)	2 (4,8)	0,11 [0,01; 1,87] ^B	0 (0)	3 (6,5)	0,12 [0,01; 1,22] ^B
Jadłowstręt		0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
Utrata masy ciała		0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B wyrażono jako OR_{PETO}.

W 1 RCT (Cumbo 2014) w 12 miesięcznym okresie obserwacji pomiędzy memantyną w porównaniu do donepezylu oraz między memantyną w porównaniu do rywastygminy nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie wystąpienia ryzyka: zdarzeń niepożądanych (ogółem), zgonu, pobudzenia, splątania, bezsensowności, sedacji, bólu głowy, nudności, wymiotów. W żadnej z grup nie raportowano przypadków jadłowstrętu, ani utraty masy ciała.

²³ W badaniu Lorenzi 2011 okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy, w badaniu Herrmann 2013 – 24 tygodnie, a w badaniu Fox 2012 – 12 tygodni.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs donapezyl lub vs rywastygmina – porównanie pośrednie [wg tab. 29 i 39 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie (MEM / DON)	Dawka (MEM/DON) [mg/dzień]	n/N (%)		RR [95% CI] ^A	Badanie (MEM / RYW)	Dawka (MEM/RYW) [mg/dzień]	n/N (%)		RR [95% CI] ^A
			MEM	DON				MEM	RYW	
Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Rogers 1998	20 / 5	19/201 (9,5)	9*/154 (6)	2,37 [0,85; 6,58]	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Winbland 2007, Feldman 2007	20 / 12	19/201 (9,5)	26 ^A /294 (9)	1,21 [0,62; 2,39]
			28/318 (8,8)					28/318 (8,8)	38 ^A /228 (16,7)	
	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Rogers 1998, Krishnan 2003	20 / 10	19/201 (9,5)	25*/157 (16)	0,88 [0,37; 2,10] ^B			28/318 (8,8)	0/34 (0*)	
			28/318 (8,8)	0/34 (0*)						
Zgony	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Rogers 1998	20 / 5	1/201 (0,5*)	0/154 (0*)	8,03 [0,13; 513,26] ^B	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Winbland 2007, Feldman 2007	20 / 12	1/201 (0,5 ^A)	2/294 (0,7 ^A)	2,01 [0,25; 16,30]
			5/318 (1,6*)					1/157 (0,6*)	5/318 (1,6 ^A)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem)	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Rogers 1998	20 / 5	20*/201 (10)	7/154 (5)	1,52 [0,52; 4,40]	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Winbland 2007, Feldman 2007	20 / 12	20*/201 (10)	21 ^A /294 (7)	1,22 [0,69; 2,14]
			32*/318 (10,0)					15/157 (10)	32 ^A /318 (10,0)	
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Homma 2000	20 / 5	143*/201 (71)	54/136 (40)	0,64 [0,44; 0,93]^C	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Winbland 2007, Feldman 2007	20 / 12	143 ^A /201 (71)	186/294 (63)	0,42 [0,24; 0,72]
			178*/318 (56,0)					32*/34 (94)	0,90 [0,74; 1,09]	
Zawroty głowy	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Rogers 1998	20 / 5	10/201 (5,0)	15/154 (10)	0,54 [0,19; 1,59]	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Winbland 2007, Feldman 2007	20 / 12	10/201 (5,0)	22/294 (8)	0,45 [0,20; 0,98]
			17*/318 (5,3)					13/157 (8)	0,64 [0,21; 1,91]	
Ból głowy	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Homma 2000	20 / 5	13/201 (6,5)	4/136 (3)	0,47 [0,05; 4,59]	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Winbland 2007, Feldman 2007	20 / 12	13/201 (6,5)	18/294 (6)	0,92 [0,41; 2,05]
			18*/318 (5,7)					18*/318 (5,7)	40 ^A /228 (17,5)	
Nieżyt nosa	Bakchine 2008 / Rogers 1998	20 / 5	14*/318 (4,4)	1/154 (1)	3,64 [0,35; 38,25]	-	-	-	-	-
		20 / 10	14*/318 (4,4)	9/157 (6)	0,41 [0,10; 1,77]					
Pobudzenie	-	-	-	-	-	Peskind 2006, Bakchine 2008 / Feldman 2007	20 / 12	15/201 (7,5)	21 ^A /228 (9,2)	1,19 [0,53; 2,66]
							8 ^A /318 (1,6)			

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B wyrażono jako OR_{PETO}. ^C podano wg obliczeń analityka AOTM, ponieważ w AKL wnioskodawcy RR=0,63 [95% CI: 0,92; 0,92].

Wyniki porównania pośredniego (24 tygodniowa obserwacja) pomiędzy memantyną (20 mg) w porównaniu do donepezylu (5 mg) wykazały istotnie statystycznie **większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ogółem)**. Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznych w stosunku do wystąpienia ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zawrotów głowy, bólu głowy, nieżytu nosa (bez względu na porównywane dawki komparatora) oraz zdarzeń niepożądanych (przy porównywaniu dawek MEM 20 vs DON 10 mg).

Wyniki porównania pośredniego (24-26 tygodniowa obserwacja²⁴) pomiędzy memantyną (20 mg) w porównaniu do rywastygminy (12 mg) wykazały istotnie statystycznie **większe ryzyko: zdarzeń niepożądanych (ogółem), zawrotów głowy**. Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznych w stosunku do wystąpienia ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), bólu głowy, pobudzenia.

Memantyna vs placebo - monoterapia

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs placebo [wg tab. 20 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95% CI] ^A	NNT [95% CI] ^A	Metaanaliza		
		MEM	PLC			RR [95% CI] ^A	NNT [95% CI] ^A	
Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Peskind 2006	19/201 (9,5)	10/202 (5,0)	1,91 [0,93; 3,95]	-	2,05 [1,17; 3,61]	22 [13;90]	
	Bakchine 2008	28/318 (8,8)	6/152 (3,9)	2,23 [0,98; 5,18]	-			
Zgon	Peskind 2006	1/201 (0,5 ^A)	1/202 (0,5 ^A)	1,00 [0,11; 9,59]	-	1,14 [0,28; 4,65]	-	
	Bakchine 2008	5/318 (1,6 ^A)	2/152 (1,3 ^A)	1,19 [0,27; 5,31]	-			
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem)	Peskind 2006	20 [*] /201 (10)	20 ^A /202 (10)	1,00 [0,56; 1,80]	-	1,27 [0,81; 1,99]	-	
	Bakchine 2008	32 ^A /318 (10,0)	9 ^A /152 (6,0)	1,70 [0,85; 3,44]	-			
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	Peskind 2006	143 ^A /201 (71)	149 ^A /202 (74)	0,96 [0,85; 1,09]	-	1,01 [0,91; 1,12]	-	
	Bakchine 2008	178 [*] /318 (56,0)	80 [*] /152 (52,6)	1,06 [0,89; 1,28]	-			
Pobudzenie	Peskind 2006	15/201 (7,5)	12/202 (5,9)	1,26 [0,61; 2,58]	-	0,94 [0,53; 1,68]	-	
	Bakchine 2008	8 ^A /318 (1,6)	7 ^A /152 (4,6)	0,55 [0,21; 1,43]	-			
Ból głowy	Peskind 2006	13/201 (6,5)	9/202 (4,5)	1,45 [0,65; 3,25]	-	1,89 [0,96; 3,74]	-	
	Bakchine 2008	18 ^A /318 (5,7)	3 ^A /152 (2,0)	2,87 [0,92; 9,05]	-			
Zranienie	Peskind 2006	12/201 (6,0)	11/202 (5,4)	1,10 [0,51; 2,38]	-	1,03 [0,58; 1,82]	-	
	Bakchine 2008	16 ^A /318 (5,0)	8 ^A /152 (5,3)	0,96 [0,43; 2,15]	-			
Zawroty głowy	Peskind 2006	10/201 (5,0)	9/202 (4,5)	1,12 [0,48; 2,62]	-	1,23 [0,65; 2,31]	-	
	Bakchine 2008	17 ^A /318 (5,3)	6 ^A /152 (3,9)	1,35 [0,57; 3,29]	-			
Upadek	Peskind 2006	15/201 (7,5)	15/202 (7,4)	1,00 [0,51; 1,98]	-	-	-	
Objawy grypopodobne		14/201 (7,0)	13/202 (6,4)	1,08 [0,53; 2,21]	-	-	-	
Senność		14/201 (7,0)	2/202 (1,0)	7,03 [1,82; 27,53]	17 [10; 41]	-	-	
Dezorientacja		10/201 (5,0)	7/202 (3,5)	1,44 [0,58; 3,59]	-	-	-	
Nadciśnienie		9/201 (4,5)	11/202 (5,4)	0,82 [0,36; 1,89]	-	-	-	
Depresja		4/201 (2,0)	10/202 (5,0)	0,40 [0,14; 1,19]	-	-	-	
Zakażenie górnych dróg oddechowych		4/201 (2,0)	12/202 (5,9)	0,33 [0,12; 0,97]^B	25 [12; 670]	-	-	
Wzrost masy ciała o ≥7% względem wartości wstępnych		23/181 (12,7)	11/181 (6,1)	2,09 [1,07; 4,12]	15 [8; 157]	-	-	
Wzrost stężenia azotu mocznikowego we krwi ≥10,7 względem wartości wstępnych		12/173 (6,9)	6/173 (3,5)	2,00 [0,80; 5,05]	-	-	-	
Nieżyt nosa		Bakchine 2008	14 ^A /318 (4,4)	7 ^A /152 (4,6)	0,96 [0,41; 2,27]	-	-	-

²⁴ W badaniach: Peskind 2006, Bakchine 2008, Winblad 2007 okres obserwacji wynosił 24 tygodnie, a w badaniu Feldman 2007 – 26 tygodni.

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B w publikacji źródłowej podano, że $p=0,07$ (test Fishera), natomiast wg oszacowań analityka AOTM $RR=0,33$ [95% CI: 0,11;1,02], $p=0,05$ (RevMan).

Wyniki metaanalizy 2 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazały pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo istotny statystycznie **wzrost wystąpienia ryzyka rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych**. W metaanalizie pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznej w stosunku do wystąpienia ryzyka: zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, bólu głowy, zranienia, zawrotów głowy.

Wyniki 1 RCT (*Peskind 2006*) w 24 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo wykazały istotne statystycznie **zwiększenie wystąpienia ryzyka: senności i wzrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych**. W poszczególnych badaniach pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznej w stosunku do wystąpienia ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, bólu głowy, zranienia, zawrotów głowy (*Peskind 2006*, *Bakchine 2008*), upadku, objawów grypopodobnych, dezorientacji, nadciśnienia, depresji, zakażenia górnych dróg oddechowych (wg obliczeń autorów AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie, a wg wyliczeń analityka AOTM wynik znalazł się na granicy znamienności statystycznej), wzrostu stężenia azotu mocznikowego we krwi $\geq 10,7$ względem wartości wstępnych (*Peskind 2006*), niezytu nosa (*Bakchine 2008*) w 24 tygodniowej obserwacji.

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona donepezilem

W badaniu porównującym memantynę podawaną z donepezilem do placebo z donepezilem nie oceniano bezpieczeństwa.

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona inhibitorem cholinesterazy

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs placebo – terapia skojarzona inhibitorem cholinesterazy [wg tab. 69-72 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95% CI] ^A
		MEM+ICHe	PLC+ICHe	
Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Porsteinsson 2008	13/217 (6,0)	17/216 (7,9)	0,76 [0,38; 1,51]
	Wilkinson 2012	15/133 (11)	12/144 (8)	1,35 [0,67; 2,75]
	Saxton 2012	3/135 (2,2)	4/129 (3,1)	0,72 [0,18; 2,81]
Zgon	Porsteinsson 2008	3/217 (1,4)	2/216 (0,9)	1,49 [0,30; 7,42]
	Dysken 2014	39/155 (25,16 ^A)	31/152 (20,39 ^A)	1,23 [0,82; 1,87]
	Wilkinson 2012	3/133 (2,3 [*])	1/144 (0,7 ^A)	3,25 [0,47; 22,53]
	Saxton 2012	0/135 (0)	1/129 (0,8)	0,13 [0,003; 6,52] ^D
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	Dysken 2014	97/155 (63)	89/152 (59)	1,07 [0,89; 1,28]
	Wilkinson 2012	46/133 (34,6 ^A)	36/144 (25,0 ^A)	1,38 [0,96; 2,00]
	Saxton 2012	66/135 (48,9)	64/129 (49,6)	0,99 [0,77; 1,26]
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	Wilkinson 2012	43 ^A /133 (32)	32 ^A /144 (22)	1,45 [0,99; 2,15]
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem)	Porsteinsson 2008	27/217 (12,4 ^A)	30 ^B /216 (13,9 ^C)	0,90 [0,55; 1,45] ^{ci}
	Dysken 2014	84/155 (54)	95/152 (63)	0,87 [0,71; 1,05]
	Wilkinson 2012	17/133 (13)	20/144 (14)	0,92 [0,51; 1,66]
	Saxton 2012	4 (3,0)	13 (10,1)	0,29 [0,10; 0,83]
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	Wilkinson 2012	3/133 (2,3 ^A)	4/144 (2,8 ^A)	0,81 [0,21; 3,19]
Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	Wilkinson 2012	5/133 (3,8 ^A)	6/144 (4,2 ^A)	0,90 [0,30; 2,72]
Upadek	Porsteinsson 2008	22/217 (10,1)	15/216 (6,9)	1,46 [0,79; 2,72]
	Dysken 2014	26 ^A /155 (17)	30 ^A /152 (20)	0,85 [0,53; 1,36]
	Wilkinson 2012	12 ^A /133 (9)	17 ^A /144 (12)	0,76 [0,38; 1,52]
	Saxton 2012	4/135 (3,0)	4/129 (3,1)	0,96 [0,27; 3,43]
Zawroty głowy	Porsteinsson 2008	16/217 (7,4)	16/216 (7,4)	1,00 [0,52; 1,92]
	NCT00862940 ^F	11/133 (8)	4/144 (3)	2,98 [1,03; 8,70]

	Saxton 2012	7/135 (5,2)	2/129 (1,6)	3,34 [0,81; 14,01]	
Pobudzenie	Porsteinsson 2008	17/217 (7,8)	17/216 (7,9)	1,00 [0,53; 1,88]	
	Wilkinson 2012	7/133 (5)	1/144 (1)	7,58 [1,24; 46,93]	
	Saxton 2012	0/135 (0)	4/129 (3,1)	0,13 [0,02; 0,91]^D	
Biegunka	Porsteinsson 2008	12/217 (5,5)	14/216 (6,5)	0,85 [0,41; 1,77]	
	NCT00862940 ^F	4/133 (3)	10/144 (7)	0,43 [0,15; 1,27]	
	Saxton 2012	2/135 (1,5)	5/129 (3,9)	0,38 [0,09; 1,68]	
Wzrost masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych	Porsteinsson 2008	21 ^A /217 (9,7)	11 ^A /216 (5,0)	1,90 [0,85; 3,80]	
	Wilkinson 2012	30 ^A /133 (22,5)	13 ^A /144 (8,8)	2,50 [1,38; 4,57]	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Porsteinsson 2008	12/217 (5,5)	6/216 (2,8)	1,99 [0,79; 5,05]	
	Saxton 2012	4/135 (3,0)	5/129 (3,9)	0,76 [0,23; 2,58]	
Nadciśnienie	Porsteinsson 2008	11/217 (5,1)	6/216 (2,8)	1,82 [0,71; 4,69]	
	Saxton 2012	4/135 (3,0)	4/129 (3,1)	0,96 [0,27; 3,43]	
Zranienie	Porsteinsson 2008	20/217 (9,2)	16/216 (7,4)	1,24 [0,67; 2,32]	
Objawy grypopodobne		15/217 (6,9)	12/216 (5,6)	1,24 [0,61; 2,56]	
Depresja		14/217 (6,5)	15/216 (6,9)	0,93 [0,47; 1,85]	
Zaburzenia chodu		14/217 (6,5)	9/216 (4,2)	1,55 [0,70; 3,43]	
Dezorientacja		12/217 (5,5)	9/216 (4,2)	1,33 [0,58; 3,02]	
Zmęczenie		11/217 (5,1)	7/216 (3,2)	1,56 [0,64; 3,85]	
Ciężkie zdarzenia niepożądane		Dysken 2014	Upadki	16 ^A /155 (10)	15 ^A /152 (10)
	Krwawienia		8 ^A /155 (5)	8 ^A /152 (5)	0,98 [0,39; 2,46]
	Zapalenie płuc		8 ^A /155 (5)	5 ^A /152 (3)	1,57 [0,55; 4,48]
	Zakażenia dróg moczowych		8 ^A /155 (5)	5 ^A /152 (3)	1,57 [0,55; 4,48]
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		23/155 (15)	11/152 (7)	2,05 [1,05; 4,02]
Krwawienia		5 ^A /155 (3)	5 ^A /152 (3)	0,98 [0,31; 3,11]	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	NCT00235716 ^E	4/155 (2,58 ^A)	1/152 (0,66)	3,92 [0,60; 25,95]	
Zaburzenia serca		5/155 (3,23 ^A)	8/152 (5,26 ^A)	0,61 [0,21; 1,74]	
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne		1/155 (0,65)	0/152 (0)	7,25 [0,14; 365,32] ^D	
Zaburzenia ucha i błędnika		2/155 (1,29 ^A)	2/152 (1,32 ^A)	0,98 [0,17; 5,51]	
Zaburzenia oka		5/155 (3,23 ^A)	2/152 (1,32 ^A)	2,45 [0,56; 10,85]	
Zaburzenia żołądka i jelit		14/155 (9,03 ^A)	20/152 (13,16 ^A)	0,69 [0,36; 1,29]	
Zaburzenia ogólne		6/155 (3,87 ^A)	11/152 (7,24 ^A)	0,53 [0,21; 1,36]	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		0/155 (0)	1/152 (0,66)	0,13 [0,003; 6,69] ^D	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		13/155 (8,39 ^A)	15/152 (9,87 ^A)	0,85 [0,42; 1,70]	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		35/155 (22,58 ^A)	37/152 (24,34 ^A)	0,93 [0,62; 1,39]	
Badania diagnostyczne		14/155 (9,03 ^A)	12/152 (7,89 ^A)	1,14 [0,56; 2,36]	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		5/155 (3,23 ^A)	2/152 (1,32 ^A)	2,45 [0,56; 10,85]	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		11/155 (7,10 ^A)	14/152 (9,21 ^A)	0,77 [0,37; 1,61]	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		3/155 (1,94)	7/152 (4,61 ^A)	0,42 [0,12; 1,46]	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		2/155 (1,29 ^A)	2/152 (1,32 ^A)	0,98 [0,17; 5,51]	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		2/155 (1,29 ^A)	1/152 (0,66)	1,96 [0,26; 14,89]	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		5/155 (3,23 ^A)	9/152 (5,92 ^A)	0,54 [0,20; 1,51]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		2/155 (1,29 ^A)	7/152 (4,61 ^A)	0,28 [0,07; 1,16]	
Niestosowanie się do zaleceń leczenia		3/155 (1,94)	0/152 (0)	7,34 [0,76; 71,12] ^D	
Procedury medyczne i chirurgiczne		4/155 (2,58 ^A)	2/152 (1,32 ^A)	1,96 [0,43; 9,07]	
Zaburzenia naczyniowe		7/155 (4,52 ^A)	2/152 (1,32 ^A)	3,43 [0,83; 14,40]	
Zaburzenia psychiczne		NCT00235716 ^E	13/155 (8,39 ^A)	12/152 (7,89 ^A)	1,06 [0,51; 2,22]
		Wilkinson 2012	29 ^A /133 (22)	16 ^A /144 (11)	1,96 [1,13; 3,44]
Zaburzenia układu nerwowego	NCT00235716 ^E	19/155 (12,26 ^A)	12/152 (7,89 ^A)	1,55 [0,79; 3,06]	
	Wilkinson 2012	31 ^A /133 (23)	17 ^A /144 (12)	1,97 [1,16; 3,39]	

Ból głowy	NCT00862940 ^F	9/133 (7)	7/144 (5)	1,39 [0,55; 3,52]
	Saxton 2012	3/135 (2,2)	2/129 (1,6)	1,43 [0,29; 7,09]
Zakażenie dróg moczowych	NCT00862940 ^F	7/133 (5)	5/144 (3)	1,52 [0,52; 4,43]
Spadek masy ciała >7%	Wilkinson 2012	10 ^A /133 (7,5)	13 ^A /144 (8,8)	0,83 [0,38; 1,80]
Potencjalnie klinicznie istotny wzrost masy ciała o $\geq 7\%$	Saxton 2012	3 ^A /135 (2,3)	0 ^A /129 (0)	7,18 [0,74; 69,61] ^D
Potencjalnie klinicznie istotny spadek masy ciała o $\geq 7\%$		3 ^A /135 (2,3)	0 ^A /129 (0)	7,18 [0,74; 69,61] ^D
Potencjalnie klinicznie istotna zmiana ≥ 20 mm Hg rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 180 mm Hg		2 ^A /135 (1,5)	0 ^A /129 (0)	7,12 [0,44; 114,53] ^D
Obrzęk obwodowy		3/135 (2,2)	4/129 (3,1)	0,72 [0,18; 2,81]
Niepokój		3/135 (2,2)	0/129(0)	7,18 [0,74; 69,61] ^D
Nudności		2/135 (1,5)	3/129 (2,3)	0,64 [0,13; 3,14]
Omdlenie		0/135 (0)	3/129 (2,3)	0,13 [0,01; 1,23] ^D

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B podano zgodnie z publikacją źródłową, w AKL wnioskodawcy podano nieprawidłową wartość (27 zdarzeń). ^C oszacowania analityka AOTM (RevMan), w związku z błędem ekstrakcji w AKL wnioskodawcy. ^D wyrażono jako OR_{PETO}. ^E rejestr z badania Dysken 2014. ^F rejestr z badania Wilkinson 2012.

W pojedynczych RCT pomiędzy memantyną podawaną z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy wykazano istotne statystycznie **zwiększenie wystąpienia ryzyka: ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych** w 48 miesięcznej obserwacji (*Dysken 2014*), **zawrotów głowy pobudzenia, wzrostu masy ciała o >7% względem wartości wstępnych, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego** w 52 tygodniowej obserwacji (*NCT00862940/Wilkinson 2012*) oraz **zmniejszenie wystąpienia ryzyka: ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem) i pobudzenia** w 12 tygodniowej obserwacji (*Saxton 2012*).

W 4 RCT w 12 tygodniowej-48 miesięcznej obserwacji²⁵ pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w wystąpieniu ryzyka: zgonu, upadku (*Porsteinsson 2008, Dysken 2014, Wilkinson 2012, Saxton 2012*), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, biegunki (*Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012/ NCT00862940, Saxton 2012*), zdarzeń niepożądanych (ogółem) (*Dysken 2014, Wilkinson 2012, Saxton 2012*), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem) (*Porsteinsson 2008, Dysken 2014, Wilkinson 2012*), zawrotów głowy, zakażeń górnych dróg oddechowych, nadciśnienia (*Porsteinsson 2008, Saxton 2012*), bólu głowy (*Wilkinson 2012/NCT00862940, Saxton 2012*), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zakażeń dróg moczowych, spadku masy ciała >7% (*Wilkinson 2012/NCT00862940*), pobudzenia, wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych, zranienia, objawów grypopochodnych, depresji, zaburzeń chodu, dezorientacji, zmęczenia (*Porsteinsson 2008*), ciężkich upadków, ciężkich krwawień, ciężkiego zapalenia płuc, ciężkiego zakażenia dróg moczowych, krwawienia, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń serca, wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych, zaburzeń ucha i błędnika, zaburzeń oka, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń ogólnych, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, konieczności badań diagnostycznych, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), zaburzeń nerek i dróg moczowych, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, niestosowania się do zaleceń leczenia, konieczności procedur medycznych i chirurgicznych, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego (*Dysken 2014/NCT00235716*), potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$, potencjalnie klinicznie istotnego spadku masy ciała o $\geq 7\%$, potencjalnie klinicznie istotnej zmiany ≥ 20 mm Hg rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 180 mm Hg, obrzęku obwodowego, niepokoju, nudności, omdleń (*Saxton 2012*).

PACJENCI Z CHOROBAŁ ALZHEIMERA O UMIARKOWANYM LUB CIĘŻKIM NASILENIU

Memantyna vs placebo - monoterapia

²⁵ W badaniu Porsteinsson 2008 okres obserwacji wynosił 24 tygodnie, w badaniu Dysken 2014 – 48 miesiące, w badaniu Wilkinson 2012 – 52 tygodnie, a w badaniu Saxton 2012 – 12 tygodnie.

Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs placebo [wg tab. 10 i 11 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95% CI] ^A	NNT [95% CI] ^A	Metaanaliza	
		MEM	PLC			RR [95% CI] ^A	NNT [95% CI] ^A
Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Reisberg 2003	13/126 (10)	22/126 (17)	0,59 [0,31; 1,10]	-	0,76 [0,50; 1,15]	-
	van Dyck 2007	22/178 (12,4)	23/172 (13,4)	0,92 [0,54; 1,59]	-		
Zgon	Reisberg 2003	1/126 (1)	4/126 (3)	0,25 [0,04; 1,64]	-	0,84 [0,28; 2,48]	-
	van Dyck 2007	5/178 (2,8 ^A)	3/172 (1,7 ^A)	1,61 [0,43; 6,03]	-		
	Howard 2012b	10/74 (13,5 ^A)	9/72 (12,5 ^A)	1,08 [0,48; 2,45]	-		
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem)	Reisberg 2003	16/126 (13)	23/126 (18)	0,70 [0,39; 1,24]	-	0,79 [0,54; 1,15]	-
	van Dyck 2007	26/178 (14,6)	29/172 (16,9)	0,87 [0,53; 1,40]	-		
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	Reisberg 2003	106/126 (84)	109/126 (87)	0,97 [0,87; 1,08]	-	0,99 [0,91; 1,08]	-
	van Dyck 2007	131/178 (73,6)	125/172 (72,7)	1,01 [0,89; 1,15]	-		
Pobudzenie	Reisberg 2003	23/126 (18)	40/126 (32)	0,58 [0,37; 0,89]	7 [4; 36]	0,60 [0,42; 0,86]	12 [7; 38]
	van Dyck 2007	16/178 (9,0)	24/172 (14,0)	0,64 [0,36; 1,16]	-		
Zakażenie dróg moczowych	Reisberg 2003	7/126 (6)	17/126 (13)	0,41 [0,18; 0,93]	13 [6; 140]	0,61 [0,33; 1,11]	-
	van Dyck 2007	9/178 (5,1)	9/172 (5,2)	0,97 [0,40; 2,31]	-		
Bezsensowność	Reisberg 2003	13/126 (10)	10/126 (8)	1,30 [0,60; 2,81]	-	0,88 [0,47; 1,66]	-
	van Dyck 2007	4/178 (2,2)	9/172 (5,2)	0,43 [0,14; 1,29]	-		
Biegunka	Reisberg 2003	12/126 (10)	10/126 (8)	1,20 [0,55; 2,63]	-	1,20 [0,66; 2,19]	-
	van Dyck 2007	10/178 (5,6)	8/172 (4,7)	1,21 [0,50; 2,91]	-		
Nietrzymanie moczu	Reisberg 2003	14/126 (11)	14/126 (11)	1,00 [0,50; 1,98]	-	-	-
Lęk	van Dyck 2007	10/178 (5,6)	6/172 (3,5)	1,61 [0,62; 4,19]	-	-	-
Depresja		9/178 (5,1)	5/172 (2,9)	1,74 [0,62; 4,87]	-	-	-
Zranienie		10/178 (5,6)	13/172 (7,6)	0,74 [0,34; 1,62]	-	-	-
Zawroty głowy		12/178 (6,7)	11/172 (6,4)	1,05 [0,49; 2,28]	-	-	-
Ból głowy		3/178 (1,7)	11/172 (6,4)	0,26 [0,08; 0,86]	21 [10; 148]	-	-
Upadek		10/178 (5,6)	17/172 (9,9)	0,57 [0,27; 1,18]	-	-	-
Objawy grypopodobne		10/178 (5,6)	8/172 (4,7)	1,21 [0,50; 2,91]	-	-	-
Dezorientacja		9/178 (5,1)	8/172 (4,7)	1,09 [0,44; 2,67]	-	-	-
Nadciśnienie		14/178 (7,9)	4/172 (2,3)	3,38 [1,20; 9,64]	18 [9; 99]	-	-
Obrzęk obwodowy		12/178 (6,7)	8/172 (4,7)	1,45 [0,62; 3,38]	-	-	-
Zaparcia		11/178 (6,2)	8/172 (4,7)	1,33 [0,56; 3,14]	-	-	-
Wzrost masy ciała o ≥7% względem wartości wstępnych		28*/178 (15,9)	4*/172 (2,1)	6,76 [2,55; 18,22]	7 [5; 13]	-	-

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

Metaanaliza wyników 2 RCT (24-28 tygodniowa obserwacja²⁶) wykazała, że podanie memantyny w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie **mniejszym wystąpieniem ryzyka: pobudzenia**. W niniejszej metaanalizie pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w wystąpieniu ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), zakażenia dróg moczowych, bezsensowności, biegunki.

Wyniki pojedynczych badań wykazały pomiędzy memantyną w porównaniu do placebo istotne statystycznie **mniejsze wystąpienie ryzyka: pobudzenia, zakażenia dróg moczowych** w 28 tygodniowej obserwacji (*Reisberg 2003*), **bólu głowy** oraz znamienne statystycznie **większe wystąpienie ryzyka: nadciśnienia i wzrostu masy ciała o ≥7% względem wartości wstępnych** w 24 tygodniowej obserwacji (*van Dyck 2007*). Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w stosunku do wystąpienia ryzyka:

²⁶ W badaniu Reisberg 2003 okres obserwacji wynosił 28 tygodni, a w badaniu van Dyck 2007 – 24 tygodni.

zgonu (Reisberg 2003, van Dyck 2007, Howard 2012²⁷), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), bezsenności, biegunki (Reisberg 2003, van Dyck 2007), nietrzymania moczu (Reisberg 2003), pobudzenia, zakażenia dróg moczowych, lęku, depresji, zranienia, zawrotów głowy, upadku, objawów grypopodobnych, dezorientacji, obrzęku obwodowego, zaparć (van Dyck 2007).

W AKL wnioskodawcy poinformowano, że w badaniu Howard 2012 (52 tygodnie obserwacji) odnotowano 188 przypadków ciężkich działań niepożądanych u 123 pacjentów, w tym 6 z nich było prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem: 2 przypadki w grupie otrzymującej memantynę, 2 – placebo i 2 – memantynę i donepezil.

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona donepezilem

Tabela 37. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs placebo w skojarzeniu z donepezilem [wg tab. 47 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n (%)		RR [95% CI] ^A	NNT [95% CI] ^A
		MEM+DON (n=202)	PLC+DON (n=201)		
Rezygnacja z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Tariot 2004	15 (7,4)	25 (12,4)	0,60 [0,33; 1,09]	-
Zdarzenia niepożądane (ogółem)		158* (78)	145* (72)	1,08 [0,97; 1,22]	-
Pobudzenie		19 (9,4)	24 (11,9)	0,79 [0,45; 1,38]	-
Dezorientacja		16 (7,9)	4 (2,0)	3,98 [1,43; 11,21]	17 [9; 54]
Upadek		15 (7,4)	14 (7,0)	1,07 [0,54; 2,12]	-
Objawy grypopodobne		15 (7,4)	13 (6,5)	1,15 [0,57; 2,32]	-
Zawroty głowy		14 (6,9)	16 (8,0)	0,87 [0,44; 1,71]	-
Ból głowy		13 (6,4)	5 (2,5)	2,59 [0,98; 6,87]	-
Zakażenie dróg moczowych		12 (5,9)	10 (5,0)	1,19 [0,54; 2,65]	-
Nietrzymanie moczu		11 (5,4)	6 (3,0)	1,82 [0,71; 4,68]	-
Zranienie		10 (5,0)	16 (8,0)	0,62 [0,29; 1,31]	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych		10 (5,0)	13 (6,5)	0,77 [0,35; 1,67]	-
Obrzęk obwodowy		10 (5,0)	8 (4,0)	1,24 [0,52; 3,00]	-
Biegunka		9 (4,5)	17 (8,5)	0,53 [0,24; 1,13]	-
Nietrzymanie stolca		4 (2,0)	10 (5,0)	0,40 [0,13; 1,18]	-
Nudności		1* (0,5)	7* (3,5)	0,14 [0,02; 0,87]	33 [15; 293]
Zaparcia		6* (3,0)	3* (1,5)	1,99 [0,55; 7,19]	-

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych.

W 1 RCT (Tariot 2004) w 24 tygodniowej obserwacji pomiędzy memantyną podawaną z donepezilem w porównaniu do placebo z donepezilu wykazano istotne statystyczne **zwiększenie wystąpienia ryzyka: dezorientacji** oraz znamienne statystyczne **zmniejszenie wystąpienia ryzyka: nudności**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w wystąpieniu ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, upadku, objawów grypopodobnych, zawrotów głowy, bólu głowy, zakażenia dróg moczowych, nietrzymania moczu, zranienia, zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęku obwodowego, biegunki, nietrzymania stolca, zaparcia.

Memantyna vs placebo – terapia skojarzona z inhibitorem cholinesterazy

Tabela 38. Wyniki analizy bezpieczeństwa memantyny vs placebo w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy [wg tab. 56-58 AKL wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR [95% CI] ^A	NNT [95% CI] ^A
		MEM+IChE	PLC+IChE		
Rezygnacja z badania z powodu	Herrmann 2013	15/182 (8)	10/187 (5)	0,60 [0,33; 1,09]	-

²⁷ W badaniu Reisberg 2003 okres obserwacji wynosił 28 tygodni, w badaniu van Dyck 2007 – 24 tygodni, w badaniu Howard 2012 – 52 tygodnie.

zdarzeń niepożądanych	Fox 2012	19/74 (25,7 ^A)	16/79 (20,3 ^A)	1,27 [0,71; 2,26]	-	
Zgon	Herrmann 2013	1/182 (0,5 ^A)	1/187 (0,5 ^A)	1,03 [0,11; 9,80]	-	
	Fox 2012	5/135 (3,7)	7/128 (5,5)	0,68 [0,23; 1,97]	-	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Herrmann 2013	18/182 (10)	11/187 (6)	1,68 [0,83; 3,42]	-	
Poważne zdarzenia niepożądane		16 ^A /182 (9)	6 ^A /187 (3)	2,74 [1,13; 6,67]	18 [9; 125]	
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ogółem) ^D		66 ^A /182 (36)	56 ^A /187 (30)	1,21 [0,91; 1,62]	-	
Poważne zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ^D		5 ^A /182 (3)	0 ^A /187 (0)	7,77 [1,33; 45,27]	36 [16; 143]	
Zdarzenia niepożądane (ogółem)		138/182 (75,8)	136/187 (72,7)	1,04 [0,92; 1,18]	-	
Upadek		20/182 (11,0)	8/187 (4,3)	2,57 [1,19; 5,59]	15 [8; 73]	
Pobudzenie		15/182 (8,1)	7/187 (3,7)	2,20 [0,95; 5,16]	-	
Spadek masy ciała		11/182 (6,0)	5/187 (2,7)	2,26 [0,84; 6,13]	-	
Potencjalnie klinicznie istotny wzrost masy ciała		11 ^A /182 (6)	15 [*] /187 (8)	0,75 [0,36; 1,57]		
Potencjalnie klinicznie istotny spadek masy ciała		7 ^A /182 (4)	7 [*] /187 (4)	1,03 [0,38; 2,76]		
Nudności		4/182 (2,2)	11/187 (5,9)	0,37 [0,13; 1,09]	-	
Senność		10/182 (5,5)	5/187 (2,7)	2,05 [0,75; 5,66]	-	
Ból głowy		Fox 2012	37/135 (27,4)	24/128 (18,8)	1,46 [0,94; 2,30]	-
Zmęczenie			8/135 (5,9)	6/128 (4,7)	1,26 [0,47; 3,41]	-
Dezorientacja			21/135 (15,6)	20/128 (15,6)	1,00 [0,57; 1,74]	-
Omamy	23/135 (17,0)		25/128 (19,5)	0,87 [0,52; 1,45]	-	
Zaparcia	8/135 (5,9)		18/128 (14,1)	0,42 [0,19; 0,91]	- ^C	
Wymioty	7/135 (5,2)		11/128 (8,6)	0,60 [0,25; 1,46]	-	
Zawroty głowy	5/135 (3,7)		6/128 (4,7)	0,79 [0,26; 2,38]	-	
Zaburzenia chodu	6/135 (4,4)		1/128 (0,8)	5,69 [0,92; 35,75]	-	
Napady padaczkowe	15/135 (11,1)		10/128 (7,8)	1,42 [0,68; 3,01]	-	
	0/135 (0)		0/128 (0)	-	-	

^A obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych. ^B wyrażono jako OR_{PETO}. ^C w AKL wnioskodawcy poinformowano, że nie obliczono parametru NNT, ponieważ w badaniu notowano liczbę działań niepożądanych, a nie pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane. ^D zdarzenia uznane przez badacza za związane z zastosowanym leczeniem.

W pojedynczych RCT pomiędzy memantyną podawaną z inhibitorami cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorami cholinesterazy wykazano istotne statystycznie **zwiększenie wystąpienia ryzyka: poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem i upadku** w 24 tygodniowej obserwacji (Herrmann 2013) oraz znamienne statystycznie zmniejszenie **wystąpienia ryzyka: omamów** w 12 tygodniowej obserwacji (Fox 2012). Pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu ryzyka: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, senności w obu badaniach (Herrmann 2013, Fox 2012), ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, spadku masy ciała, potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu masy ciała, potencjalnie klinicznie istotnego spadku masy ciała, nudności (Herrmann 2013), bólu głowy, zmęczenia, dezorientacji, zaparc, wymiotów, zawrotów głowy, zaburzeń chodu (Fox 2012). Ponadto w 1 RCT (Fox 2012) w żadnej z porównywanych grup nie odnotowano wystąpienia napadów padaczkowych.

Badania o niższej wiarygodności

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy włączono 28 badań o niższej wiarygodności, w tym 5 badań randomizowanych, 16 badań prospektywnych, 6 opisów przypadku i 1 opis przypadków.

W 2 badaniach RCT (Reisberg 2006, NCT00857233), w których interwencją była monoterapia memantyną u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu odnotowano 1 zgon (0-0,6%), a ciężkie zdarzenia niepożądane - u 9,09-15% pacjentów. W obu badaniach jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wskazano pobudzenie (6,06-19%). W jednym albo drugim badaniu wskazano również: zakażenie dróg moczowych (13%), bezsenność (6-8%), nietrzymanie moczu (4-7%), zranienie (5-6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (2-6%), zapalenie płuc (1-6%), omamy (0-6%), upadek (5,05%), zawroty głowy (5,05%), agresywne reakcje (1-5%), biegunka (4,04%), nudności (3,37%), ból głowy (3,37%), dezorientacja (3,37%), zaparcia (3,03%), zaburzenia jelitowe (3,03%).

W przypadku tej samej interwencji, lecz u pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu - w badaniu RCT Ott 2006, oprócz wymienionych wcześniej zdarzeń niepożądanych, odnotowywanych w z podobną częstością, raportowano również: nadciśnienie (5,7%), obrzęk obwodowy (4,8%), senność (4,8%), objawy grypo-podobne (4,5%), depresję (4,5%) oraz schorzenia prostaty (4%).

W badaniu RCT (Waldemar 2008) porównywano monoterapię memantyną z terapią skojarzoną składającą się z memantyny oraz donepezylu u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia. W grupie monoterapii obok wcześniej opisanych zdarzeń niepożądanych występujących z podobną częstością stwierdzono również: niepokój (8,3%), zawroty głowy typu błędnikowego (8,3%), ból podbrzusza (4,2%), artrozę (4,2%), ból (4,2%), świąd (4,2%), nieżyt nosa (4,2%) oraz nietrzymanie moczu (4,2%).

W badaniu RCT Jones 2007, które porównywało różne dawki memantyny w monoterapii u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Pacjenci byli podzieleni na trzy grupy w zależności od otrzymywanych dawek (1 raz na dobę-szybki wzrost dawki, 1 raz na dobę-wolny wzrost dawki, 2 razy na dobę) Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane pojawiło się u 35,9% pacjentów, zdarzenie niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania wystąpiło u 6,4% pacjentów, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 3,8% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u podobnego odsetka pacjentów we wszystkich porównywanych grupach (3,7-4%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania najczęściej występowały u pacjentów leczonych 1 dawką memantyny na dzień z szybkim wzrostem (11,1%). W pozostałych grupach zdarzenia takie występowały u 3,8-4% pacjentów. Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane występowało u 28-46,2% pacjentów. Największą ich częstość odnotowywano u pacjentów przyjmujących memantynę 2 razy na dobę.

W dwóch badaniach prospektywnych (Rüther 2000, Hartmann 2003) Zarówno w przypadku monoterapii memantyną, jak i terapii skojarzonej memantyną z inhibitorami ChE u większości pacjentów tolerancję na leczenie oceniono bardzo dobrze (56-59,5%) lub dobrze (35-42%). Tolerancję monoterapii memantyną oceniono jako umiarkowanie dobrą u 2,8% pacjentów, a jako słabą u 0,8%. Tolerancję terapii skojarzonej lub monoterapii uznano za niską u 1 pacjenta.

W jednym badaniu prospektywnym (NCT00551161) nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

W 8 badaniach prospektywnych, w których interwencją była memantyna u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym, umiarkowo-ciężkim lub ciężkim nasileniu zdarzenia niepożądane występowały u - 4,7-45,2% pacjentów. W trakcie badań zmarło od 0-12,9% pacjentów, cowedług badaczy nie było związane z zastosowanym leczeniem. Obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: nudności (0,2-7,3%), zawroty głowy (0,4-4,7%), zaburzenia układu nerwowego (13,5%), zaburzenia żołądka i jelit (4,4-6,5%), zaburzenia psychiczne (10%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (2,9%), zaburzenia naczyniowe (4%), zaburzenia ucha i błędnika (3,3%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (2,4%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (1,8%), ból głowy (1,6-2,4%), pobudzenie (0,2-9,7%), agresja (0,3-2,2%), dezorientacja (0,3-2,1%), depresja (2-2,1), niepokój (0,5-2,7%), zaburzenia ogólne i w miejscu podania (5,1%), zmęczenie (0,8-10,53%), nadciśnienie (2,4%), zawroty głowy typu błędnikowego (2,1-3,3%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanek przyległych (3,3%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (2,9%), zaburzenia serca (2%), senność (16,1%), problemy skórne (owrzodzenie, wysypka) (12,9%), upadek (9,7%), spadek masy ciała/utrata apetytu (9,7%), jadalowstręt (4,1%), zapalenie nosogardzieli (4,1-5,26%), bóle stawów (2,1%), maligna (2,1%), grypa (2,1%), nieżyt nosa (2,1%), omdlenie (2,1%), biegunka (5,26%), uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu (5,26%), krwotok związany z hemoroidami (5,26%), zapalenie dróg moczowych (5,26%), skręcenie stawu (5,26%), lęk (5,26%), bezsenność (5,26%), ospałość (5,26%), zaburzenia odżywiania związane ze snem (5,26%), zakażenie dróg moczowych (0,2%), zaburzenia snu (0,8%), zapalenie płuc (0,4%), pogorszenie się choroby Alzheimera (0,4%), zdarzenia mózgowo-naczyniowe (0,3%), niewydolność serca (0,3%), odwodnienie (0,3%), paranoja (0,2%).

W badaniach prospektywnych oceniających memantynę u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym lub ciężkim nasileniem (2 badania), zdarzenia niepożądane wystąpiły u od 7,1 do 51,1% pacjentów. W jednym z dwóch badań z tej grupy zaraportowano jeden zgon, co stanowiło 0,04% pacjentów, lecz nie był on powiązany z leczeniem. W tej grupie zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane: hipercholesterolemia (6,4%), depresja (4,3%), bóle stawów (4,3%), zakażenie dróg moczowych (4,3%), nudności (1,28-4,3%), ból głowy (0,89-4,3%), senność (0,31-4,3%), zmęczenie (0,19-4,3%), wymioty (0,19-4,3%), biegunka (0,16-4,3%), utrata apetytu (0,12-4,3%), zawroty głowy (1,44%), pobudzenie (0,78%), zaburzenia żołądka i jelit (0,23%), zaparcia (0,23%), ból brzucha (0,16%), zachwianie równowagi (0,16%), zaburzenia świadomości (0,12%), sedacja (0,12%), zawroty głowy typu błędnikowego (0,12%), bezsenność (0,08%), palpacje (0,08%), hipotonia (0,08%), szумы w uszach (0,08%), drżenie (0,08%), suchość w ustach (0,08%).

W przypadku badań prospektywnych, w których interwencją była terapia skojarzona złożona z memantyny i rywastygminy w chorobie Alzheimera o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia (3 badania) zdarzenia

niepożądane dotknęły od 5,8 do 81,9% pacjentów. Podczas jednego z badań (Olin 2010) odnotowano 1 zgon (0,86%), który badacze podejrzewali o związany z zastosowanym leczeniem. Zareportowano następujące zdarzenia niepożądane: nudności (1,2-26,7%), zawroty głowy (11,2%), zaburzenia układu nerwowego (10,5%), zaburzenia żołądka i jelit (8,4%), zaburzenia psychiczne (6,3%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (4,2%), zaburzenia naczyniowe (4,2%), zaburzenia ucha i błędnika (2,1%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (2,1%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2,1%), pobudzenie (7,8%), dezorientacja (6%), depresja (7,8%), senność (5,2%), spadek masy ciała/utrata apetytu (7,8-10,3%), biegunka (10,3%), bezsenność (6,9%), utrata apetytu (6,9%), zakażenie dróg moczowych (6,9%), wymioty (1,2-10,3%), osłabienie (5,2%), kontuzja (5,2%), letarg (5,2%), poważne przypadki nudności (2,6%), poważne przypadki wymiotów (2,6%).

W 6 opisach przypadku i 1 opisie przypadków raportowano możliwość indukcji przez memantynę: cholestatycznego zapalenia wątroby, pobudzenia, omamów wzrokowych, drgawek mioklonicznych (przy interakcji z trimetoprymem lub przy przyjmowaniu jedynie memantyny), majaczenia (przy interakcji z trimetoprymem).

Informacje z ChPL Memabix

W ChPL Memabix nie raportowano bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$), natomiast do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: nadwrażliwość na lek, senność, zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia równowagi, nadciśnienie tętnicze, duszność, zaparcia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zapalenia trzustki oraz przypadki depresji, myśli samobójczych i samobójstw.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W AK wnioskodawcy znalazła się również informacja z raportu FDA z października 2013 roku o odnotowaniu po wprowadzeniu memantyny do obrotu, w ramach działań niepożądanych zaburzenia krwi i układu limfatycznego, takich jak: agranulocytoza, pancytopenia, zakrzepowa plamica małopłytkowa.

Agencja nie odnalazła innych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa memantyny.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

AKL wnioskodawcy oparto na przeglądzie systematycznym RCT i badań o niższej wiarygodności. W przypadku zbliżonej metodyki RCT wykonywano metaanalizę wyników. W związku z nieodnalezieniem żadnego badania, które oceniałoby memantynę we wnioskowanej postaci, do analizy włączono 1 RCT (nieopublikowane) dotyczące biorównoważności memantyny w postaci tabletek rozpadających się w jamie ustnej i memantyny w postaci tabletek powlekanych w populacji zdrowych ochotników. W analizie uwzględniono również 17 RCT porównujących memantynę w monoterapii i/lub terapii skojarzonej w postaci tabletek powlekanych lub w których nie podano informacji o zastosowanej postaci leku do donapezylu lub rywastygminy (1) oraz do placebo (16), a także 5 RCT porównujących donapezyl lub rywastygminę do placebo w celu przeprowadzenia porównania pośredniego z memantyną, a także 42 badania o niższej wiarygodności.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

W populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu pomiędzy:

- **memantyną w porównaniu do donepezylu** w 1 RCT (*Cumbo 2014, 12 miesięczna obserwacja*) wykazano **większą redukcję w wynikach domen skali NPI**, takich jak: **urojenia, pobudzenie/agresja** oraz **domen skali BEHAVE-AD: urojeniowe i paranoidalne poglądy, omamy, agresja**, a także **mniejszą redukcję w wynikach domen skali NPI: depresja/dysforia, apatia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia zachowania motorycznego**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: odpowiedzi na leczenie, wyników ogółem w skali NPI i jej domen, takich jak: omamy, lęk, euforia, odhamowanie, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania, wyników ogółem w skali BEHAVE-AD i jej domenach: zaburzenia aktywności, zaburzenia cyklu dobowego, zaburzenia afektywne, lęki i fobie (*Cumbo 2014*), rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (*porównanie pośrednie, 24 tygodniowa obserwacja; Cumbo 2014*), w wynikach skali ADAS-cog i CIBIC-Plus (*porównanie pośrednie*).
- **memantyną w porównaniu do rywastygminy** w 1 RCT (*Cumbo 2014, 12 miesięczna obserwacja*) wykazano **większą redukcję w wynikach domen skali NPI**, takich jak: **urojenia, depresja/dysforia, apatia, odhamowanie** oraz **domen skali BEHAVE-AD: urojeniowe i paranoidalne poglądy**, a także **mniejszą redukcję w wynikach domen skali NPI: omamy, lęk, zaburzenia zachowania motorycznego** oraz **domen skali BEHAVE-AD: zaburzenia aktywności, agresja, zaburzenia cyklu dobowego, lęk i fobie**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: odpowiedzi na

leczenie, wyników ogółem uzyskanych w skali NPI i w jej domenach: pobudzenie/agresja, euforia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania, wyników ogółem w skali BEHAVE-AD i w jej domenach, tj.: omamy, zaburzenia afektywne (Cumbo 2014), rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (porównanie pośrednie, 24 tygodniowa obserwacja; Cumbo 2014), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, w wynikach skali ADAS-cog, CIBIC-Plus, ADCS-ADL₂₃, NPI (porównanie pośrednie).

- **memantyną w porównaniu do placebo** w 1 RCT (Peskind 2006, 24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotną statystycznie **mniejszą szansę wystąpienia rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, lepsze wyniki w skali: CIBIC-Plus** w analizie LOCF i OC, **ADAS-cog, NPI** w analizie LOCF. Pomiedzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (metaanaliza 2 RCT, Peskind 2006, Bakchine 2008, 24 tygodnie obserwacji; Schmidt 2008, 52 tygodnie obserwacji), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (metaanaliza 2 RCT, Bakchine 2008), wyników w skali ADCS-ADL₂₃ w analizie LOCF i OC, ADAS-cog, NPI (Peskind 2006, Bakchine 2008), CIBIC-Plus w analizie OC, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (Bakchine 2008), w zmianach objętości mózgu i objętości hipokampa w analizie OC (Schmidt 2008).
- **memantyną w skojarzeniu z donapezylem w porównaniu do placebo z donapezylem** w 1 RCT (Ashford 2011, 54 tygodnie obserwacji) nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, wyników w skali ADAS-cog i stosunku N-acetylo-asparagianu do kreatyny.
- **memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy** w 1 RCT (Saxton 2012, 12 tygodni obserwacji) wykazano istotnie statystycznie **lepszy wyniki w skali ASHA FACS, większy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę w skali CGI-C** (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie). Pomiedzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (Porsteinsson 2008, 24 tygodnie obserwacji; Wilkinson 2012, 52 tygodnie obserwacji; Dysken 2014, 48 miesięcy obserwacji; Saxton 2012), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012), odsetka pacjentów z oceną w skali CGI-C: w braku zmian i pogorszeniu, wyników w skali FLCI (Saxton 2012), NPI, MMSE (Porsteinsson 2008, NCT00235716/Dysken 2014, Wilkinson 2012), ADAS-cog, ADCS-ADL₂₃ (Porsteinsson 2008, NCT00235716/Dysken 2014), CIBIC-Plus (Porsteinsson 2008), CAS (NCT00235716/Dysken 2014), testów COWAT, CFT, Stroop C, Stroop I i skali ADAS-cog-OT, oceny atrofii mózgu i zmian w objętości hipokampa (Wilkinson 2012).

W populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu pomiędzy:

- **memantyną w porównaniu do placebo** w metaanalizie i/lub poszczególnych RCT wykazano istotnie statystycznie **lepsze wyniki w skali: CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉, FAST** (metaanaliza 2 RCT, 24-28 tygodnie obserwacji; Reisberg 2003, 28 tygodni obserwacji), **SIB** (Reisberg 2003) w analizie LOCF oraz w skali: **FAST** (metaanaliza 2 RCT; van Dyck 2007, 24 tygodnie obserwacji; Reisberg 2003), **SIB** (metaanaliza 3 RCT; van Dyck 2007; Reisberg 2003; Wang 2013, 24 tygodnie obserwacji), **ADCS-ADL₁₉, RUD** (Reisberg 2003) w analizie OC, a także w skali **SMMSE** i **BADLS** (Howard 2012; 52 tygodnie obserwacji). Pomiedzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do wyników w skali: NPI (metaanaliza 2 RCT, van Dyck 2007, Reisberg 2003, Howard 2012), SIB (metaanaliza 2 RCT, van Dyck 2007), CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉, FAST, BGP (van Dyck 2007), MMSE, GDS (Reisberg 2003) w analizie LOCF oraz wyników skali: CIBIC-Plus, MMSE (metaanaliza 2 RCT, van Dyck 2007, Reisberg 2003), ADCS-ADL₁₉ (metaanaliza 2 RCT, van Dyck 2007), NPI (metaanaliza 3 RCT, van Dyck 2007, Reisberg 2003, Wang 2013), BGP (van Dyck 2007, Reisberg 2003, Wang 2013), GDS (Reisberg 2003), ADAS-cog (Wang 2013) w analizie OC, a także rezygnacji z udziału w badaniu ogółem (metaanaliza 3 RCT, Howard 2012), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia (van Dyck 2007), wyników w skali DEMQOL-Proxy i GHQ-12 (Howard 2012).
- **memantyną w skojarzeniu z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem** w 1 RCT (Tariot 2004, 24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **mniejsze ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, większy odsetek pacjentów z poprawą lub brakiem zmian w skali CIBIC-Plus, lepsze wyniki w skali: SIB, ADCS-ADL₁₉** (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie w analizie LOCF), **CIBIC-Plus, NPI, BGP** w analizie LOCF i OC. Pomiedzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia oraz wyników subskali NPI.
- **memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy** w pojedynczych RCT wykazano znamienne statystycznie **lepszy wynik w skali: NPI, SIB, SMMSE** (Fox 2012, 12 tygodnie obserwacji) oraz **ADCS-ADL₁₉** (Herrmann 2013/NCT00857649, 24 tygodnie obserwacji) (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie). Pomiedzy grupami nie

wykazano różnic znamiennej statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem) (Herrmann 2012, Fox 2012), wyników w skali MMSE, oceny niewerbalnego rozumowania w teście RCPM, oceny zdolności konstruowania w teście R-Ocfc (wg AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie), oceny uwagi i funkcji wykonawczych w teście TMT, oceny zdolności werbalnych, oceny pamięci krótko- i długotrwałej (Lorenzi 2011, 6 miesięcy okres obserwacji), wyników w skali: NPI, SIB, CIBIC-Plus (Herrmann 2013/NCT00857649), CMAI (Herrmann 2013/NCT00857649, Fox 2012) i CGI-C (Fox 2012).

BEZPIECZEŃSTWO

W populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu pomiędzy:

- **memantyną w porównaniu do donepezilu** w porównaniu pośrednim (24 tygodniowa obserwacja) wykazały istotnie statystycznie **częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych (ogółem)** przy uwzględnieniu dawek **20 mg vs 5 mg**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (porównanie pośrednie), zgonu, zdarzeń niepożądanych ogółem przy uwzględnieniu dawek 20 mg vs 10 mg (porównanie pośrednie; Cumbo 2014, 12 miesięczna obserwacja), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zawrotów głowy, bólu głowy, nieżyty nosa (porównanie pośrednie), pobudzenia, splątania, bezsenności, sedacji, bólu głowy, nudności, wymiotów (Cumbo 2014). W żadnej z grup nie raportowano przypadków jadłowstrętu, ani utraty masy ciała (Cumbo 2014).
- **memantyną w porównaniu do rywastygminy** w porównaniu pośrednim (24-26 tygodniowa obserwacja) wykazały istotnie statystycznie **częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych (ogółem) i zawrotów głowy**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: zgonu, bólu głowy, pobudzenia (porównanie pośrednie; Cumbo 2014, 12 miesięczna obserwacja), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem) (porównanie pośrednie), splątania, bezsenności, sedacji, nudności, wymiotów (Cumbo 2014). W żadnej z grup nie raportowano przypadków jadłowstrętu, ani utraty masy ciała (Cumbo 2014).
- **memantyną w porównaniu do placebo** w metaanalizie 2 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **częstsze występowanie rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych** oraz w 1 RCT (Peskind 2006, 24 tygodniowa obserwacja) – **senności i wzrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, bólu głowy, zranienia, zawrotów głowy (metaanaliza 2 RCT; Peskind 2006; Bakchine 2008, 24 tygodnie obserwacji), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych (Peskind 2006, Bakchine 2008), upadku, objawów grypopodobnych, dezorientacji, nadciśnienia, depresji, **zakażenia górnych dróg oddechowych** (wg AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie), wzrostu stężenia azotu mocznikowego we krwi $\geq 10,7$ względem wartości wstępnych (Peskind 2006), nieżyty nosa (Bakchine 2008).
- **memantyna w skojarzeniu z donapezylem vs placebo z donapezylem** nie analizowano bezpieczeństwa.
- **memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy** w pojedynczych RCT wykazano istotne statystycznie **częstsze występowanie: ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych (Dysken 2014, 48 miesiące obserwacja), pobudzenia, zawrotów głowy, wzrostu masy ciała o $>7\%$ względem wartości wstępnych, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego (NCT00862940/Wilkinson 2012, 52 tygodniowa obserwacja) oraz rzadsze występowanie: ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem) i pobudzenia (Saxton 2012, 12 tygodnie obserwacji)**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w stosunku do wystąpienia: zgonu, upadku (Porsteinsson 2008, 24 tygodnie obserwacji; Dysken 2014, 48 miesięcy obserwacji; Wilkinson 2012, 52 tygodnie obserwacji; Saxton 2012, 12 tygodnie obserwacji), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, biegunki (Porsteinsson 2008, Wilkinson 2012/NCT00862940, Saxton 2012), zdarzeń niepożądanych (ogółem) (Dysken 2014, Wilkinson 2012, Saxton 2012), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem) (Porsteinsson 2008, Dysken 2014, Wilkinson 2012), zawrotów głowy, zakażeń górnych dróg oddechowych, nadciśnienia (Porsteinsson 2008, Saxton 2012), bólu głowy (Wilkinson 2012/NCT00862940, Saxton 2012), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zakażeń dróg moczowych, spadku masy ciała $>7\%$ (Wilkinson 2012/NCT00862940), pobudzenia, wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych, zranienia, objawów grypopochodnych, depresji, zaburzeń chodu, dezorientacji, zmęczenia (Porsteinsson 2008), ciężkich upadków, ciężkich krwawień, ciężkiego zapalenia płuc, ciężkiego zakażenia dróg moczowych, krwawienia, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń serca, wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych, zaburzeń ucha i błędnika, zaburzeń oka, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń ogólnych, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, urazów, zatruc i powikłań po

zabiegach, konieczności badań diagnostycznych, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), zaburzeń nerek i dróg moczowych, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, niestosowania się do zaleceń leczenia, konieczności procedur medycznych i chirurgicznych, zaburzeń naczyniowych, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego (*Dysken 2014/NCT00235716*), potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$, potencjalnie klinicznie istotnego spadku masy ciała o $\geq 7\%$, potencjalnie klinicznie istotnej zmiany ≥ 20 mm Hg rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 180 mm Hg, obrzęku obwodowego, niepokoju, nudności, omdleń (*Saxton 2012*).

W populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu pomiędzy:

- **memantyną w porównaniu do placebo** w metaanalizie i/lub poszczególnych RCT wykazano istotnie statystycznie **rzadsze występowanie: pobudzenia** (*metaanaliza 2 RCT, 24-28 tygodniowa obserwacja; Reisberg 2003, 28 tygodniowa obserwacja*), **zakażenia dróg moczowych** (*Reisberg 2003*), **bólu głowy** oraz **częstsze występowanie: nadciśnienia i wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych** (*van Dyck 2007, 24 tygodniowa obserwacja*). Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do wystąpienia: zgonu (*metaanaliza 2 RCT; Reisberg 2003; van Dyck 2007; Howard 2012, 52 tygodnie obserwacji*), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), bezsenności, biegunki (*metaanaliza 2 RCT, Reisberg 2003, van Dyck 2007*), zakażenia dróg moczowych (*metaanaliza 2 RCT, van Dyck 2007*), nietrzymania moczu (*Reisberg 2003*), pobudzenia, lęku, depresji, zranienia, zawrotów głowy, upadku, objawów grypopodobnych, dezorientacji, obrzęku obwodowego, zaparc (*van Dyck 2007*). Ponadto w 1 RCT (*Howard 2012*) wystąpiło 6 przypadków ciężkich działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (po 2 w grupie memantyny, placebo i memantyny+donepezilu).
- **memantyną w skojarzeniu z donepezilem w porównaniu do placebo z donepezilem** w 1 RCT (*Tariot 2004, 24 tygodniowa obserwacja*) wykazano istotnie statystycznie **częstsze występowanie: dezorientacji** oraz **mniejsze występowanie: nudności**. Pomędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w wystąpieniu: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, upadku, objawów grypopodobnych, zawrotów głowy, bólu głowy, zakażenia dróg moczowych, nietrzymania moczu, zranienia, zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęku obwodowego, biegunki, nietrzymania stolca, zaparc.
- **memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy** w pojedynczych RCT wykazano znamienne statystycznie **częstsze występowanie: poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem i upadku** (*Herrmann 2013, 24 tygodnie obserwacji*) oraz **mniejsze występowanie omamów** (*Fox 2012, 12 tygodniowa obserwacja*). Pomędzy porównywanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, senności (*Herrmann 2013, Fox 2012*), ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, pobudzenia, spadku masy ciała, potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu masy ciała, potencjalnie klinicznie istotnego spadku masy ciała, nudności (*Herrmann 2013*), bólu głowy, zmęczenia, dezorientacji, zaparc, wymiotów, zawrotów głowy, zaburzeń chodu (*Fox 2012*). Ponadto w 1 RCT (*Fox 2012*) w żadnej z porównywanych grup nie odnotowano wystąpienia napadów padaczkowych.

W badaniach o niższej wiarygodności po memantynie podawanej w monoterapii lub skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy u osób z ChA najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane ($\geq 10\%$ pacjentów), takie jak: pobudzenie, senność, zakażenie dróg moczowych, zaburzenia układu nerwowego, problemy skórne, zmęczenie, zaburzenia psychiczne, zawroty głowy, biegunka, spadek masy ciała/utrata apetytu, nudności, wymioty. W 1 badaniu prospektywnym wystąpił zgon, który badacze podejrzewali o związek z zastosowanym leczeniem (memantyna w skojarzeniu z rywastygminą).

Według ChPL Memabix do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: nadwrażliwość na lek, senność, zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia równowagi, nadciśnienie tętnicze, duszność, zaparcia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zapalenia trzustki oraz przypadki depresji, myśli samobójczych i samobójstw.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W dniu 11.09.2014 r. w AOTM wykonano wyszukiwanie opublikowanych analiz ekonomicznych, W wyszukiwarkach wprowadzono słowo kluczowe „memantine”. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach: NHS Economic Evaluation Database <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>, CEA Registry <https://research.tufts-nemc.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx> oraz HEED - Health Economic Evaluations Database <http://heed.wiley.com/ohe/autolog.asp>.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono w sumie 46 opracowań. Po uwzględnieniu 24 opracowań włączonych do analizy ekonomicznej przez wnioskodawcę (odnalezionych w bazach CRD, Medline i Embase) i usunięciu duplikatów otrzymano 15 publikacji, które opisano w tabeli poniżej.

Różnice w podejściu analitycznym uniemożliwiły porównanie wyników w przypadku opracowań: Hyde 2013, Francois 2004, Antonanzas 2006, Guilhaume 2005, Weycker 2007, Hartz 2012 oraz Wimo 2003 – tych publikacji nie opisano w poniższej tabeli.

Tabela 39. Opublikowane analizy ekonomiczne [wg Tab. 40 AE wnioskodawcy]

Nazwa	Metodyka	Wyniki i wnioski
Bond 2012 (NICE 2012), NICE 2011 – model wykonany przez Podmiot odpowiedzialny	Kraj: Wielka Brytania Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: koszty 3,5% Interwencje: memantina, najlepsza opieka wspomagająca (brak farmakoterapii) Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model: Markowa ze stanami: przed pełną opieką, pełna opieka, zgon Efektywność memantyny (długość utrzymywania): 6 mies. Perspektywa: płatn k publiczny, społeczna	Różnica w QALY: 0,031 Różnica w kosztach: -1 711 GBP ICUR: dominacja memantyny Memantina dominuje nad brakiem leczenia farmakologicznego w przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Identyczne wyniki otrzymano w publikacji Rive 2010
Bond 2012 (NICE 2012), NICE 2011 – raport agencji oceny technologii medycznych	Kraj: Wielka Brytania Horyzont: 20 lat Dyskontowanie: koszty 3,5%, efekty 3,5% Interwencje: memantina, najlepsza opieka wspomagająca (brak farmakoterapii), dodatkowo w raporcie uwzględnione: donepezyl, rywastyrmina, galantamina Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD (memantina) oraz pacjenci z łagodną lub umiarkowaną postacią AD (inhibitory cholinesterazy) Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami: przed pełną opieką, pełna opieka, zgon Efektywność memantyny (długość utrzymywania): 6 mies. Perspektywa: płatn k publiczny	Memantina vs placebo: Różnica w QALY: 0,013 Różnica w kosztach: 405 GBP ICUR: 32 100 GBP Brak kosztowej użyteczności memantyny w odniesieniu do placebo
Hoogveldt 2011	Kraj: Holandia Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: efekty 1,5%, koszty 4% Interwencje: memantina, standardowa opieka (brak farmakoterapii) Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami: umiarkowany - niezależny, umiarkowany - zależny, ciężki - niezależny, ciężki - zależny, zgon; cykl: 6 miesięcy Źródło danych klinicznych: LASER-AD UK Efektywność memantyny (długość utrzymywania): 12 miesięcy Perspektywa: społeczna	Różnica w QALY: 0,058 Różnica w kosztach: -3 830 EUR ICUR: dominacja memantyny Memantina dominuje nad brakiem leczenia farmakologicznego w przypadku pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AD
Rive 2011	Kraj: Norwegia Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: koszty i efekty 3% Interwencje: memantina, brak leczenia farmakologicznego Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami: przed pełną opieką, pełna opieka, zgon; długość cyklu: 1 miesiąc Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna Źródło danych klinicznych: LASER-AD UK	Różnica w QALY: 0,03 Różnica w kosztach: -3 739 EUR ICUR: dominacja memantyny Memantina okazała się opcją dominującą w porównaniu z brakiem leczenia farmakologicznego w 98,8% przypadków.
Lachaine 2011	Kraj: Kanada Horyzont: 7 lat Stopa dyskontowa: 5% (efekty i koszty) Interwencje: memantina+inhibitor cholinesterazy, inhibitor cholinesterazy Populacja: pacjenci z AD Technika analityczna: CUA Model Markowa z 3 stanami: nie wymagający opieki całodobowej,	Różnica w QALY: 0,26 Różnica w kosztach: -21 391 CAN (perspektywa społeczna), 30 512 CAN (perspektywa płatnika publicznego) ICUR: dominacja memantyny+inhibitor cholinesterazy

Nazwa	Metodyka	Wyniki i wnioski
	wymagający opieki całodobowej, zgon Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna	
Pfeil 2012	Kraj: Szwajcaria Horyzont: 5 lat Interwencje: memantyna + inhibitor cholinesterazy vs inhibitor cholinesterazy Populacja: pacjenci z demencją typu Alzheimera Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami określającymi miejsce pobytu: dom, zakład opieki, zgon (na podstawie Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.); długość cyklu: 1 rok Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna	Lata życia (LY) dla obu interwencji: 3,33 Różnica w czasie pobytu w domu: 0,45 lat Różnica w QALY: 0,12 Różnica w kosztach: -27 656 CHF płatnik publiczny, -4 780 CHF (społeczna) Terapia skojarzona memantyną oraz inhibitorem cholinesterazy dominuje monoterapię inhibitorem cholinesterazy w przypadku pacjentów z demencją typu Alzheimera
Touchon 2013	Kraj: Francja Interwencje: memantyna + inhibitor cholinesterazy vs inh bitor cholinesterazy Populacja: pacjenci z AD Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami: brak opieki całodobowej, opieka całodobowa, zgon Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna	Różnica w czasie do objęcia opieką całodobową: 0,98 lat Różnica w QALY: 0,25 Różnica w kosztach: -8 341 € płatnik publiczny, -3 318 € (społeczna) Terapia skojarzona memantyną oraz inhibitorem cholinesterazy dominuje monoterapię inhibitorem cholinesterazy w przypadku pacjentów z AD
Loveman 2006 – raport agencji oceny technologii medycznych	Kraj: Wielka Brytania Horyzont: 2 lata Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa, długość cyklu: 6 miesięcy Źródło danych klinicznych: badanie LASER-AD UK Perspektywa: płatnik publiczny	ICUR: 37 000 GBP (próg 30 000 GBP) Analiza bazuje na modelu dostarczonym przez Wnioskodawcę, przy zmianie parametrów wejściowych
Loveman 2006 - model wykonany przez Podmiot odpowiedzialny	Kraj: Wielka Brytania Horyzont: 2 lata Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa, długość cyklu: 6 miesięcy Źródło danych klinicznych: badanie LASER-AD UK Perspektywa: płatnik publiczny	Różnica w QALY: 0,04 Różnica w koszcie całkowitym: -1 960 GBP ICUR: dominacja memantyny Analiza na podstawie modelu opisanego w Jones 2004 z niewielkimi zmianami
Wyniki przeglądu przedstawionego w Loveman 2006		
Jones 2004	Kraj: Wielka Brytania Horyzont: 2 lata Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa z 13 stanami określającymi nasilenie choroby (stopień 1, 2, 3), stopień zależności (zależny, niezależny) oraz miejsce pobytu (instytucja, społeczeństwo) + zgon; długość cyklu: 6 miesięcy Perspektywa: płatnika publicznego, społeczna	Różnica w QALY: 0,04 Różnica w kosztach: -1 963 GBP ICUR: dominacja memantyny
Guilhaume 2003	Kraj: Finlandia Horyzont: 5 lat Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa Perspektywa: społeczna Punkty końcowe: czas w stanie niezależnym, czas do instytucjonalizacji	Wydłużenie czasu w stanie niezależnym w przypadku pacjentów leczonych memantyną o: 15% w porównaniu z donepezylem oraz 26% w porównaniu z brakiem leczenia; czas do instytucjonalizacji był dłuższy odpowiednio o: 9% oraz 12% Różnica w kosztach całkowitych: -3 319 € (w porównaniu z donepezylem) oraz 5 135 € (w porównaniu z brakiem leczenia)
Launois 2003	Kraj: Norwegia Horyzont: 5 lat Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii oraz memantyna vs donepezyl w staniu umiarkowanym i brak farmakoterapii w stanie ciężkim Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa Perspektywa: społeczna Punkty końcowe: czas w stanie niezależnym, czas do instytucjonalizacji	Wydłużenie czasu w stanie niezależnym w przypadku pacjentów leczonych memantyną o: 12% w porównaniu z donepezylem oraz 24% w porównaniu z brakiem leczenia; czas do instytucjonalizacji był dłuższy odpowiednio o: 7% oraz 11% Różnica w kosztach całkowitych: -5 979 € (w porównaniu z donepezylem) oraz 12 364 € (w porównaniu z brakiem leczenia)
Antonanzas 2003, cytowane za	Kraj: Hiszpania Horyzont: 5 lat Interwencje: memantyna, brak farmakoterapii	Wydłużenie czasu w stanie niezależnym oraz niższy koszt

Nazwa	Metodyka	Wyniki i wnioski
Loveman 2006	Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Perspektywa: społeczna	
Wyniki przeglądu przedstawionego w Bond 2012		
Gagnon 2007	Kraj: Kanada Horyzont: 2 lata Dyskontowanie: koszty 5% Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa ze stanami: umiarkowany - niezależny, umiarkowany - zależny, ciężki - niezależny, ciężki - zależny, zgon; długość cyklu: 6 miesięcy Perspektywa: społeczna	Różnica w QALY: 0,031 Różnica w kosztach: -1 276 CAD ICUR: dominacja memantyny
Jonsson 2005	Kraj: Szwecja Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego Populacja: pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AD Technika analityczna: CUA Model Markowa z 13 stanami określającymi nasilenie choroby (stopień 1, 2, 3), stopień zależności (zależny, niezależny) oraz miejsce pobytu (instytucja, społeczeństwo) + zgon; długość cyklu: 6 miesięcy Perspektywa: płatnika publicznego	Różnica w QALY: 0,148 Różnica w kosztach: -100 528 SEK ICUR: dominacja memantyny
Toumi 2009	Kraj: Norwegia Horyzont: 5 lat Stopa dyskontowa: 3% dla kosztów i efektów Interwencje: memantyna, brak leczenia farmakologicznego Populacja: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią AD Technika analityczna: analiza kosztów-użyteczności Model Markowa z 3 stanami Perspektywa: społeczna	Różnica w czasie do wystąpienia konieczności opieki całodobowej: 21 dni Różnica w QALY: 0,02 Różnica w kosztach: -900 € Dominacja leczenia memantyną w porównaniu z brakiem leczenia farmakologicznego

Nie stwierdzono różnic we wnioskowaniu w odniesieniu do:

- efektywności klinicznej pomiędzy analizą ekonomiczną wnioskodawcy a włączonymi do przeglądu analizami ekonomicznymi.
- czasu w stanie niewymagającym opieki całodobowej (porównanie z brakiem leczenia) w publikacjach: Guilhaume 2003, Launois 2003 i Antonanzas 2003.
- kosztów z perspektywy płatnika publicznego, opracowania: Bond 2012 - NICE 2012 i NICE 2011 (raport agencji HTA) oraz Lachaine 2011 (terapia skojarzona)

Różnice we wnioskowaniu stwierdzono w odniesieniu do:

- kosztów (dodatkowe koszty w niniejszej analizie) oraz wynikające z tego różnice we wnioskowaniu na podstawie współczynnika ICUR: Bond 2012 - NICE 2012 i NICE 2011 (model podmiotu odpowiedzialnego), Gagnon 2007, Jonsson 2005, Toumi 2009, Jones 2004, Hoogveldt 2011, Rive 2010 (badania nie opisano w powyższej tabeli - wyniki identyczne jak w Bond 2012), Rive 2011, Pfeil 2010, Touchon 2013, Loveman 2006 (model podmiot odpowiedzialnego)
- współczynnika ICUR w raporcie HTA NICE (Bond 2012 - NICE 2012 i NICE 2011) oraz raporcie HTA - Loveman 2006: brak kosztowej użyteczności memantyny vs placebo/braku leczenia.
- kosztów: Guilhaume 2003, Launois 2003, Antonanzas 2003

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (wspólnej: NFZ i świadczeniobiorcy) stosowania współfinansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Memabix (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności dla porównania z placebo (w analizie klinicznej wykazano przewagę memantyny nad placebo w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AD) oraz analiza minimalizacji kosztów dla porównania z donepezylem / rywastygminą (w analizie klinicznej wnioskodawca „założył” brak istotnych

różnic w skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa memantyny, donepezylu i rywastygmina stosowanych w monoterapii pacjentów z AD o umiarkowanym nasileniu”).

Porównywane interwencje

Memantyna (Memabix w postaci roztworu doustnego) vs placebo (tu jako najlepsze leczenie objawowe, w zaadaptowanym modelu definiowane jako brak farmakoterapii) oraz memantyna vs donepezyl lub rywastygmina.

Perspektywa

Płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywa wspólna: płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

W przypadku porównania z placebo, w analizie przyjęto horyzont czasowy do zgonu, przy czym należy podkreślić, że oceniana interwencja nie będzie podawana przez cały jego okres.

Techniczny horyzont analizy ekonomicznej przyjęto na poziomie równym 30 lat. W okresie tym umrze więcej niż 99,98% pacjentów z analizowanej populacji (średnia długość życia pacjenta równa 3,36 roku, zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego). W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy w przedziale od 20 do 40 lat. Dolną granicę niepewności długości horyzontu czasowego ustalono na takich samym poziomie jak przyjęto w modelu referencyjnym; górną – przy uwzględnieniu różnicy pomiędzy wartością przyjętą w analizie podstawowej, a dolną wartością (30 lat + 10 lat).

W przypadku porównania memantyny z donepezylem lub rywastygminą stosowanych w chorobie umiarkowanej, z uwagi na założony przez wnioskodawcę brak różnic w skuteczności klinicznej, przedstawiono wyniki dla horyzontu czasowego równego 12 miesięcy (52 tygodnie), co odpowiada czasowi trwania badania klinicznego bezpośrednio porównującego skuteczność kliniczną memantyny, donepezylu i rywastygminy [Cumbo 2014].

Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok w przypadku porównania memantyny z placebo, w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (LY, QALY) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0%.

W ramach analizy minimalizacji kosztów stosowania memantyny, donepezylu i rywastygminy w monoterapii pacjentów z AD o umiarkowanym nasileniu nie uwzględniono dyskontowania efektów i kosztów ze względu na horyzont czasowy nieprzekraczający 1 roku.

Koszty

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/ albo świadczeniobiorcy. Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem AD, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego oraz dostępnych opublikowanych źródeł informacji [Bond 2012]. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich dotyczących pacjentów lub ich opiekunów, gdyż brak jest danych umożliwiających ich oszacowanie w warunkach polskich. Wg wnioskodawcy nie jest również pewne czy wspomniane kategorie kosztu można zaliczyć do kosztów różniących porównywane schematy.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- współfinansowanie produktu leczniczego Memabix stosowanego w analizowanym wskazaniu,
- współfinansowanie dodatkowych leków stosowanych wśród pacjentów z chorobą Alzheimera,
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych oraz
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP),
- finansowanie świadczeń opiekuńczo-leczniczych.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano koszt współpłacenia za produkt Memabix, koszt dopłaty za inne leki stosowane w AD (w tym koszt leków nierefundowanych) oraz koszt pobytu w prywatnych i państwowych zakładach opieki całodobowej.

Koszty uwzględnione w analizie ekonomicznej zamieszczono w poniższych tabelach. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne uwzględniono wg NFZ 2013, natomiast wycenę punktową świadczeń wg NFZ 2013, DSOZ 2013a, DSOZ 2013b oraz DSOZ 2014.

Szczegółowe kalkulacje odnoszące się do kosztów leków znajdują się w modelu wnioskodawcy.

Koszty komparatorów obliczono na podstawie MZ 2014 oraz DGL 2014. Szczegółowe informacje znajdują się w modelu wnioskodawcy.

Model

Strategia analityczna opierała się na adaptacji do warunków polskich opublikowanego modelu ekonomicznego Bond 2012 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** przygotowanego przez ekspertów współpracujących z National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Przeprowadzona adaptacja polegała na przypisaniu kosztów i zasobów medycznych zużywanych w praktyce klinicznej w Polsce, pełnym odwzorowaniu obliczeń modelu referencyjnego oraz na aktualizacji danych wejściowych. W ramach aktualizacji uwzględniono wyniki przeprowadzonego *de novo* przeglądu systematycznego medycznych baz danych [AK wnioskodawcy].

Nie przeprowadzono analizy ekonomicznej w pełni *de novo* z uwagi na brak możliwości skorelowania punktów końcowych badań klinicznych z wynikami użyteczności na podstawie dostępnych danych (w zaadaptowanym modelu uwzględniono nieopublikowane dane indywidualnych pacjentów włączonych do badania obserwacyjnego przeprowadzonego w warunkach brytyjskich [Bond 2012]; wg wnioskodawcy nie są dostępne wyniki analogicznych badań przeprowadzonych w warunkach polskich).

Model opracowano w programie MS Excel 2007 przy użyciu języka Visual Basic for Applications (VBA).

W opracowaniu wykorzystano standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy) z długością cyklu ustaloną na poziomie jednego miesiąca (interwał czasowy uwzględniony w modelu referencyjnym).

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną w przypadku porównania stosowania memantyny w leczeniu AD o umiarkowanym nasileniu ze stosowaniem inhibitorów acetylocholinesterazy w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem ocenę wysokości zużycia zasobów medycznych (mg poszczególnych substancji czynnych) i przypisanie tym zasobom kosztów jednostkowych z wybranej perspektywy ekonomicznej w zakładanym horyzoncie czasowym.

Modelowanie polegało przede wszystkim na konwersji wyników uwzględnionych badań klinicznych do polskich wyników użyteczności, określeniu prawdopodobieństwa bazowego wystąpienia analizowanych zdarzeń wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przypisaniu analizowanym w opracowaniu zdarzeniom kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego lub świadczeniobiorcę w warunkach polskich.

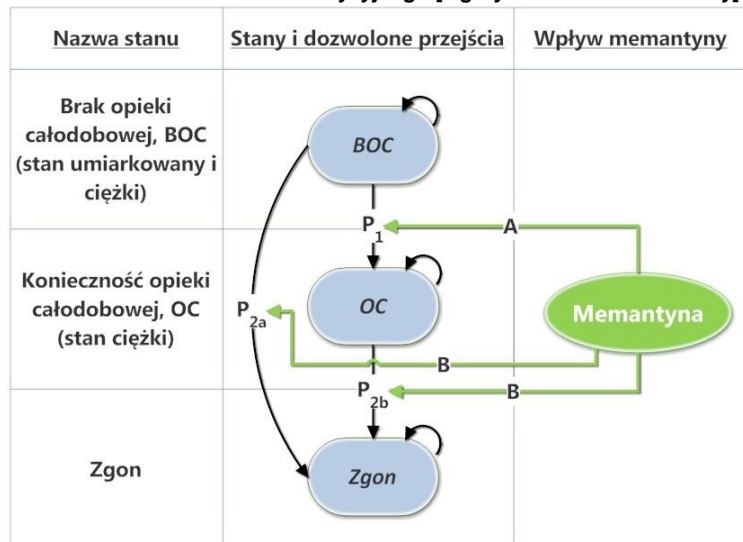
W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych osób z dwóch kohort różniących się schematem terapeutycznym w momencie włączenia do obserwacji.

W celu określenia istotnych punktów końcowych (liczby lat życia, liczby lat życia skorygowanych o jakość i kosztu w horyzoncie analizy), każdą z grup różniących się schematem postępowania osobno poddawano obserwacji przez zdefiniowany okres (od momentu włączenia do modelu do momentu zakończenia 30-letniego okresu obserwacji).

Liczebność wszystkich grup ustalono na takim samym poziomie (1 pacjent). Charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy była taka sama w każdej grupie. W poszczególnych kohortach w punkcie początkowym analizy zastosowano: Memabix (memantyna, roztwór doustny) lub placebo.

Skonstruowany model Markowa składa się z 3 stanów: brak konieczności objęcia pacjenta ciągłą opieką całodobową (BOC; AD o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu), konieczność objęcia pacjenta opieką całodobową (OC; AD o ciężkim nasileniu zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie [Bond 2012] świadczącymi, że konieczność objęcia opieką całodobową z reguły występuje tuż przed progresją do ciężkiej postaci choroby) oraz zgon (niezależnie od przyczyny). Poprzez progresję rozumiane jest przejście ze stanu niewymagającego opieki całodobowej do stanu wymagającego opieki całodobowej. Schemat modelu decyzyjnego przedstawiono na rysunku poniżej.

Schemat 1. Schemat modelu decyzyjnego [wg Rys. 1 AE wnioskodawcy].



Pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzany jest do modelu Markowa poprzez stan „Brak opieki całodobowej” (BOC) lub stan „Opieka całodobowa” (OC). W kolejnych cyklach osoba w stanie „BOC” może zmienić stan na „OC”, pozostać w obecnym lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”. Pacjent ze stanu „OC” może pozostać w obecnym stanie lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”.

Początek modelowania jest równoznaczny z rozpoczęciem terapii memantyną w grupie badanej. Założono, że 40% pacjentów znajduje się w stanie OC na początku modelowania. Wg wnioskodawcy wśród tych pacjentów dodatkowy efekt kliniczny memantyny (przedłużenie efektu do konieczności poddania pacjenta ciągłej opiece całodobowej) nie będzie się manifestował, jednak z dużym prawdopodobieństwem będą oni stosowali memantynę w praktyce klinicznej. W modelu założono, że zgon pacjenta może nastąpić w dowolnym punkcie czasowym, w każdym ze stanów. Założono również brak możliwości powrotu do stanu BOC ze stanu OC.

Ogólną macierz przejść między stanami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Macierz przejść pomiędzy stanami w modelu Markowa [wg Tab. 3 w AE wnioskodawcy]

		Do stanu:			Suma
		BOC	OC	Zgon	
Ze stanu:	BOC	$1-P_1-P_{2a}$	P_1	P_{2a}	1
	OC	0	$1-P_{2b}$	P_{2b}	1
	Zgon	0	0	1	1

W tabeli powyżej oraz na powyższym schemacie, poszczególne prawdopodobieństwa oznaczają:

- P_1 - progresja choroby (przejścia ze stanu BOC do stanu OC),
- P_{2a} , P_{2b} - wystąpienie zgonu odpowiednio wśród pacjentów w stanie BOC oraz OC.

Zgodnie z założeniami referencyjnego modelu ekonomicznego Bond 2012 oraz przy uwzględnieniu dostępnych algorytmów korelacji punktów końcowych badań klinicznych z przeżyciem całkowitym w ramach analizy założono, że śmiertelność pacjentów w stanie „BOC” jest taka sama jak śmiertelność pacjentów w stanie „OC” ($P_{2a}=P_{2b}$).

W ramach analizy podstawowej, uwzględniono wpływ memantyny wyłącznie na czas do wystąpienia konieczności objęcia pacjentów ciągłą opieką całodobową (oznaczony na schemacie jako „A”). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wpływ na przeżycie całkowite (oznaczony na schemacie jako „B”).

W modelu uwzględniono kohortę pacjentów ze zdiagnozowaną AD, a nie pacjentów, którzy będą zdiagnozowani w przyszłości (uwzględniono pacjentów ze średnim czasem od diagnozy AD równym 4,9 lat) [Hoyle 2010, Wolstenholme 2002, Bond 2012].

Uwzględniono dane epidemiologiczne (dane z praktyki klinicznej) w miejsce danych z badań klinicznych, aby uniknąć jakichkolwiek obciążeń błędów systematycznych, które mogą wynikać z selekcji pacjentów przy włączaniu do badań klinicznych (konieczność spełnienia kryteriów włączenia) [Bond 2012]. Dodatkowo, badanie Wolstenholme 2002 zawiera dane dla dłuższego okresu obserwacji po zaprzestaniu leczenia w przeciwieństwie do badania klinicznego: maksymalnie 11-letni okres obserwacji, w momencie rozpoczęcia badania pacjenci byli średnio 4,9 lat od zdiagnozowania AD (mediana 4 lata). Analogiczne dane dostępne są również z badania LASER-AD [Livingston 2004]. Badanie to nie zostało wykorzystane do oceny progresji choroby, ponieważ wielu uczestników przyjmowało inhibitory cholinesterazy i/albo memantynę [Bond 2012]. Wyniki badania LASER-AD wykorzystano jednak w celu uzasadnienia i/lub potwierdzenia wielu założeń w modelu referencyjnym.

Dane dotyczące progresji choroby pochodzą z kohorty pacjentów żyjących w domach [Wolstenholme 2002] i mogą nie odzwierciedlać w pełni populacji docelowej żyjącej zarówno w domach jak i zakładach całodobowych [Bond 2012].

Dla osób w grupie placebo średni czas do progresji (przejścia ze stanu BOC do stanu OC) oraz średni czas do zgonu prognozowane były na podstawie średnich bazowych charakterystyk kohorty: wieku, wyjściowej wartości MMSE oraz skali Barthela (ADL).

Założono, że w wyniku zastosowania memantyny, czas do progresji zostanie przedłużony, ale tylko u tych pacjentów, którzy rozpoczynają terapię w stanie „BOC” (około 60% wyjściowej kohorty).

Model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej przez wnioskodawcę poprzez wprowadzanie dozwolonych skrajnych wartości wejściowych, uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano także powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy progu wynoszącym $p=0,05$).

Ocena konwergencji wyników analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych, wnioskodawca przeprowadził poprzez przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.

Walidację zewnętrzną wnioskodawca przeprowadził poprzez opisanie zidentyfikowanych badań klinicznych i opinii ekspertów klinicznych.

Tabela 41. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [wg Tab. 26 w AE]

Nr	Nazwa parametru	Wartość	95% LCI / min	95% UCI / maks.	Opis / źródła danych	
-	Sklonność do zapłaty za dodatkowy QALY / LY	111 381 PLN	-	-	AOTM 2013 i GUS 2013	
1	Długość horyzontu czasowego	vs placebo [mies.]	360	240	480	Okres do zgonu >99,98% pacjentów; 30 lat
-		vs donepezyl/rywastygmina [tyg.]	52	-	-	Czas trwania badania dla MEM w porównaniu z DON oraz RYW (porównanie bezpośrednie) [Cumbo 2014].
2	Roczna stopa dyskontowa [%]	dla efektów	3,5	0,0	5,0	Wytyczne AOTM 2010
3		dla kosztów	5,0	0,0	10,0	
4	Dzienna dawka uwzględnionych leków [mg/d]	Memantyna				Badanie ankietowe, ChPL Memabix i Reisberg 2003
5		Donepezyl				Badanie ankietowe
6		Rywastygmina				
-	Wyjściowa charakterystyka populacji obserwowanej w Analizie ekonomicznej	MMSE	11,73	-	-	Wartość podstawowa na podstawie Wolstenholme 2002
-		Barthel ADL	16,34	-	-	
-		Sredni wiek	78,57	-	-	
-		Odsetek pacjentów wymagających opieki całodobowej	40%	0%	46%	
Efektywność zastosowania memantyny względem placebo						
7	Maksymalny okres obecności dodatkowego efektu klinicznego memantyny [mies.]		12,00	6,00	12,00	Po tym okresie zakłada się takie samo tempo zmian parametrów efektywności w grupie badanej jak w grupie kontrolnej [Bond 2012, Howard 2012]
-	Zmiana MMSE	Monoterapia	0,70	-0,21	1,38	Reisberg 2003 i analiza kliniczna wnioskodawcy. Wzrost wartości parametru MMSE wynikający z leczenia MEM w odniesieniu do PLC.
-		Terapia skojarzona z donepezylem	0,70	-0,21	1,38	Z uwagi na brak danych dotyczących terapii skojarzonej z DON uwzględniono wyniki takie same jak w przypadku monoterapii (wyniki ADCS-ADL zbliżone więc prawdopodobnie MMSE również będą)
8		Wybór Użytkownika - Monoterapia	0,70	-0,21	1,38	Wybór Użytkownika w arkuszu Excel
9	Zmiana SMMSE - wariant dodatkowy - wybór w Arkuszu "Założenia"		1,70	0,80	2,50	Howard 2012. Wzrost wartości parametru SMMSE wynikający z leczenia MEM w odniesieniu do PLC. Wartość uwzględniona w ramach analizy wrażliwości - możliwość wyboru w arkuszu "Założenia" (lista 8.)
-	Zmiana ADCS-ADL	Monoterapia (ADCS-ADL ₁₉)	1,41	0,24	2,58	Analiza kliniczna wnioskodawcy. Meta-analiza wartości z badań Reisberg 2003 i Van Dyck 2007. Wzrost wartości parametru ADCS-ADL-severe wynikający z leczenia MEM w odniesieniu do PLC
-		Terapia skojarzona z donepezylem (ADCS-ADL ₁₉)	1,40	0,00	2,80	Tariot 2004
10		Wybór Użytkownika - Monoterapia (ADCS-ADL ₁₉)	1,41	0,24	2,58	Wybór Użytkownika w arkuszu Excel
-	Ryzyko dyskontynuacji leczenia memantyną (w całym horyzoncie badania klinicznego) [%]	Monoterapia	23,9	19,4	28,7	Meta-analiza wyników badań Reisberg 2003, Van Dyck 2007 i Wang 2013 dla memantyny. Liczba pacjentów leczonych MEM, którzy przerwali leczenie przed zakończeniem badania wyniosła 44/178 [Van Dyck 2007] (czas leczenia: 24 tyg.), 29/126 [Reisberg 2003] (czas leczenia: 28 tyg.) oraz 2/13 [Wang 2013] (czas leczenia: 28 tyg.); meta-analiza efektu stałego (p=0,7994 oceniając testem Q); wartość przypisana średniemu okresowi

Nr	Nazwa parametru	Wartość	95% LCI / min	95% UCI / maks.	Opis / źródła danych	
					obserwacji 180,28 dni (średnia ważona liczbą pacjentów)	
-	Terapia skojarzona z donepezylem	14,9	10,3	20,1	Tariot 2004	
11	Wybór Użytkownika - Monoterapia	23,9	19,4	28,7	parametr nie wpływa na efekty [Bond 2012]	
12	Względne ryzyko dyskontynuacji leczenia dla porównania: memantyna + donepezyl vs donepezyl	0,59	0,39	0,87	Tariot 2004	
13	OR dla czasu do zgonu (memantyna vs placebo)	0,443	0,18	1,07	Zhu 2013 (wieloczynnikowa analiza z p<0,1 jako miarą istotności); tylko w ramach analizy wrażliwości	
Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji - wagi użyteczności (EQ-5D)						
14	Waga użyteczności w stanie niewymagającym opieki całodobowej (BOC), w zależności od wartości MMSE:	0-9	0,33	0,25	0,42	
15		10-14	0,49	0,41	0,56	
16		15-20	0,50	0,48	0,52	
17	Waga użyteczności w stanie wymagającym opieki całodobowej (OC):	0,33	0,25	0,42	Jonsson 2006	
-	Cena zbytu netto Memabix [PLN]	10 mg 28 tabl.		-	-	
-		10 mg 56 tabl.		-	-	
-		roztwór 10mg/ml; 100 ml		-	-	
-	Dodatkowy, miesięczny koszt związany z podawaniem memantyny		5,27	-	-	Konserwatywnie uwzględniono koszt 1 dodatkowej wizyty ambulatoryjnej odbywanej co 6 mies. [Bond 2012]
Koszty opieki nad pacjentem – stan „BOC”:						
18	Miesięczny koszt opieki w stanie "BOC" z perspektywy NFZ [PLN]	stan umiarkowany				Badanie kwestionariuszowe
19		stan ciężki				Badanie kwestionariuszowe
20	Jednorazowy koszt opieki w stanie "BOC" z perspektywy NFZ [PLN]					Badanie kwestionariuszowe
Koszty opieki nad pacjentem - opieka całodobowa:						
21	Odsetek pacjentów poddawanych opiece całodobowej w:	zakładach posiadających kontrakt z NFZ				Badanie kwestionariuszowe
22		zakładach w pełni prywatnych				
-		opiece domowej				
-	Opłata pacjenta za pobyt w ZOL wyrażona jako odsetek miesięcznego dochodu:		70%	-	-	Art. 18, ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych - w analizie konserwatywnie przyjęto maksymalną opłatę w wysokości 70% miesięcznego dochodu.
-	Struktura świadczeniobiorców w pobierających emerytury i renty w ZUS	Emerytury	68%	-	-	ZUS 2014. Stan z marca 2014 r.
-		Renty z tytułu niezdolności do pracy	15%	-	-	
-		Renty rodzinne	17%	-	-	
23	Wysokość świadczenia emerytalno-rentowego [PLN]	Emerytury	2 008,76	691,90	4 158,70	ZUS 2014. Stan z marca 2014 r.
24		Renty z tytułu niezdolności do pracy	1 489,01	523,37	4 250,00	
25		Renty rodzinne	1 743,46	666,67	3 350,01	
-	Średni miesięczny dochód pacjenta z analizowanej populacji [PLN]:		1 887,37	-	-	Średni ważony koszt świadczeń emerytalno-rentowych; na podstawie ZUS 2014.
-	Miesięczny koszt opieki z perspektywy	zakładach posiadających kontrakt z NFZ				Badanie kwestionariuszowe oraz NFZ 2013; opieka rozliczana w ramach świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno

Nr	Nazwa parametru	Wartość	95% LCI / min	95% UCI / maks.	Opis / źródła danych	
	płatnika publicznego w [PLN]:				– opiekuńczym / opiekuńczo - leczniczym	
-		zakładach w pełni prywatnych	0,00 PLN	-	-	Przegląd ofert zakładów prywatnych (zapytania wysłane do kilku prywatnych domów opieki)
-		opiece domowej				Badanie kwestionariuszowe; opieka rozliczana w ramach świadczenia w pielęgniarstwie w opiece długoterminowej domowej
-	Miesięczny koszt opieki z perspektywy świadczeniobiorcy w [PLN]:	zakładach posiadających kontrakt z NFZ	1 321,16	-	-	Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ZUS 2014.
26		zakładach w pełni prywatnych	2 950,00	2 800,00	3 100,00	Przegląd ofert zakładów prywatnych (zapytania wysłane do kilku prywatnych domów opieki)
-		opiece domowej				Badanie kwestionariuszowe

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (wyłącznie dla porównania z placebo). W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów analizy ekonomicznej (zbadano wpływ na wnioskowanie niepewności parametrów modelowania oraz niepewności strukturalnej).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Zakres zmienności parametrów niepewnych testowanych w ramach analizy jednokierunkowej przedstawiono w

Tabela 41. W jednokierunkowej analizie wrażliwości nie uwzględniono parametrów dotyczących wieku, wartości MMSE oraz wartości Barthel, ponieważ są one ze sobą silnie skorelowane (wartość MMSE oraz Barthel zależą od wieku pacjenta) – testowano tylko odrębny zestaw dostępnych informacji (w miejsce danych z badania Wolstenholme 2002 – charakterystyka pacjentów włączonych do badania Livingston 2004).

Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Scenariusze analizy wielokierunkowej dla porównania z placebo [wg tab. 25 AE wnioskodawcy].

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
Roczna stopa dyskontowa: 5% dla efektów, 5% dla kosztów	Scenariusze wysokości stóp dyskontowych zgodne z Wytycznymi AOTM 2010
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla efektów, 0% dla kosztów	
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla efektów, 5% dla kosztów	
Oceniane postacie produktu Memabix: wszystkie postacie*	Analiza podstawowa uwzględnia współfinansowanie wyłącznie preparatu Memabix w postaci roztworu doustnego
Oceniane postacie produktu Memabix: tylko tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej*	
Oceniane postacie produktu Memabix: tylko roztwór*	
Współfinansowanie produktu Memabix: w grupie limitowej 186.0*	Wpływ zmiany sposobu finansowania z osobnej, nowej grupy limitowej na istniejącą, w której współfinansowane są substancje: donepezyl oraz rywastygmina – hipotetyczny wariant
W przypadku finansowania produktu Memabix w osobnej grupie limitowej, limit wyznacza: Memabix 10 mg 28 tabl.*	Ocena zmiany wysokości limitu finansowania, odpłatności pacjenta oraz kosztu dla NFZ w wyniku zmiany preparatu wyznaczającego limit
W przypadku finansowania produktu Memabix w osobnej grupie limitowej, limit wyznacza: Memabix 10 mg 56 tabl.*	
W przypadku finansowania produktu Memabix w osobnej grupie limitowej, limit wyznacza: Memabix roztwór*	
Uwzględnij wpływ na przeżycie całkowite: konwersja punktów końcowych RCT Reisberg 2003 i Van Dyck 2007	Ocena wyników analizy w przypadku uwzględnienia wpływu stosowania memantyny na przeżycie całkowite
Uwzględnij wpływ na przeżycie całkowite: wyniki badania obserwacyjnego [Zhu 2013]	
Oceniany schemat stosowania memantyny: memantyna w monoterapii	Ocena wyników analizy w przypadku uwzględnienia stosowania memantyny w monoterapii lub terapii
Oceniany schemat stosowania memantyny: memantyna w terapii	

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
skojarzonej z donepezylem	skojarzonej
Wpływ memantyny na MMSE: sprawdź wyniki przy uwzględnieniu informacji z 52-tyg. badania dotyczące skali SMMSE	Ocena wyników analizy przy uwzględnieniu wartości SMMSE w miejsce MMSE
Pominięcie wpływu memantyny na stopień zaawansowania choroby mierzony w skali MMSE	Ocena wyników przy założeniu braku różnic pomiędzy wartością MMSE w grupie badanej i kontrolnej
Wyjściowa charakterystyka populacji obserwowanej w analizie ekonomicznej: MMSE, Barthel ADL, średni wiek, na podstawie badania LASER-AD [Livingston 2004]	Uwzględnienie wyjściowej charakterystyki pacjentów na podstawie badania LASER-AD [Livingston 2004]
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Włodarczyk 2004 – odpowiedzi opiekunów	Ocena wpływu alternatywnych zestawów użyteczności; z uwagi na specyfikę choroby Alzheimera uznano, że odpowiedzi bazujące na samych odpowiedziach pacjentów są mniej wiarygodne, podobnie uwzględnienie wyłącznie odpowiedzi opiekunów może nie odzwierciedlać rzeczywistego stanu pacjentów; wartości w badaniu Andersen 2004 uzyskano poprzez konwersję do skali EQ-5D, co może się wiązać z błędem oszacowania.
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Włodarczyk 2004 – odpowiedzi pacjentów	
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Andersen 2004	
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Jonsson 2006 - odpowiedzi opiekunów	
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Jonsson 2006 - odpowiedzi pacjentów	

* scenariusze testowane również dla porównania memantyny z aktywnymi komparatorami (donepezylem i rywastygminą).

W przypadku porównania memantyny z aktywnymi komparatorami w analizie wrażliwości uwzględniono następujące scenariusze:

- dawkowanie memantyny 10 mg/dobę,
- dawkowanie rywastygminy ██████████ mg/dobę (zakres określony na podstawie opinii ekspertów),
- dawkowanie donepezylu 5 mg/dobę (dawka początkowa [ChPL Donecept]),
- uwzględnione postacie farmaceutyczne donepezylu: wyłącznie tabletki/kapsułki,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne donepezylu: wyłącznie tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne rywastygminy: wyłącznie tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne rywastygminy: wyłącznie systemy transdermalne,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne rywastygminy: wyłącznie roztwory,
- uwzględnione postacie farmaceutyczne rywastygminy: wyłącznie tabletki/kapsułki.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- nie udało się odnaleźć badań klinicznych dla memantyny w postaci roztworu doustnego, odnaleziono wyłącznie badania dla memantyny w postaci tabletek powlekanych i ich wyniki zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy; co ważne, wykazano biorównoważność tabletek powlekanych i roztworu doustnego (analiza kliniczna wnioskodawcy dla produktu Memabix),
- z uwagi na brak polskich danych epidemiologicznych dla analizowanej populacji, w analizie uwzględniono dane brytyjskie [Bond 2012],
- model uwzględnia tylko dwa wymiary: poznawczy oraz funkcjonalny; nie uwzględniono symptomów behawioralnych oraz psychologicznych, w związku z czym kliniczny efekt ich leczenia oraz ich wpływ na jakość życia nie zostały odzwierciedlone w modelu [Bond 2012],
- efektywność leczenia bazuje głównie na przewidywanych opóźnieniach czasu do wystąpienia konieczności objęcia pacjenta opieką całodobową; mimo to istnieją dowody, że ten aspekt powoduje kluczowe zmiany w kosztach oraz wpływa na użyteczność,
- czas do wystąpienia konieczności objęcia pacjenta opieką całodobową określono głównie na podstawie stosunkowo odległych danych (lata 1988-99), uwzględniających małą liczbę pacjentów (n=92) oraz dotyczących wybranego obszaru Wielkiej Brytanii (Oxfordshire) [Bond 2012],
- dostępne są ograniczone dane dotyczące kosztów opieki nad pacjentem wymagającym opieki całodobowej, przebywającym w zakładach opiekuńczo-leczniczych (koszt został oszacowany na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego i może on nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji w całym kraju); co więcej, koszty oszacowane na podstawie opinii ekspertów mogą być niedoszacowane, gdyż nie uwzględniają np. kosztów hospitalizacji w przypadku pojawienia się chorób współistniejących czy zaostrzeń analizowanego schorzenia; powyższe ograniczenia wynikają z braku wiarygodnych informacji na temat kosztów jaki generują pacjenci z analizowanej populacji w Polsce w związku z czym

w ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty dotyczące warunków brytyjskich przedstawione w raporcie [Bond 2012],

- uwzględniono taki sam efekt leczenia bez względu na stopień zaawansowania AD; brak jest dowodów świadczących o różnym działaniu terapeutycznym memantyny w przypadku pacjentów w różnym stopniu zaawansowania choroby,
- brak jednoznacznych danych klinicznych (np. w postaci randomizowanych badań klinicznych) potwierdzających wpływ zastosowania memantyny (czy innych leków stosowanych w AD) na wyniki użyteczności (przede wszystkim: jakość życia, czas do progresji czy czas przeżycia całkowitego)

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK/?	Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego – NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Pożądanym, choć trudnym do wykonania byłoby przeprowadzenie analizy w perspektywie społecznej, bowiem choroba Alzheimera stanowi obciążenie zarówno dla samego pacjenta jak i jego opiekunów [Wytyczne AOTM 2010]. W opinii wnioskodawcy ewentualne kategorie kosztów pośrednich (koszty ponoszone przez opiekunów na opiekę nad pacjentami z analizowanej populacji, absencja pracownicza opiekunów pacjentów czy samych pacjentów, przejście na rentę) nie są mierzalne w warunkach polskich i nie są dostępne wiarygodne informacje potwierdzające wpływ memantyny na kategorie kosztów pośrednich.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK/?	Wnioskodawca założył brak różnic w efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pomiędzy memantyną a aktywnymi komparatorami, przy czym jednocześnie wykazał różnice w obrębie niektórych punktów końcowych. Ponadto, wnioskodawca w analizie ekonomicznej wskazał na „brak jednoznacznych danych klinicznych (np. w postaci randomizowanych badań klinicznych) potwierdzających wpływ zastosowania memantyny (czy innych leków stosowanych w AD) na wyniki użyteczności (przede wszystkim: jakość życia, czas do progresji czy czas przeżycia całkowitego)”
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Choroba Alzheimera jest schorzeniem przewlekłym, trwającym do końca życia pacjenta. W związku z powyższym w analizie przyjęto horyzont czasowy do zgonu w przypadku porównania z placebo, przy czym należy podkreślić, że oceniana interwencja nie będzie podawana przez cały okres horyzontu czasowego. Na podstawie wyników referencyjnych badań klinicznych dla stosowania memantyny w analizowanej populacji Reisberg 2003 i Van Dyck 2007 określono, że miesięczny odsetek pacjentów

		<p>rezygnujących z leczenia wynosi 4,50%. W związku z powyższym wnioskodawca uznał, iż średni czas trwania terapii memantyną u pacjenta z umiarkowaną lub ciężką postacią AD nie przekroczy 2 lat. Potwierdzeniem powyższych wartości są opinie ekspertów, którzy w ramach badania kwestionariuszowego wskazali, że [REDACTED]</p> <p>W przypadku porównania memantyny z donepezylem lub rywastygminą stosowanych w chorobie umiarkowanej, z uwagi na założony przez wnioskodawcę brak różnic w skuteczności klinicznej, przedstawiono wyniki dla horyzontu czasowego równego 12 miesięcy, co odpowiada czasowi trwania badania klinicznego bezpośrednio porównującego skuteczność kliniczną memantyny, donepezylu i rywastygminy [Cumbo 2014].</p> <p>Wg wnioskodawcy nie są dostępne wiarygodne informacje na temat długości okresu stosowania porównywanych interwencji w leczeniu AD o umiarkowanym nasileniu i nie ma możliwości oceny czy dla takiego horyzontu czasowego porównywane interwencje miałyby taką samą skuteczność. Z tego powodu nie przeprowadzono ekstrapolacji wniosków z porównania pośredniego odnoszących się do okresu obserwacji badań klinicznych.</p>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	W przypadku perspektywy społecznej należałoby uwzględnić koszty pośrednie.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	-

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W analizie ekonomicznej, wnioskodawca założył brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa memantyny, donepezylu i rywastygminy stosowanych w monoterapii pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu i na tej podstawie przeprowadził analizę minimalizacji kosztów dla stosowania ww. technologii lekowych.

Tymczasem w analizie klinicznej wnioskodawca wykazywał także różnice w skuteczności klinicznej w zakresie niektórych punktów końcowych pomiędzy memantyną a donepezylem i rywastygminą, stąd przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów jest dużym uproszczeniem.

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej w skróconym horyzoncie czasowym 1 roku nie uwzględniono jakości życia, gdyż według wnioskodawcy nie wiadomo jaka jest jakość życia pacjenta z analizowanej populacji w danym momencie życia. Jakość życia pacjenta z AD uzależniona jest od wielu czynników i konieczne byłoby przeprowadzenie modelowania do jej wiarygodnego określenia, od czego wnioskodawca odstąpił.

Wnioskodawca nie określił precyzyjnie, co obejmuje najlepsze leczenie objawowe (BSC). Z tekstu publikacji dotyczącej zaadaptowanego modelu Bond 2012 wynika, iż jest to brak farmakoterapii.

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez sprawdzenie: zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie zidentyfikowano błędów w modelu wnioskodawcy, w tym błędów w obliczeniach czy ekstrakcji danych. Model opisano w sposób zrozumiały i wyczerpujący, co pozwalało na weryfikację analizy.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ DLA PORÓWNIANIA Z PLACEBO – ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

W poniższej tabeli, oprócz wyników dla roztworu doustnego, zamieszczono także wyniki dla wszystkich wnioskowanych prezentacji.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej dla porównania z placebo [wg Tab. 27 w AE wnioskodawcy oraz modelu]

	Memabix		Placebo
Lata życia (LY)			
Wartość w grupie	3,105		3,105
Różnica pomiędzy grupami	-		0,000
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)			
Wartość w grupie	1,115		1,101
Różnica pomiędzy grupami	-		0,014
Wyniki w podziale na wnioskowane prezentacje			
	roztwór	wszystkie	
Perspektywa NFZ [PLN]			
Koszt memantyny	321,03	321,03	0,00
Koszt opieki	25 945,01	25 945,01	26 257,31
Koszt całkowity	26 266,05	26 266,05	26 257,31
Różnica pomiędzy grupami	-		roztwór 8,74
			wszystkie 8,74
Perspektywa wspólna [PLN]			
Koszt memantyny	458,62	962,65	0,00
Koszt opieki	33 832,06	33 832,06	34 270,92
Koszt całkowity	34 290,68	34 794,70	34 270,92
Różnica pomiędzy grupami	-		roztwór 19,76
			wszystkie 523,78
ICER [PLN/LYG]			
Perspektywa NFZ	nie można obliczyć*	nie można obliczyć*	-
Perspektywa wspólna	nie można obliczyć*	nie można obliczyć*	-
ICUR [PLN/QALYG]			
Perspektywa NFZ	624	624	-
Perspektywa wspólna	1 411	37 413	-

* mianownik równy 0 – brak możliwości określenia ICER.

W analizie wykazano, że w horyzoncie trwania życia pacjenta w analizowanej populacji zastosowanie produktu leczniczego Memabix (roztwór doustny) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci AD w miejsce placebo wiąże się z uzyskaniem 0,014 dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość, przy dodatkowym koszcie wynoszącym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej odpowiednio: 8,74 PLN i 19,76 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 8,74 PLN i 523,78 PLN).

ICUR dla zastosowania wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów z AD o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wyniósł: 624 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 411 PLN z perspektywy wspólnej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy uwzględnieniu sugerowanych zasad refundacji wnioskowanej technologii (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 624 PLN/QALY i 37 413 PLN/QALY).

WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ DLA PORÓWNIANIA Z DONEPEZYLEM ORAZ RYWASTYGMINĄ – ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

W poniższej tabeli, oprócz wyników dla roztworu doustnego, zamieszczono także wyniki dla wszystkich wnioskowanych prezentacji.

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej dla porównania z donepezylem oraz rywastygminą – analiza minimalizacji kosztów [wg Tab. 29 AE oraz modelu].

	Memabix	Donepezyl	Rywastygmina
Lata życia (LY)			
Wartość w grupie	1,0000	1,0000	1,0000
Różnica pomiędzy grupami	-	0,0000	0,0000
Wyniki w podziale na wnioskowane prezentacje			

	roztwór	wszystkie		
Koszt z perspektywy NFZ [PLN]				
Koszt farmakoterapii	271,07	271,07	361,23	326,99
Różnica pomiędzy grupami	-		roztwór	wszystkie
			-90,16	-90,16
Koszt z perspektywy wspólnej [PLN]				
Koszt farmakoterapii	387,25	812,84	620,79	2 214,68
Różnica pomiędzy grupami	-		roztwór	wszystkie
			-233,54	192,05
			roztwór	wszystkie
			-1 827,43	-1 401,84

W analizie wykazano, że w horyzoncie 12 miesięcy stosowanie produktu leczniczego Memabix (roztwór doustny) w leczeniu AD o umiarkowanym nasileniu w miejsce donepezylu oraz rywastygminy wiąże się z inkrementalnym kosztem wynoszącym odpowiednio (ujemne wartości oznaczają oszczędności): -90,16 PLN oraz -55,92 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: -90,16 PLN i -55,92 PLN) z perspektywy płatnika publicznego i -233,54 PLN oraz -1 827,43 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 192,05 PLN i -1 401,84 PLN) z perspektywy wspólnej.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza kosztów-użyteczności

Cena progowa zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 2 pkt 4, przy której koszt uzyskania 1 QALY = 111 381 PLN) w wariantach podstawowych wyniosła:

- dla roztworu: 255,1351 zł z perspektywy NFZ oraz 187,9546 z perspektywy wspólnej oraz 255,1351 zł i 77, 5676 przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji.

W celu spełnienia kryterium progowego należy uwzględnić progowe ceny zbytu obydwu prezentacji ocenianego produktu jednocześnie – w opracowaniu uwzględniono średni ważony prognozowanym rynkiem sprzedaży koszt memantyny.

Analiza minimalizacji-kosztów

Cena progowa zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 4, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami = 0) w wariantach podstawowych wyniosła:

- Dla roztworu: 53,0247 zł dla donepezylu i 47,6562 zł dla rywastygminy z perspektywy NFZ oraz 64,5195 zł dla donepezylu i 250,0738 zł dla rywastygminy z perspektywy wspólnej oraz przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji odpowiednio: 53,02 zł, 47,66 zł, 29, 36 zł i 109,98 zł.

Cena progowa zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 6 pkt 3, przy której współczynnik CER dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CER dla komparatora) w wariantach podstawowych wyniosła:

- Dla roztworu: z perspektywy NFZ 47,6562 dla obydwu komparatorów i z perspektywy wspólnej 64,5194 dla obydwu komparatorów oraz 47,66 zł i 29,36 zł przy uwzględnieniu wszystkich wnioskowanych prezentacji.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach zamieszczono wyniki dla tych parametrów, które prowadzą do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej. W tabeli zaprezentowano jednocześnie wyniki dla analizy podstawowej i analizy wrażliwości.

ANALIZA WRAŻLIWOŚCI DLA PORÓWNIANIA MEMANTYNY Z PLACEBO

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Zmianę wnioskowania zaobserwowano w 10 scenariuszach (pierwsze 10 scenariuszy w 47.). W większości przypadków zastosowanie scenariusza doprowadzało do dominacji memantyny.

Zmiana pozostałych parametrów nie wpłynęła na wnioski z analizy podstawowej.

Przy uwzględnieniu wszystkich wnioskowanych prezentacji Memabixu zmianę wnioskowania zaobserwowano jedynie w przypadku zmiany jednego parametru określającego zmianę wartości MMSE osiąganą w wyniku zastosowania memantyny „Zmiana MMSE – dolna granica” – w wyniku przyjęcia dolnej wartości parametru uzyskano dominację placebo nad memantyną zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W przypadku testowania wpływu uwzględnienia opcjonalnych źródeł informacji oraz alternatywnych scenariuszy dotyczących newralgicznych założeń (uwzględnienie tylko roztworu), w 5 przypadkach

zaobserwowano zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej, opis scenariuszy znajduje się w 47. (ostatnie 5 scenariuszy w tabeli).

Na podstawie przedstawionych powyżej wyników analizy wrażliwości stwierdzono, że największy wpływ na wnioskowanie z porównania memantyny z placebo ma zmiana parametrów związanych z wagą użyteczności uwzględnionych w opracowaniu stanów zdrowotnych.

Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, iż testowane opcjonalne źródła informacji zakwalifikowano do źródeł o niższej wiarygodności w odniesieniu do zestawu danych jakości życia uwzględnionych w analizie podstawowej.

W przypadku uwzględnienia wszystkich wnioskowanych prezentacji, w 4 przypadkach zaobserwowano zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

Zmianę wnioskowania opartego na ICUR zaobserwowano w przypadku następujących scenariuszy:

- pominięcie wpływu zastosowanego leczenia memantyną na stopień zaawansowania choroby mierzony w skali MMSE - wykazano, że wnioskowana technologia nie jest kosztowo-użyteczna z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (ICUR równy odpowiednio 801 061 PLN oraz 1 121 491 PLN)
- uwzględnienie użyteczności określonej na podstawie odpowiedzi opiekunów pacjentów przedstawionej w badaniu Włodarczyk 2004 - wykazano, że stosowanie memantyny nie jest kosztowo-użyteczne z perspektywy wspólnej (ICUR równy 145 583 PLN),
- uwzględnienie użyteczności określonej na podstawie odpowiedzi pacjentów przedstawionej w badaniu Włodarczyk 2004 - wykazano, że stosowanie memantyny nie jest kosztowo-użyteczne z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (ICUR równy odpowiednio 252 224 PLN oraz 363 958 PLN),
- uwzględnienie użyteczności na podstawie odpowiedzi pacjentów przedstawionej w badaniu Jonsson 2006 - wykazano, że stosowanie memantyny jest zdominowane przez stosowaniem placebo zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej.

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusze, w których zachodzi zmiana wnioskowania w stosunku dla analizy podstawowej, uwzględniono wyłącznie roztwór [wg modelu wnioskodawcy].

Scenariusz analizy wrażliwości	ICUR		Ceny zbytu netto produktu Memabix wg § 5 ust. 2 pkt 4 - roztwór 10mg/ml; 100 ml	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Aktualne wyniki analizy ekonomicznej:	624	1 411	255,1351	187,9546
Roczna stopa dyskontowa dla kosztów - 0%	Dominacja memantyny	Dominacja memantyny	254,11	188,21
Dzienna dawka memantyny – 10 mg/d	Dominacja memantyny	Dominacja memantyny	521,02	386,66
Zmiana MMSE (-0,21)	Dominacja placebo	Dominacja placebo	-43,17	-30,37
Zmiana MMSE - 1,38	Dominacja memantyny	Dominacja memantyny	465,77	343,77
Zmiana ADCS-ADL19 – 2,58	Dominacja memantyny	Dominacja memantyny	266,14	198,18
Ryzyko dyskontynuacji leczenia memantyną (w całym horyzoncie badania klinicznego) – 28,7	Dominacja memantyny	Dominacja memantyny	294,52	217,31
Odsetek pacjentów poddawanych opiece całodobowej w zakładach posiadających kontrakt z NFZ – 18%	Dominacja memantyny	Dominacja memantyny	260,33	194,81
Odsetek pacjentów poddawanych opiece całodobowej w zakładach w pełni prywatnych – 1%	Dominacja memantyny	3 793,03	256,90	184,64
Odsetek pacjentów poddawanych opiece całodobowej w zakładach w pełni prywatnych – 11%	2 051,20	Dominacja memantyny	252,30	193,30
Wysokość świadczenia emerytalno-rentowego (emerytury) - 4 158,70 PLN	623,98	Dominacja memantyny	255,14	192,94
Roczna stopa dyskontowa: 0% dla efektów, 0% dla kosztów	Dominacja memantyny	Dominacja memantyny	238,6597	177,3947
Wpływ memantyny na MMSE: sprawdź wyniki przy uwzględnieniu informacji z 52-tyg. badania dotyczące skali SMMSE	Dominacja memantyny	Dominacja memantyny	545,2914	403,1485
Pominięcie wpływu memantyny na stopień zaawansowania choroby mierzony w skali MMSE	305 349	413 330	14,3167	12,2057
Wyjściowa charakterystyka populacji obserwowanej w Analizie ekonomicznej: MMSE, Barthel ADL, średni wiek, na podstawie badania LASER-AD [Bond 2012]	Dominacja memantyny	Dominacja memantyny	254,0597	188,8066
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Jonsson 2006 - odpowiedzi pacjentów	Dominacja placebo	Dominacja placebo	-13,8567	-0,4847

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusze, w których zachodzi zmiana wnioskowania w stosunku dla analizy podstawowej, uwzględniono wszystkie prezentacje Memabixu [wg modelu wnioskodawcy].

Scenariusz analizy wrażliwości	ICUR		Ceny zbytu netto produktu Memabix, wg § 5 ust. 2 pkt 4 - roztwór 10mg/ml; 100 ml	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Aktualne wyniki analizy ekonomicznej:	624	37 413	255,1351	77,5676
Zmiana MMSE – dolna granica – (-0,21)	Dominacja placebo	Dominacja placebo	nd	nd
Pominięcie wpływu memantyny na stopień zaawansowania choroby mierzony w skali MMSE	801 061	1 121 491	nd	nd
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Włodarczyk 2004 - odpowiedzi opiekunów pacjentów	100 890	145 583	nd	nd
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Włodarczyk 2004 - odpowiedzi pacjentów	252 224	363 958	nd	nd
Użyteczność uwzględnionych stanów: na podstawie badania Włodarczyk 2004 - odpowiedzi pacjentów	Dominacja placebo	Dominacja placebo	nd	nd

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono również 2 scenariusze zakładające wpływ stosowania wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej przy założeniu wpływu stosowania wnioskowanej technologii na OS pacjentów z analizowanej populacji określonego na podstawie konwersji punktów końcowych randomizowanych badań klinicznych Reisberg 2003 i Van Dyck 2007 oraz na podstawie wyników badania obserwacyjnego Zhu 2013 świadczą, że w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji zastosowanie Memabixu w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci AD w miejsce placebo wiąże się z uzyskaniem dodatkowych lat życia oraz dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość, przy jednoczesnym dodatkowym koszcie z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

Parametry ICUR dla zastosowania memantyny (od 19 717 do 34 561 PLN) były niższe od aktualnie obowiązującego progno opłacalności w Polsce (111 381 PLN), co świadczy o opłacalności wnioskowanej technologii w odniesieniu do placebo, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej.

Alternatywna ocena kosztów opieki

Z uwagi na brak możliwości w pełni wiarygodnej oceny kosztów opieki nad pacjentem z umiarkowaną lub ciężką postacią AD w Polsce, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem kosztów określonych w ramach analizy Bond 2012 w warunkach brytyjskich. Uwzględnienie alternatywnego źródła oceny kosztu opieki nie wpływa na wyniki zdrowotne (LY lub QALY), w związku z powyższym nie zostały one przedstawione.

Zastosowanie memantyny wiązało się z niższym kosztem całkowitym z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do placebo przy uwzględnieniu kosztów opieki określonych dla warunków brytyjskich. Wykazano, że wnioskowana technologia medyczna dominuje nad placebo przy uwzględnieniu kosztów opieki nad pacjentem z analizowanej populacji określonym w warunkach brytyjskich i przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Powyższe wnioskowanie jest inne w odniesieniu do wnioskowania przedstawionego w Bond 2012 i wynika ze znacznie niższego kosztu memantyny w Polsce oraz nieznacznej różnicy (ok. 0,5%) w ryzyku dyskontynuacji leczenia w cyklu. **ANALIZA WRAŻLIWOŚCI DLA PORÓWNIANIA Z DONEPEZYLEM ORAZ RYWASTYGMINĄ**

W poniższych tabelach uwzględniono scenariusze analizy wrażliwości, w przypadku których zachodzi zmiana wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej.

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania memantyny z donepezylem (D) oraz rywastygminą (R). Uwzględniono wyłącznie roztwór [wg modelu wnioskodawcy].

Scenariusz analizy wrażliwości	Różnica w koszcie z perspektywy NFZ		Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej		Ceny zbytu netto produktu Memabix roztwór wg § 5 ust. 4 - perspektywa NFZ		Ceny zbytu netto produktu Memabix roztwór wg § 5 ust. 4 - perspektywa wspólna		Ceny zbytu netto produktu Memabix wg § 5 ust. 6 pkt 3 - perspektywa NFZ			Ceny zbytu netto produktu Memabix wg § 5 ust. 6 pkt 3 - perspektywa wspólna		
	D	R	D	R	D	R	D	R	10 mg 28 tabl.	10 mg 56 tabl.	roztwór 10mg/ml; 100 ml	10 mg 28 tabl.	10 mg 56 tabl.	roztwór 10mg/ml; 100 ml
Aktualne wyniki CMA:	-90,16	-55,92	-233,54	-1 827,43	53,02	47,66	64,52	250,07	nd	nd	47,66	nd	nd	64,52
Dawka donepezylu - 5 mg/d	90,46	-55,92	76,85	-1 827,43	25,17	47,66	30,67	250,07	nd	nd	25,17	nd	nd	30,67
Współfinans. MEM w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, uwzględnienie wszystkich prezentacji, limit wyznacza: Memabix 10 mg 28 tabl.	258,13	292,37	264,01	-1 329,88	21,58	19,39	26,41	104,86	14,55	25,33	19,39	19,81	34,50	26,41
Współfinans. MEM w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, uwzględnienie wszystkich prezentacji, limit wyznacza: Memabix 10 mg 56 tabl.	200,18	234,42	251,33	-1 342,56	24,09	21,65	26,85	105,51	16,25	28,29	21,65	20,15	35,09	26,85

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

Współfinans. MEM w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, uwzględnienie wszystkich prezentacji, limit wyznacza: Memabix roztwór.	-90,16	-55,92	192,05	-1 401,84	53,02	47,66	29,36	109,98	35,76	62,26	47,66	22,03	38,36	29,36
Uwzgl. postacie farm. Memabix: wszystkie postacie	-90,16	-55,92	192,05	-1 401,84	53,02	47,66	29,36	109,98	35,76	62,26	47,66	22,03	38,36	29,36
Uwzgl. postacie farm. Memabix: tylko tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej	-90,16	-55,92	285,47	-1 308,42	nd	nd	nd	nd	35,76	62,26	nd	19,72	34,33	nd

D - donepezyl; R – rywastygmina

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania memantyny z donepezylem (D) oraz rywastygminą (R). Uwzględniono wszystkie wnioskowane prezentacje Memabixu [wg modelu wnioskodawcy].

Scenariusz analizy wrażliwości	Różnica w koszcie z perspektywy NFZ		Różnica w koszcie z perspektywy wspólnej		Ceny zbytu netto produktu Memabix roztwór wg § 5 ust. 4 - perspektywa NFZ		Ceny zbytu netto produktu Memabix roztwór wg § 5 ust. 4 - perspektywa wspólna		Ceny zbytu netto produktu Memabix, wg § 5 ust. 6 pkt 3 - perspektywa NFZ			Ceny zbytu netto produktu Memabix, wg § 5 ust. 6 pkt 3 - perspektywa wspólna		
	D	R	D	R	D	R	D	R	10 mg 28 tabl.	10 mg 56 tabl.	roztwór 10mg/ml; 100 ml	10 mg 28 tabl.	10 mg 56 tabl.	roztwór 10mg/ml; 100 ml
Aktualne wyniki CMA:	-90,16	-55,92	192,05	-1 401,84	53,02	47,66	29,36	109,98	35,76	62,26	47,66	22,03	38,36	29,36
Dawka memantyny 10 mg/d	-16,41	17,83	-128,19	-1 722,08	nd	nd	nd	nd	27,57	48,01	nd	37,38	65,10	nd
Dawka rywastygminy - dolna granica	328,41	391,78	364,41	-1 032,18	nd	nd	nd	nd	11,76	20,48	nd	17,66	30,75	nd
Dawka rywastygminy - górna granica	328,41	333,52	364,41	-1 426,78	nd	nd	nd	nd	14,27	24,85	nd	17,66	30,75	nd
Dawka donepezylu - 5 mg/d	509,02	362,65	674,81	-1 229,48	nd	nd	nd	nd	6,84	11,91	nd	8,32	14,48	nd
Współfinans. MEM w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, limit wyznacza: Memabix 10 mg 28 tabl.	328,41	362,65	364,41	-1 229,48	nd	nd	nd	nd	13,02	22,66	nd	17,66	30,75	nd
Współfinans. MEM w ramach nowej, osobnej gr. limitowej, limit wyznacza: Memabix 10 mg 56 tabl.	328,41	362,65	364,41	-1 229,48	nd	nd	nd	nd	13,02	22,66	nd	17,66	30,75	nd
Współfinansowanie MEM w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, limit wyznacza: Memabix roztwór.	258,60	292,84	350,18	-1 243,71	nd	nd	nd	nd	14,67	25,54	nd	18,03	31,39	nd
Uwzgl. postacie farm. donepezylu: tabletki/kapsułki	328,12	362,65	402,92	-1 229,48	nd	nd	nd	nd	13,02	22,66	nd	16,49	28,72	nd
Uwzgl. postacie farm. donepezylu: tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej	328,41	362,65	364,41	-1 229,48	nd	nd	nd	nd	13,02	22,66	nd	17,66	30,75	nd

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

Uwzgl. postacie farm. rywastygminy: tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej	328,41	374,98	364,41	-3 033,98	nd	nd	nd	nd	12,48	21,74	nd	17,66	30,75	nd
Uwzgl. postacie farm. rywastygminy: systemy transdermalne	328,41	357,51	364,41	-569,57	nd	nd	nd	nd	13,24	23,05	nd	17,66	30,75	nd
Uwzgl. postacie farm. rywastygminy: roztwory	328,41	357,55	364,41	-495,37	nd	nd	nd	nd	13,24	23,05	nd	17,66	30,75	nd
Uwzgl. postacie farm. rywastygminy: tabletki/kapsułki	328,41	362,65	364,41	-1 229,48	nd	nd	nd	nd	13,02	22,66	nd	17,66	30,75	nd
Uwzgl. postacie farm. Memabix: wszystkie postacie	258,13	292,37	264,01	-1 329,88	21,58	19,39	26,41	104,86	14,55	25,33	19,39	19,81	34,50	26,41
Uwzgl. postacie farm. Memabix: tylko tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej	328,41	362,65	364,41	-1 229,48	nd	nd	nd	nd	13,02	22,66	nd	17,66	30,75	nd
Uwzgl. postacie farm. Memabix: tylko roztwór	-62,04	-27,80	-193,37	-1 787,26	48,32	43,12	59,90	240,23	nd	nd	43,12	nd	nd	59,90

Zmianę wnioskania opartego na różnicy w kosztach całkowitych dla porównania z donepezylem oraz rywastygminą zaobserwowano, przy uwzględnieniu wyłącznie roztworu, w przypadku:

- dawka donepezylu – 5 mg/d – memantyna okazała się droższa w porównaniu z donepezylem w obydwu perspektywach
- Współfinansowanie memantyny w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, uwzględnienie wszystkich prezentacji, limit wyznacza: Memabix 10 mg 28 tabl. oraz Współfinansowanie memantyny w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, uwzględnienie wszystkich prezentacji, limit wyznacza: Memabix 10 mg 56 tabl. – memantyna okazała się droższa od rywastygminy z perspektywy NFZ i od donepezylu w obu perspektywach.
- Współfinansowanie memantyny w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, uwzględnienie wszystkich prezentacji, limit wyznacza: Memabix roztwór – memantyna okazała się droższa od donepezylu z perspektywy wspólnej
- Uwzględnione postacie farmaceutyczne Memabix: wszystkie – memantyna była droższa od donepezylu z perspektywy wspólnej
- Uwzględnione postacie farmaceutyczne Memabix: tylko roztwór - memantyna była droższa od donepezylu z perspektywy wspólnej.

Zmianę wnioskania opartego na różnicy w kosztach całkowitych dla porównania z donepezylem oraz rywastygminą zaobserwowano, przy uwzględnieniu wszystkich wnioskowanych prezentacji memantyny, w większości analizowanych scenariuszy wrażliwości z perspektywy NFZ – memantyna okazywał się droższa od komparatorów. Natomiast z perspektywy wspólnej zmiana wnioskania nastąpiła jedynie w 2 scenariuszach.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo wynosi 93,6% (dla wszystkich prezentacji 82,6%) z perspektywy płatnika publicznego oraz 92,3% (dla wszystkich prezentacji 74,6%) z perspektywy wspólnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna (wiąże się z wyższą liczbą QALY) od stosowania placebo w analizowanym wskazaniu wyniosło 97,1% (dla wszystkich prezentacji 96,9%).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Wnioskodawca wykonał analizę kosztów-użyteczności dla porównania z placebo (w analizie klinicznej wykazano przewagę memantyny nad placebo w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci AD) oraz analizę minimalizacji kosztów dla porównania z donepezylem / rywastygminą (w analizie klinicznej założył brak różnic w efektywności klinicznej pomiędzy interwencjami w leczeniu AD o umiarkowanym nasileniu – w opinii analityka AOTM technika minimalizacji kosztów nie powinna być zastosowana, bowiem wnioskodawca wykazał w analizie klinicznej również różnice w skuteczności w zakresie niektórych punktów końcowych).

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykazano, że w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji zastosowanie Memabixu (roztwór doustny) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby Alzheimera w miejsce placebo wiąże się z uzyskaniem 0,014 QALY przy dodatkowym koszcie wynoszącym: 8,74 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 19,76 PLN z perspektywy wspólnej (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji odpowiednio 8,74 PLN i 523,78 PLN).

ICUR dla zastosowania wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów z AD o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wyniósł: 624 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 411 PLN z perspektywy wspólnej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy uwzględnieniu sugerowanych zasad refundacji wnioskowanej technologii (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 624 PLN/QALY i 37 413 PLN/QALY).

W analizie wykazano, że w horyzoncie 12 miesięcy stosowanie produktu leczniczego Memabix (roztwór doustny) w leczeniu AD o umiarkowanym nasileniu w miejsce donepezylu oraz rywastygminy wiąże się z inkrementalnym kosztem wynoszącym odpowiednio (ujemne wartości oznaczają oszczędności): -90,16 PLN oraz -55,92 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: -90,16 PLN i -55,92 PLN) z perspektywy płatnika publicznego i -233,54 PLN oraz -1 827,43 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 192,05 PLN i -1 401,84 PLN) z perspektywy wspólnej.

Cena progowa zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 2 pkt 4, przy której koszt uzyskania 1 QALY = 111 381 PLN) w wariantcie podstawowym dla wnioskowanego leku wyniosła 55,1351 zł z perspektywy NFZ oraz 187,9546 z perspektywy wspólnej oraz 255,1351 zł i 77, 5676 przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji.

Cena progowa zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 4, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami = 0) w wariantcie podstawowym dla wnioskowanego leku wyniosła: 53,0247 zł dla donepezylu i 47,6562 zł dla rywastygminy z perspektywy NFZ oraz 64,5195 zł dla donepezylu i 250,0738 zł dla rywastygminy z perspektywy wspólnej oraz przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji odpowiednio: 53,02 zł, 47,66 zł, 29, 36 zł i 109,98 zł.

Cena progowa zbytu netto (wyznaczona wg § 5 ust. 6 pkt 3, przy której współczynnik CER dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CER dla komparatora) w wariantcie podstawowym dla wnioskowanego leku wyniosła z perspektywy NFZ 47,6562 dla obydwu komparatorów i z perspektywy wspólnej 64,5194 dla obydwu komparatorów oraz 47,66 zł i 29,36 zł przy uwzględnieniu wszystkich wnioskowanych prezentacji.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Memabix (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Populacja i wielkość sprzedaży

W ramach analizy wpływu na budżet wielkość populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu leczniczego Memabix w postaci roztworu doustnego oszacowano na podstawie przeglądu danych epidemiologicznych dotyczących

wskaźników chorobowości dla choroby Alzheimera w stadium umiarkowanym lub ciężkim oraz informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego. Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – informacje uzyskane od ekspertów klinicznych.

Zgodnie z opinią ekspertów, do których wnioskodawca wystąpił z prośbą o opinie, memantyna, jako jedyny lek zarejestrowany nie tylko w leczeniu umiarkowanej, ale również ciężkiej postaci choroby Alzheimera, ma duży udział w aktualnym rynku leków stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji, pomimo braku refundacji (eksperci kliniczni uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym wskazują na aktualne wykorzystanie memantyny wśród 24% pacjentów z umiarkowaną postacią i 50% pacjentów z ciężką postacią choroby Alzheimera). W związku z powyższym decyzja refundacyjna wśród tych pacjentów będzie związana przede wszystkim z ograniczeniem wydatków pacjentów aktualnie stosujących memantynę (poprzedzoną ewentualną zamianą preparatu nier refundowanego na produkt refundowany). Niemniej jednak w opracowaniu wnioskodawcy uwzględniono również wzrost wykorzystania memantyny wśród pacjentów z analizowanej populacji w wyniku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Memabix oraz wynikający z objęcia refundacją wzrost wykorzystania wnioskowanej technologii kosztem opcjonalnych technologii, w tym innych nier refundowanych preparatów memantyny.

Po weryfikacji, Agencja nie zgłasza uwag do sposobu wyliczenia liczebności populacji docelowej.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy pacjentów.

Horizont czasowy

Analizę przeprowadzono w horyzoncie trzech lat - od 1 stycznia 2015 roku do końca 2017 roku.

Kluczowe założenia

Scenariusz istniejący zakłada brak współfinansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Scenariusz nowy zakłada umieszczenie wnioskowanej technologii w części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (A1). Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym klinicznym) w ramach nowej, osobnej grupy limitowej i ustalenie 30% odpłatności świadczeniobiorcy, zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 4 ustawy o refundacji.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego: scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny, scenariusz maksymalny. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Przy ocenie kosztów, efektów zdrowotnych i wielkości populacji wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych – szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 50. Finansowanie uwzględnionych substancji czynnych.

Substancja czynna/preparat	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	Postać umiarkowana	Postać ciężka	Postać umiarkowana	Postać ciężka
Memantyna / Memabix®	Brak współfinansowania; świadczeniobiorca pokrywa 100% ceny		Współfinansowanie w ramach wykazu refundowanych leków z odpłatnością 30%.	
Donepezil	Współfinansowanie w ramach wykazu refundowanych leków	Brak współfinansowania; świadczeniobiorca pokrywa 100% ceny*	Współfinansowanie w ramach wykazu refundowanych leków	Brak współfinansowania; świadczeniobiorca pokrywa 100% ceny*
Rywastygmina	Współfinansowanie w ramach wykazu refundowanych leków	Brak współfinansowania; świadczeniobiorca pokrywa 100% ceny*	Współfinansowanie w ramach wykazu refundowanych leków	Brak współfinansowania; świadczeniobiorca pokrywa 100% ceny*
Memantyna / Inne produkty	Brak współfinansowania; świadczeniobiorca pokrywa 100% ceny		Brak współfinansowania; świadczeniobiorca pokrywa 100% ceny **	

* w ramach analizy wrażliwości założono finansowanie ze środków publicznych stosowania donepezilu i rywastygminy wśród pacjentów z chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu – zgodnie z opinią ekspertów klinicznych część pacjentów z ciężką postacią choroby może nadal kontynuować stosowanie refundowanych inhibitorów acetylocholinesterazy, szczególnie zaraz po osiągnięciu przez nich stanu ocenianego na MMSE <10;

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

** założono docelowe przejście całego rynku nier refundowanych preparatów memantyny przez produkt Memabix - założono, że w horyzoncie analizy tylko produkt Memabix będzie refundowany ze środków publicznych (brak informacji i brak możliwości przewidzenia starań o refundację innych podmiotów odpowiedzialnych za preparaty memantyny).

Autorzy analiz wnioskodawcy, zgodnie z opinią ekspertów, założyli, iż współfinansowany ze środków publicznych produkt Memabix w postaci roztworu doustnego przejmie część rynku donepezilu oraz rywastygminy w postaci tabletek/kapsułek, tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, roztworu (dotyczy tylko rywastygminy). Eksperti wskazali również, że wśród większości „przejmowanych” pacjentów z analizowanej populacji refundowana memantyna będzie dodawana do terapii donepezilem lub rywastygminą.

Autorzy analiz wnioskodawcy za ankietowanymi ekspertami wskazywali, że zastąpienie monoterapii inhibitorem acetylocholinoesterazy przez monoterapię memantyną będzie przebiegało praktycznie niezależnie od postaci farmaceutycznej „przejmowanej” substancji czynnej, za wyjątkiem segmentu sprzedaży leków rywastygminy w postaci systemów transdermalnych. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w analizie wnioskodawcy uwzględniono również systemy transdermalne rywastygminy, które zgodnie z opinią ankietowanych przez wnioskodawców ekspertów, nie będą zastępowane przez refundowany produkt Memabix, ale memantyna może być dołączana do terapii z ich wykorzystaniem.

Założono, że limit refundacji w nowej, osobnej grupie limitowej będzie wyznaczany przez produkt Memabix w postaci roztworu doustnego – jedyny preparat w grupie.

Tabela 51. Podsumowanie najważniejszych parametrów wykorzystanych w BIA wnioskodawcy

Nazwa parametru		Wartość	95% LCI / min	95% UCI / maks.	Opis / źródła danych
Liczba pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera - średnioroczna wielkość populacji w 1. roku analizy		92 587	51 265	136 878	Na podstawie: Kiejna 2011, Rozpowszechnienie 2006, określono liczbę osób z chorobą Alzheimera - przyjęto wartość średnią z odnalezionych wartości; na podstawie wyników badania kwestionariuszowego określono odsetek pacjentów zdiagnozowanych
Odsetek pacjentów z chorobą Alzheimera w stopniu:	umiarkowanym	31,0%	25,1%	41,3%	Na podstawie badania dla warunków USA. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono odpowiedzi ekspertów.
	ciężkim	21,0%	17,0%	28,0%	
	łagodnym	48,0%	57,9%	30,7%	
Odsetek pacjentów poddawanych farmakoterapii w warunkach ambulatoryjnych z chorobą Alzheimera w stopniu:	umiarkowanym	■	■	■	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego; odsetek pacjentów korzystających z leków w warunkach ambulatoryjnych (mających możliwość korzystania z leków dostępnych za pośrednictwem aptek)
	ciężkim	■	■	■	
Odsetek pacjentów, u których wskazane jest zastosowanie memantyny (udział docelowy refundowanej memantyny)		■	■	■	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego i wyników badań Dantoine 2006, Doody 2012
Roczny wzrost rozpowszechnienia choroby Alzheimera		0,0%	0,0%	1,3%	Brak danych umożliwiających oszacowanie rocznego wzrostu zachorowalności w Polsce. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono prognozowany wzrost zachorowalności w USA.
Stopień przejścia nier refundowanych preparatów memantyny przez refundowany produkt Memabix®		100,0%	-	-	Konserwatywnie założono brak finansowania ze środków publicznych innych preparatów memantyny i konsekwentnie przejście całego rynku nier refundowanych preparatów przez produkt Memabix

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której rozpatrywano newralgiczne założenia analizy wpływu na budżet (każdy zaprezentowany dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego, minimalnego oraz maksymalnego). Opis wariantów analizy wrażliwości został zamieszczony przy opisie wyników BIA.

Koszty

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego (kategorie kosztu związane z rozważanym problemem decyzyjnym, tj. leczeniem choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu):

- koszt współfinansowania poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Memabix (w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych),
- koszt współfinansowania alternatywnych opcji terapeutycznych (donepezil, rywastygmina),

- koszt świadczeń ambulatoryjnych oraz szpitalnych związanych z opieką nad pacjentami z analizowanej populacji.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano koszt współpłacenia za leki stosowane w analizowanych wskazaniach (w tym 100% odpłatność za donepezyl i rywastygminę stosowane w ciężkiej postaci choroby Alzheimera), koszt nierefundowanych preparatów memantyny oraz koszt opieki całodobowej.

Ograniczenia według wnioskodawcy

W ramach analizy część parametrów określono w ramach modelowania opisanego w analizie ekonomicznej. Tym samym ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również analizy wpływu na budżet.

Do dodatkowych ograniczeń analizy wpływu na budżet należy zaliczyć:

- brak w pełni wiarygodnych informacji na temat rozpowszechnienia analizowanego problemu zdrowotnego w warunkach polskich (dostępne wyłącznie badania skringowe),
- brak opublikowanych danych na temat odsetka zdiagnozowanych pacjentów wśród pacjentów z chorobą Alzheimera w Polsce (m.in. brak rejestru analizowanych pacjentów w Polsce),
- brak polskich danych dotyczących odsetka pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu,
- brak danych umożliwiających określenie kształtu rynku w umiarkowanej oraz ciężkiej postaci choroby Alzheimera; dostępne dane refundacyjne Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczą stosowania donepezylu oraz rywastygminy w postaci łagodnej oraz umiarkowanej choroby Alzheimera oraz we wskazaniach innych niż choroba Alzheimera.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Z aktualnego wykazu leków refundowanych usunięto kilka produktów leczniczych zawierających rywastygminę, jednakże nie ma to większego wpływu na wyniki analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Nie ma informacji czy inne leki zawierające memantynę będą ubiegać się o refundację. Na chwilę obecną założenia dotyczące analizowanego rynku należy uznać za prawidłowe.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AKL oraz AE rozpatrywano placebo. W BIA nie ma potrzeby rozpatrywać placebo, gdyż pacjenci obecnie są leczeni memantyną, która nie jest refundowana.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Autorzy BIA wnioskodawcy informują, iż „na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że wnioskowana technologia nie spełnia

		kryteriów włączenia do wspólnej grupy limitowej przedstawionych w art. 15 ust. 2 i ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji (różne wskazania, w których porównywane opcje będą refundowane; brak możliwości wiarygodnego wykazania podobnej skuteczności klinicznej). W przypadku wnioskowanej technologii nie zachodzą również okoliczności o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i pkt 3 ustawy o refundacji: za potencjalnie odmienny efekt odpowiada nie tyle odmienna droga podawania czy postać farmaceutyczna leku, ale odmienny mechanizm działania (art. 15 ust. 3 pkt 1), wnioskowana technologia obejmuje stosowanie leku nie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i na tej podstawie trudno wnioskować o wpływie składników na efekt kliniczny (art. 15 ust. 3 pkt 3).”
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	Uzasadniono brak przeprowadzenia prognozy, patrz rozdział 3.6. BIA wnioskodawcy.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel. W ocenie Agencji analiza została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Opis założeń i wyników analizy jest bardzo dokładny i ułatwia weryfikację.

Autorzy analizy BIA wnioskodawcy przeprowadzili walidację uzyskanej wielkości populacji. Do tego celu wykorzystano dane refundacyjne Narodowego Funduszu Zdrowia z 2012 roku oraz z 2013 roku oraz informacje dotyczące sprzedaży preparatów memantyny w okresie od listopada 2011 roku do października 2013 roku uzyskane przez wnioskodawcę od IMS Health Poland. W ocenie Agencji takie postępowanie należy uznać za prawidłowe.

Na uwagę jedynie zasługuje fakt, iż wnioskodawca w BIA wskazał, że w pierwszym roku refundacji leczonych produktem Memabix będzie 6233 pacjentów co przy przyjęciu zakładanego dawkowania odpowiada, wyliczonej w modelu wnioskodawcy, ilości mg substancji czynnej (suma komórek G64 i J64 w zakładce „wyniki BIA” modelu). Natomiast we wnioskach refundacyjnych w komórkach „Określenie rocznej wielkości dostaw, w przypadku objęcia refundacją” wnioskodawca zobowiązał się do dostarczenia łącznie o 1 455 647 mg mniej substancji czynnej. Oznacza to, iż wnioskodawca zobowiązał się do dostarczenia o 3,2% mniej substancji niż potrzebna do leczenia zakładanej liczby pacjentów. Dużo większa różnica występuje w drugim roku refundacji, gdyż wnioskodawca zobowiązał się do dostarczenia o 41,3% mniej substancji niż potrzebna do leczenia zakładanej liczby pacjentów.

Warto również zwrócić uwagę na fakt, iż w przypadku zakładanej wielkości dostaw wszystkich prezentacji produktu leczniczego Memabix oraz w przypadku pozytywnej dla nich decyzji refundacyjnej, Memabix w postaci roztworu może nie dopełnić do 15% rynku, a co za tym idzie może nie być podstawą limitu.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej. W nawiasach podano wartości uwzględnione w ramach skrajnych scenariuszy wielkości analizowanej populacji (minimalnego i maksymalnego).

Populacja	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.
Wszyscy pacjenci, u których memantyna może być zastosowana rocznie (wszystkie zarejestrowane wskazania) - pacjenci z	48 145 (21 580-94 902)	48 145 (21 580-94 902)	48 145 (21 580-94 902)

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu				
Populacja docelowa wskazana we wniosku - pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (brak zawężenia populacji w odniesieniu do zarejestrowanych wskazań)		48 145 (21 580-94 902)	48 145 (21 580-94 902)	48 145 (21 580-94 902)
Pacjenci z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu poddawanych farmakoterapii w warunkach ambulatoryjnych (stosujący leki z obrotu aptecznego)		40 183 (19 422-85 412)	40 183 (19 422-85 412)	40 183 (19 422-85 412)
Liczba pacjentów, u których memantyna jest obecnie stosowana i będzie stosowana przy negatywnej decyzji Ministra Zdrowia	Produkt Memabix*	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
	Inne produkty memantyny	13 562 (6 701-29 467)	13 562 (6 701-29 467)	13 562 (6 701-29 467)
Liczba pacjentów, u których preparat Memabix będzie stosowany przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	Produkt Memabix	6 233 (1 745-13 430)	12 466 (3 490-26 861)	19 221 (7 043-41 267)
	Inne produkty memantyny	9 041 (4 467-19 645)	4 521 (2 234-9 822)	0 (0-0)

* na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego i przy uwzględnieniu dostępnych danych sprzedażowych uzyskanych od IMS Health Poland

Według opinii ekspertów, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinie, liczba pacjentów, u których preparat Memabix w postaci roztworu doustnego, w przypadku objęcia refundacją będzie stosowany waha się od 3 do 30 tys. chorych.

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ			
Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci roztworu doustnego	0 PLN	0 PLN	0 PLN
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	39 502 907 PLN	39 502 907 PLN	39 502 907 PLN
Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny	0 PLN	0 PLN	0 PLN
Koszt farmakoterapii - donepezil	4 505 803 PLN	4 505 803 PLN	4 505 803 PLN
Koszt farmakoterapii - rywastygmina	3 505 894 PLN	3 505 894 PLN	3 505 894 PLN
Całkowite nakłady finansowe	47 514 603 PLN	47 514 603 PLN	47 514 603 PLN
Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta)			
Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci roztworu doustnego	0 PLN	0 PLN	0 PLN
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	12 130 899 PLN	12 130 899 PLN	12 130 899 PLN
Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny	19 637 331 PLN	19 637 331 PLN	19 637 331 PLN
Koszt farmakoterapii - donepezil	6 667 512 PLN	6 667 512 PLN	6 667 512 PLN
Koszt farmakoterapii - rywastygmina	30 904 909 PLN	30 904 909 PLN	30 904 909 PLN
Całkowite nakłady finansowe	69 340 651 PLN	69 340 651 PLN	69 340 651 PLN

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ			
Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci roztworu doustnego	1 689 545 PLN	3 379 091 PLN	5 210 239 PLN
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	39 502 907 PLN	39 502 907 PLN	39 502 907 PLN
Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny	0 PLN	0 PLN	0 PLN
Koszt farmakoterapii - donepezil	4 501 688 PLN	4 497 573 PLN	4 492 203 PLN
Koszt farmakoterapii - rywastygmina	3 500 239 PLN	3 494 584 PLN	3 487 204 PLN
Całkowite nakłady finansowe	49 194 379 PLN	50 874 155 PLN	52 692 553 PLN
Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta)			
Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci roztworu doustnego	724 091 PLN	1 448 182 PLN	2 232 959 PLN
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	12 130 899 PLN	12 130 899 PLN	12 130 899 PLN
Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny	13 091 554 PLN	6 545 777 PLN	0 PLN
Koszt farmakoterapii - donepezil	6 664 555 PLN	6 661 598 PLN	6 657 740 PLN
Koszt farmakoterapii - rywastygmina	30 885 569 PLN	30 866 230 PLN	30 840 991 PLN
Całkowite nakłady finansowe	63 496 669 PLN	57 652 687 PLN	51 862 589 PLN

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ			
Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci roztworu doustnego	1 689 545 PLN	3 379 091 PLN	5 210 239 PLN
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0 PLN	0 PLN	0 PLN
Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny	0 PLN	0 PLN	0 PLN
Koszt farmakoterapii - donepezil	-4 115 PLN	-8 230 PLN	-13 600 PLN
Koszt farmakoterapii - rywastygmina	-5 655 PLN	-11 309 PLN	-18 689 PLN
Całkowite nakłady finansowe	1 679 776 PLN	3 359 552 PLN	5 177 950 PLN
Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta)			
Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci roztworu doustnego	724 091 PLN	1 448 182 PLN	2 232 959 PLN
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0 PLN	0 PLN	0 PLN
Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny	-6 545 777 PLN	-13 091 554 PLN	-19 637 331 PLN
Koszt farmakoterapii - donepezil	-2 957 PLN	-5 913 PLN	-9 772 PLN
Koszt farmakoterapii - rywastygmina	-19 339 PLN	-38 679 PLN	-63 918 PLN
Całkowite nakłady finansowe	-5 843 982 PLN	-11 687 964 PLN	-17 478 062 PLN

Wydatki płatnika publicznego oraz świadczenioborców ponoszone na farmakoterapię produktem Memabix współfinansowanym w ramach wykazu leków refundowanych wyniosą odpowiednio: 1 689 545 PLN oraz 724 091 PLN w roku 1., 3 379 091 PLN oraz 1 448 182 PLN w roku 2., 5 210 239 oraz 2 232 959 w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej związane będzie z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowanych płatnika publicznego wynoszącą 1 679 776 w roku 1., 3 359 552 PLN w roku 2 oraz 5 177 950 w roku 3. oraz świadczeniobiorcy wynoszącą (wartości ujemne oznaczają oszczędności) - 5 843 982 PLN w roku 1., -11 687 964 PLN w roku 2 oraz -17 478 062 PLN w roku 3.

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa NFZ			
	Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci roztworu doustnego	473 061 PLN	946 122 PLN	1 909 140 PLN
	Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0 PLN	0 PLN	0 PLN
	Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny	0 PLN	0 PLN	0 PLN
	Koszt farmakoterapii - donepezil	1 174 PLN	2 347 PLN	-823 PLN
	Koszt farmakoterapii - rywastygmina	1 613 PLN	3 226 PLN	-1 130 PLN
	Całkowite nakłady finansowe	475 848 PLN	951 695 PLN	1 907 187 PLN
	Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta)			
	Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci roztworu doustnego	202 740 PLN	405 481 PLN	818 203 PLN
	Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0 PLN	0 PLN	0 PLN
	Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny	-3 234 172 PLN	-6 468 344 PLN	-9 702 516 PLN
	Koszt farmakoterapii - donepezil	843 PLN	1 687 PLN	-591 PLN
	Koszt farmakoterapii - rywastygmina	5 516 PLN	11 033 PLN	-3 866 PLN
	Całkowite nakłady finansowe	-3 025 072 PLN	-6 050 144 PLN	-8 888 770 PLN
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ			
	Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci roztworu doustnego	3 640 646 PLN	7 281 291 PLN	11 186 279 PLN
	Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0 PLN	0 PLN	0 PLN
	Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny	0 PLN	0 PLN	0 PLN
	Koszt farmakoterapii - donepezil	-8 671 PLN	-17 342 PLN	-28 356 PLN
	Koszt farmakoterapii - rywastygmina	-11 916 PLN	-23 832 PLN	-38 968 PLN
	Całkowite nakłady finansowe	3 620 059 PLN	7 240 118 PLN	11 118 955 PLN
	Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta)			
	Koszt farmakoterapii - produkt Memabix w postaci roztworu doustnego	1 560 277 PLN	3 120 553 PLN	4 794 119 PLN
	Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0 PLN	0 PLN	0 PLN
Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny	-14 222 853 PLN	-28 445 707 PLN	-42 668 560 PLN	

Koszt farmakoterapii - donepezil	-6 230 PLN	-12 461 PLN	-20 375 PLN
Koszt farmakoterapii - rywastygmina	-40 752 PLN	-81 505 PLN	-133 271 PLN
Całkowite nakłady finansowe	-12 709 559 PLN	-25 419 119 PLN	-38 028 087 PLN

W ramach scenariusza minimalnego wielkości populacji ustalono, że wydatki płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców przeznaczone na farmakoterapię produktem Memabix współfinansowanym w ramach wykazu leków refundowanych wyniosą odpowiednio: 473 061 PLN oraz 202 740 PLN w roku 1., 946 122 PLN oraz 405 481 PLN w roku 2. oraz 1 909 140 PLN oraz 818 203 PLN w roku 3. refundacji.

Wyniki rozpatrujące minimalny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej związane będzie z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowanych płatnika publicznego wynoszącą 475 848 PLN w roku 1., 951 695 PLN w roku 2 oraz 1 907 187 PLN w roku 3. oraz świadczeniobiorcy wynoszącą (wartości ujemne oznaczają oszczędności) -3 025 072 PLN w roku 1., -6 050 144 PLN w roku 2 oraz -8 888 770 PLN w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

W ramach scenariusza maksymalnego wielkości populacji ustalono, że wydatki płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców ponoszone na farmakoterapię produktem Memabix współfinansowanym w ramach Wykazu leków refundowanych wyniosą odpowiednio: 3 640 646 PLN oraz 1 560 277 PLN w roku 1., 7 281 291 PLN oraz 3 120 553 PLN w roku 2. oraz 11 186 279 PLN oraz 4 794 119 PLN w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

Wyniki rozpatrujące maksymalny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej związane będzie z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowanych płatnika publicznego wynoszącą 3 620 059 PLN w roku 1., 7 240 118 PLN w roku 2 oraz 11 118 955 PLN w roku 3. oraz świadczeniobiorcy wynoszącą (wartości ujemne oznaczają oszczędności) -12 709 559 PLN w roku 1., -25 419 119 PLN w roku 2 oraz -38 028 087 PLN w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

Dodatkowo przedstawiono wariant BIA, w którym założono jednoczesne wejście na wykaz leków refundowanych wszystkich prezentacji produktu leczniczego Memabix, tj. 2 prezentacji w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej oraz 1 prezentacji w postaci roztworu doustnego. W omawianym wariancie podstawę limitu w nowej grupie limitowej stanowić będzie Memabix w postaci roztworu. Przy przyjęciu roztworu za podstawę limitu zmienia się koszt za mg substancji z perspektywy pacjenta dlatego można zauważyć różnicę z perspektywy pacjenta pomiędzy wynikami dla omawianego wariantu a wynikami BIA w przypadku gdy tylko roztwór zostanie objęty refundacją.

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – wariant zakładający objęcie refundacją wszystkich prezentacji produktu leczniczego Memabix.

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ			
Koszt farmakoterapii - produkt Memabix	1 689 545 PLN	3 379 091 PLN	5 210 239 PLN
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0 PLN	0 PLN	0 PLN
Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny	0 PLN	0 PLN	0 PLN
Koszt farmakoterapii - donepezil	-4 115 PLN	-8 230 PLN	-13 600 PLN
Koszt farmakoterapii - rywastygmina	-5 655 PLN	-11 309 PLN	-18 689 PLN
Całkowite nakłady finansowe	1 679 776 PLN	3 359 552 PLN	5 177 950 PLN
Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta)			
Koszt farmakoterapii - produkt Memabix	3 376 692 PLN	6 753 384 PLN	10 413 080 PLN
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0 PLN	0 PLN	0 PLN
Koszt farmakoterapii - inne preparaty memantyny	-6 545 777 PLN	-13 091 554 PLN	-19 637 331 PLN
Koszt farmakoterapii - donepezil	-2 957 PLN	-5 913 PLN	-9 772 PLN
Koszt farmakoterapii - rywastygmina	-19 339 PLN	-38 679 PLN	-63 918 PLN
Całkowite nakłady finansowe	-3 191 381 PLN	-6 382 762 PLN	-9 297 941 PLN

Wydatki płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców ponoszone na farmakoterapię produktem Memabix współfinansowanym w ramach wykazu leków refundowanych wyniosą odpowiednio: 1 689 545 PLN oraz 3 376 692 PLN w roku 1., 3 379 091 PLN oraz 6 753 384 PLN w roku 2., 5 210 239 oraz 10 413 080 PLN w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej związane będzie z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

finansowanych płatnika publicznego wynoszącą 1 679 776 w roku 1., 3 359 552 PLN w roku 2 oraz 5 177 950 w roku 3. oraz świadczeniobiorcy wynoszącą (wartości ujemne oznaczają oszczędności) - 3 191 381 PLN w roku 1., -6 382 762 PLN w roku 2 oraz -9 297 941 PLN w roku 3.

Dodatkowo postanowiono przedstawić wariant, w którym współfinansowanie wszystkich prezentacji produktu leczniczego Memabix, odbywać się będzie w ramach wspólnej grupy limitowej 186.0.

Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości: wariant, w którym Memabix będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 186.0 (koszty/oszczędności[-]).

Całkowite nakłady finansowe [PLN]	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ			
w ramach nowej, osobnej grupy limitowej (wariant podst. z analizy wnioskodawcy)	1 679 775,94	3 359 551,88	5 177 949,59
w ramach grupy limitowej 186.0	1 682 393,99	3 364 787,99	5 186 023,18
Zmiana w stosunku do wariantu podstawowego	0,16%	0,16%	0,16%
Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta)			
w ramach nowej, osobnej grupy limitowej (wariant podst. z analizy wnioskodawcy)	-3 191 380,82	-6 382 761,65	-9 297 941,05
w ramach grupy limitowej 186.0	-3 200 070,00	-6 400 139,99	-9 324 736,82
Zmiana w stosunku do wariantu podstawowego	0,27%	0,27%	0,29%

W przypadku refundacji produktu leczniczego Memabix w postaci roztworu doustnego, w ramach istniejącej grupy limitowej 186.0 całkowite nakłady finansowe z perspektywy NFZ zwiększą się o 1,7 mln PLN, 3,4 mln PLN oraz 5,2 mln PLN w kolejnych latach refundacji (spadek o ok. 0,16% w stosunku do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy). Z perspektywy pacjenta nastąpi spadek wysokości nakładów finansowych o 3,2 mln PLN, 6,4 mln PLN oraz 9,3 mln PLN w kolejnych latach refundacji (zwiększenie oszczędności o ok. 0,28% w stosunku do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy).

Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości: koszty/oszczędności[-]

Scenariusz analizy	Punkt końcowy	Scenariusz	Prognoza	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorców			
				Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	
AW1. Wyniki analizy podstawowej z zakresem	Całkowite nakłady finansowe	Najbardziej prawdopodobny	Scenariusz istniejący	47 514 603	47 514 603	47 514 603	69 340 651	69 340 651	69 340 651	
			Scenariusz nowy	49 194 379	50 874 155	52 692 553	63 496 669	57 652 687	51 862 589	
			Różnica (nowy - istniejący)	1 679 776	3 359 552	5 177 950	-5 843 982	-11 687 964	-17 478 062	
		Minimalny	Scenariusz istniejący	22 787 186	22 787 186	22 787 186	33 745 516	33 745 516	33 745 516	
			Scenariusz nowy	23 263 034	23 738 882	24 694 374	30 720 444	27 695 372	24 856 745	
			Różnica (nowy - istniejący)	475 848	951 695	1 907 187	-3 025 072	-6 050 144	-8 888 770	
		Maksymalny	Scenariusz istniejący	100 210 749	100 210 749	100 210 749	148 401 972	148 401 972	148 401 972	
			Scenariusz nowy	103 830 808	107 450 867	111 329 704	135 692 412	122 982 853	110 373 885	
			Różnica (nowy - istniejący)	3 620 059	7 240 118	11 118 955	-12 709 559	-25 419 119	-38 028 087	
	Koszt farmakoterapii - produkt Memabix®	Najbardziej prawdopodobny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0	
			Scenariusz nowy	1 689 545	3 379 091	5 210 239	724 091	1 448 182	2 232 959	
			Różnica (nowy - istniejący)	1 689 545	3 379 091	5 210 239	724 091	1 448 182	2 232 959	
		Minimalny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0	
			Scenariusz nowy	473 061	946 122	1 909 140	202 740	405 481	818 203	
			Różnica (nowy - istniejący)	473 061	946 122	1 909 140	202 740	405 481	818 203	
		Maksymalny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0	
			Scenariusz nowy	3 640 646	7 281 291	11 186 279	1 560 277	3 120 553	4 794 119	
			Różnica (nowy - istniejący)	3 640 646	7 281 291	11 186 279	1 560 277	3 120 553	4 794 119	
	AW2. Założono przejęcie całego rynku leków stosowanych w postaci ciężkiej przez monoterapię memantyną	Całkowite nakłady finansowe	Najbardziej prawdopodobny	Scenariusz istniejący	47 514 603	47 514 603	47 514 603	69 340 651	69 340 651	69 340 651
				Scenariusz nowy	49 875 160	52 235 716	54 734 894	59 823 696	50 306 742	38 325 759
				Różnica (nowy - istniejący)	2 360 556	4 721 113	7 220 291	-9 516 954	-19 033 908	-31 014 891
			Minimalny	Scenariusz istniejący	22 787 186	22 787 186	22 787 186	33 745 516	33 745 516	33 745 516
				Scenariusz nowy	23 617 397	24 447 607	25 757 462	28 808 571	23 871 627	17 810 492
				Różnica (nowy - istniejący)	830 211	1 660 421	2 970 276	-4 936 944	-9 873 889	-15 935 024
Maksymalny			Scenariusz istniejący	100 210 749	100 210 749	100 210 749	148 401 972	148 401 972	148 401 972	
			Scenariusz nowy	105 389 183	110 567 617	116 004 828	127 284 609	106 167 247	79 386 719	
			Różnica (nowy - istniejący)	5 178 434	10 356 867	15 794 079	-21 117 362	-42 234 725	-69 015 253	
Koszt farmakoterapii - produkt Memabix®		Najbardziej prawdopodobny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0	
			Scenariusz nowy	2 370 326	4 740 652	7 252 580	1 015 854	2 031 708	3 108 248	
			Różnica (nowy - istniejący)	2 370 326	4 740 652	7 252 580	1 015 854	2 031 708	3 108 248	
		Minimalny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0	
			Scenariusz nowy	827 424	1 654 848	2 972 229	354 610	709 220	1 273 812	
			Różnica (nowy - istniejący)	827 424	1 654 848	2 972 229	354 610	709 220	1 273 812	
		Maksymalny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0	
			Scenariusz nowy	5 199 020	10 398 040	15 861 403	2 228 152	4 456 303	6 797 744	
			Różnica (nowy - istniejący)	5 199 020	10 398 040	15 861 403	2 228 152	4 456 303	6 797 744	
AW3. Uwzględniono wzrost rozpowszechnienia choroby Alzheimera w Polsce na poziomie określonym dla warunków amerykańskich		Całkowite nakłady finansowe	Najbardziej prawdopodobny	Scenariusz istniejący	47 514 603	48 110 865	48 714 609	69 340 651	70 210 808	71 091 885
				Scenariusz nowy	49 194 379	51 512 576	54 023 331	63 496 669	58 376 171	53 172 406
				Różnica (nowy - istniejący)	1 679 776	3 401 711	5 308 721	-5 843 982	-11 834 637	-17 919 479
			Minimalny	Scenariusz istniejący	22 787 186	23 073 143	23 362 689	33 745 516	34 168 989	34 597 776
				Scenariusz nowy	23 263 034	24 036 781	25 318 043	30 720 444	28 042 921	25 484 515
				Różnica (nowy - istniejący)	475 848	963 638	1 955 354	-3 025 072	-6 126 067	-9 113 261
	Maksymalny		Scenariusz istniejący	100 210 749	101 468 296	102 741 624	148 401 972	150 264 271	152 149 940	
			Scenariusz nowy	103 830 808	108 799 270	114 141 393	135 692 412	124 526 167	113 161 434	

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

	Koszt farmakoterapii - produkt Memabix®	Najbardziej prawdopodobny	Różnica (nowy - istniejący)	3 620 059	7 330 974	11 399 770	-12 709 559	-25 738 104	-38 988 506
			Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0
			Scenariusz nowy	1 689 545	3 421 495	5 341 826	724 091	1 466 355	2 289 354
		Minimalny	Różnica (nowy - istniejący)	1 689 545	3 421 495	5 341 826	724 091	1 466 355	2 289 354
			Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0
			Scenariusz nowy	473 061	957 995	1 957 356	202 740	410 569	838 867
		Maksymalny	Różnica (nowy - istniejący)	473 061	957 995	1 957 356	202 740	410 569	838 867
			Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0
			Scenariusz nowy	3 640 646	7 372 664	11 468 794	1 560 277	3 159 713	4 915 197
AW4. Liczba pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Alzheimera w Polsce - na podstawie opinii ekspertów	Całkowite nakłady finansowe	Najbardziej prawdopodobny	Scenariusz istniejący	68 425 191	68 425 191	68 425 191	99 856 611	99 856 611	99 856 611
			Scenariusz nowy	70 844 216	73 263 240	75 881 892	91 440 765	83 024 919	74 686 671
			Różnica (nowy - istniejący)	2 419 025	4 838 049	7 456 701	-8 415 846	-16 831 692	-25 169 940
		Minimalny	Scenariusz istniejący	44 449 822	44 449 822	44 449 822	65 825 685	65 825 685	65 825 685
			Scenariusz nowy	45 378 034	46 306 246	48 170 076	59 924 829	54 023 973	48 486 807
			Różnica (nowy - istniejący)	928 212	1 856 424	3 720 254	-5 900 856	-11 801 712	-17 338 878
		Maksymalny	Scenariusz istniejący	131 780 649	131 780 649	131 780 649	195 153 795	195 153 795	195 153 795
			Scenariusz nowy	136 541 153	141 301 657	146 402 464	178 440 279	161 726 763	145 145 528
			Różnica (nowy - istniejący)	4 760 504	9 521 009	14 621 815	-16 713 516	-33 427 032	-50 008 268
	Koszt farmakoterapii - produkt Memabix®	Najbardziej prawdopodobny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0
			Scenariusz nowy	2 433 093	4 866 187	7 503 200	1 042 754	2 085 509	3 215 657
			Różnica (nowy - istniejący)	2 433 093	4 866 187	7 503 200	1 042 754	2 085 509	3 215 657
		Minimalny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0
			Scenariusz nowy	922 776	1 845 552	3 724 064	395 475	790 951	1 596 027
			Różnica (nowy - istniejący)	922 776	1 845 552	3 724 064	395 475	790 951	1 596 027
Maksymalny		Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0	
		Scenariusz nowy	4 787 577	9 575 153	14 710 349	2 051 819	4 103 637	6 304 435	
		Różnica (nowy - istniejący)	4 787 577	9 575 153	14 710 349	2 051 819	4 103 637	6 304 435	
AW5. Odsetek pacjentów z postacią umiarkowaną lub ciężką - na podstawie opinii ekspertów	Całkowite nakłady finansowe	Najbardziej prawdopodobny	Scenariusz istniejący	56 880 071	56 880 071	56 880 071	77 694 522	77 694 522	77 694 522
			Scenariusz nowy	58 844 168	60 808 265	62 858 825	71 700 289	65 706 055	59 745 431
			Różnica (nowy - istniejący)	1 964 097	3 928 194	5 978 754	-5 994 234	-11 988 468	-17 949 092
		Minimalny	Scenariusz istniejący	27 432 452	27 432 452	27 432 452	35 864 357	35 864 357	35 864 357
			Scenariusz nowy	28 097 204	28 761 957	29 576 513	33 171 957	30 479 556	27 845 387
			Różnica (nowy - istniejący)	664 752	1 329 505	2 144 062	-2 692 401	-5 384 801	-8 018 970
		Maksymalny	Scenariusz istniejący	96 403 771	96 403 771	96 403 771	135 964 546	135 964 546	135 964 546
			Scenariusz nowy	99 821 581	103 239 390	106 816 369	125 017 682	114 070 818	103 185 826
			Różnica (nowy - istniejący)	3 417 810	6 835 619	10 412 598	-10 946 864	-21 893 727	-32 778 719
	Koszt farmakoterapii - produkt Memabix®	Najbardziej prawdopodobny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0
			Scenariusz nowy	1 978 922	3 957 845	6 025 089	848 110	1 696 219	2 582 181
			Różnica (nowy - istniejący)	1 978 922	3 957 845	6 025 089	848 110	1 696 219	2 582 181
		Minimalny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0
			Scenariusz nowy	667 079	1 334 158	2 154 261	285 891	571 782	923 255
			Różnica (nowy - istniejący)	667 079	1 334 158	2 154 261	285 891	571 782	923 255
Maksymalny		Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0	
		Scenariusz nowy	3 441 515	6 883 030	10 487 136	1 474 935	2 949 870	4 494 487	
		Różnica (nowy - istniejący)	3 441 515	6 883 030	10 487 136	1 474 935	2 949 870	4 494 487	
AW6. Uwzględniono	Całkowite nakłady	Najbardziej	Scenariusz istniejący	51 153 850	51 153 850	51 153 850	65 701 404	65 701 404	65 701 404

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

współfinansowanie inhibitorów również w ciężkiej postaci choroby Alzheimera	finansowe	prawdopodobny	Scenariusz nowy	52 833 626	54 513 402	56 331 800	59 857 422	54 013 440	48 223 343	
			Różnica (nowy - istniejący)	1 679 776	3 359 552	5 177 950	-5 843 982	-11 687 964	-17 478 062	
			Scenariusz istniejący	24 681 504	24 681 504	24 681 504	31 851 198	31 851 198	31 851 198	
		Minimalny	Scenariusz nowy	25 157 351	25 633 199	26 588 691	28 826 126	25 801 054	22 962 428	
			Różnica (nowy - istniejący)	475 848	951 695	1 907 187	-3 025 072	-6 050 144	-8 888 770	
			Scenariusz istniejący	108 541 351	108 541 351	108 541 351	140 071 370	140 071 370	140 071 370	
	Maksymalny	Scenariusz nowy	112 161 410	115 781 469	119 660 305	127 361 811	114 652 251	102 043 283		
		Różnica (nowy - istniejący)	3 620 059	7 240 118	11 118 955	-12 709 559	-25 419 119	-38 028 087		
		Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0		
	Koszt farmakoterapii - produkt Memabix®	Najbardziej prawdopodobny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0	
				Scenariusz nowy	1 689 545	3 379 091	5 210 239	724 091	1 448 182	2 232 959
				Różnica (nowy - istniejący)	1 689 545	3 379 091	5 210 239	724 091	1 448 182	2 232 959
			Minimalny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0
				Scenariusz nowy	473 061	946 122	1 909 140	202 740	405 481	818 203
				Różnica (nowy - istniejący)	473 061	946 122	1 909 140	202 740	405 481	818 203
Maksymalny		Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0		
		Scenariusz nowy	3 640 646	7 281 291	11 186 279	1 560 277	3 120 553	4 794 119		
		Różnica (nowy - istniejący)	3 640 646	7 281 291	11 186 279	1 560 277	3 120 553	4 794 119		
AW7. Uwzględniono wszystkie wnioskowane prezentacje ocenianego produktu		Całkowite nakłady finansowe	Najbardziej prawdopodobny	Scenariusz istniejący	47 514 603	47 514 603	47 514 603	69 340 651	69 340 651	69 340 651
				Scenariusz nowy	49 194 379	50 874 155	52 692 553	66 149 270	62 957 889	60 042 710
				Różnica (nowy - istniejący)	1 679 776	3 359 552	5 177 950	-3 191 381	-6 382 762	-9 297 941
			Minimalny	Scenariusz istniejący	22 787 186	22 787 186	22 787 186	33 745 516	33 745 516	33 745 516
				Scenariusz nowy	23 263 034	23 738 882	24 694 374	31 463 153	29 180 791	27 854 112
				Różnica (nowy - istniejący)	475 848	951 695	1 907 187	-2 282 362	-4 564 724	-5 891 404
	Maksymalny		Scenariusz istniejący	100 210 749	100 210 749	100 210 749	148 401 972	148 401 972	148 401 972	
			Scenariusz nowy	103 830 808	107 450 867	111 329 704	141 408 258	134 414 544	127 936 440	
			Różnica (nowy - istniejący)	3 620 059	7 240 118	11 118 955	-6 993 714	-13 987 428	-20 465 531	
	Koszt farmakoterapii - produkt Memabix®	Najbardziej prawdopodobny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0	
			Scenariusz nowy	1 689 545	3 379 091	5 210 239	3 376 692	6 753 384	10 413 080	
			Różnica (nowy - istniejący)	1 689 545	3 379 091	5 210 239	3 376 692	6 753 384	10 413 080	
		Minimalny	Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0	
			Scenariusz nowy	473 061	946 122	1 909 140	945 450	1 890 900	3 815 569	
			Różnica (nowy - istniejący)	473 061	946 122	1 909 140	945 450	1 890 900	3 815 569	
Maksymalny		Scenariusz istniejący	0	0	0	0	0	0		
		Scenariusz nowy	3 640 646	7 281 291	11 186 279	7 276 122	14 552 244	22 356 675		
		Różnica (nowy - istniejący)	3 640 646	7 281 291	11 186 279	7 276 122	14 552 244	22 356 675		

Wyniki analizy wrażliwości rozpatrującej opcjonalne źródła informacji oraz testującej wpływ newralgicznych założeń świadczą o stabilności przedstawionych powyżej inkrementalnych zmian netto całkowitych nakładów finansowych ponoszonych w ramach realizacji porównywanych scenariuszy.

Wyniki analizy wrażliwości świadczą, że współfinansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach będzie związane z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego w maksymalnym zakresie: od 0,48 mln PLN do 5,18 mln PLN w roku 1., od 0,95 mln PLN do 10,36 mln PLN w roku 2. i od 1,91 mln PLN do 15,79 mln PLN w roku 3. oraz z oszczędnościami dla świadczeniobiorców w maksymalnym zakresie: od 2,28 mln PLN do 21,12 mln PLN w roku 1., od 4,56 mln PLN do 42,23 mln PLN w roku 2. i od 5,89 mln PLN do 69,02 mln PLN w 3. roku.

Dodatkowo postanowiono przedstawić wariant, w którym współfinansowanie produktu leczniczego Memabix w postaci roztworu doustnego, odbywać się będzie w ramach wspólnej grupy limitowej 186.0.

Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości: wariant, w którym Memabix w postaci tabletek będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 186.0 (koszty/oszczędności[-]).

Całkowite nakłady finansowe	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ			
w ramach nowej, osobnej grupy limitowej (wariant podst. z analizy wnioskodawcy)	1 679 775,94	3 359 551,88	5 177 949,59
w ramach grupy limitowej 186.0	1 677 176,68	3 354 353,37	5 169 933,98
Zmiana w stosunku do wariantu podstawowego	-0,15%	-0,15%	-0,15%
Perspektywa świadczeniobiorcy (pacjenta)			
w ramach nowej, osobnej grupy limitowej (wariant podst. z analizy wnioskodawcy)	-5 843 982,05	-11 687 964,10	-17 478 061,60
w ramach grupy limitowej 186.0	-5 845 096,02	-11 690 192,04	-17 481 496,87
Zmiana w stosunku do wariantu podstawowego	0,02%	0,02%	0,02%

W przypadku refundacji produktu leczniczego Memabix w postaci roztworu doustnego, w ramach istniejącej grupy limitowej 186.0 całkowite nakłady finansowe z perspektywy NFZ zwiększą się o 1,7 mln PLN, 3,4 mln PLN oraz 5,2 mln PLN w kolejnych latach refundacji (spadek o ok. 0,15% w stosunku do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy). Z perspektywy pacjenta nastąpi spadek wysokości nakładów finansowych o 5,8 mln PLN, 11,7 mln PLN oraz 17,5 mln PLN w kolejnych latach refundacji (zwiększenie oszczędności o ok. 0,02% w stosunku do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonano obliczeń własnych Agencji.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Memabix (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy pacjentów w horyzoncie trzech lat - od 1 stycznia 2015 roku do końca 2017 roku.

Scenariusz istniejący zakłada brak współfinansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, natomiast scenariusz nowy zakłada umieszczenie wnioskowanej technologii w części A1 wykazu leków refundowanych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej i ustalenie 30% odpłatności świadczeniobiorcy. Warunki refundacji donepezilu i rywastygminy nie ulegną zmianie.

Wydatki płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców ponoszone na farmakoterapię produktem Memabix w postaci roztworu doustnego, współfinansowanym w ramach wykazu leków refundowanych wyniosą odpowiednio: 1 689 545 PLN oraz 724 091 PLN w roku 1., 3 379 091 PLN oraz 1 448 182 PLN w roku 2., 5 210 239 oraz 2 232 959 w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej związane będzie z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowanych płatnika publicznego wynoszącą 1 679 776 w roku 1., 3 359 552 PLN w roku 2 oraz 5 177 950 w roku 3. oraz świadczeniobiorcy wynoszącą (wartości ujemne oznaczają oszczędności) -5 843 982 PLN w roku 1., -11 687 964 PLN w roku 2 oraz -17 478 062 PLN w roku 3.

Wyniki analizy wrażliwości rozpatrującej opcjonalne źródła informacji oraz testującej wpływ newralgicznych założeń świadczą o stabilności przedstawionych inkrementalnych zmian netto całkowitych nakładów finansowych ponoszonych w ramach realizacji porównywanych scenariuszy.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet uwzględniającego stosowanie produktu leczniczego Memabix® w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, zgodnie z wymaganiami Ustawy z o refundacji. W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy proponowane rozwiązania zostały przedstawione w trzyletnim horyzoncie czasowym, zgodnym z horyzontem czasowym analizy wpływu na budżet.

Tabela 62. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę [opracowanie własne na podstawie AR wnioskodawcy].

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 3 lat)
Objęcie refundacją odpowiedników sydenafilu w związku z zakończeniem okresu ochrony patentowej produktu Revatio®	3 852 641 zł
Objęcie refundacją leków biopodobnych do cetuximabum (Erbix®), rituximabum (MabThera®), trastuzumabum (Herceptin®), palivizumabum (Synagis®), etanerceptum (Enbrel®) po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu ceny leków biopodobnych zapewniających co najmniej 25% redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację cen leków oryginalnych	311 530 327 zł
ŁĄCZNIE	315 382 968 zł

Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań, jest wyższa o 293 403 836,5 zł od oszacowanego przez wnioskodawcę wzrostu kosztów refundacji, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego dotyczących zastosowania memantyny w chorobie Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu w bazach bibliograficznych i serwisach instytucji i towarzystw naukowych. Agencja przeprowadziła również wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dotyczących Memabixu w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, a ze względu na brak odnalezienia takowych również rekomendacji refundacyjnych dotyczących innych leków, w których substancją czynną jest memantyna stosowanych w tym wskazaniu.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 63. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
EFNS, 2010	Diagnostyka i leczenie choroby Alzheimera	Konsensus na podstawie artykułów, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych	Memantyna jest rekomendowana wyłącznie w ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
NICE, 2011	Donepezyl, galantamina, rywastygmina oraz	Konsensus ekspertów	Memantyna jest rekomendowana jako opcja w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym nasileniu dla pacjentów, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do przyjmowania inhibitorów AChE

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

	memantyna w leczeniu choroby Alzheimera		oraz dla pacjentów z chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu.
BAP, 2010	Praktyka kliniczna z lekami przeciw demencji: Zmieniony (drugi) konsensus British Association for Psychopharmacology	Konsensus ekspertów	Memantyna zalecana jest w terapii umiarkowanego lub ciężkiego stadium choroby Alzheimera. Większa skuteczność terapii skojarzonej memantyny z inhibitorem ChE w porównaniu do monoterapii jest dotychczas niepotwierdzona.
SIGN, 2006	Postępowanie u pacjentów z demencją	Meta analizy, przeglądy systematyczne, opinie ekspertów	Brak jest wystarczających dowodów na rekomendację memantyny w leczeniu chorych na demencję.
Socialstyrelsen, 2010	Wytyczne krajowe do świadczeń opieki zdrowotnej przy demencji	b/d	Leczenie memantyną zalecane jest przy chorobie Alzheimera o łagodnym, umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu. W przypadku choroby Alzheimera o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia zaleca się dodanie memantyny do terapii donepezilem.
CFP, 2014	Czwarta kanadyjska konferencja na temat diagnostyki i leczenia demencji	Konsensus ekspertów	Terapia skojarzona złożona z inhibitora ChE i memantyny jest racjonalna (ze względu na różne mechanizmy działania) i wydaje się być bezpieczna. Brak jest jednak dowodów na rekomendację za lub przeciw takiemu leczeniu.
AHS, 2012	Leki przeciwko demencji	b/d	Memantyna jest rekomendowana w leczeniu ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Natomiast nie jest zalecana - w łagodnym stadium choroby. Terapia skojarzona złożona z memantyny i inhibitora ChE jest racjonalna z punktu widzenia mechanizmu działania, jednak brak jest wystarczających dowodów potwierdzających większą skuteczność terapii skojarzonej od monoterapii.
TOP, 2009	Wytyczne diagnozy i leczenia zaburzeń funkcji poznawczych wynikających z demencji	Konsensus ekspertów	Memantyna zalecana jest do stosowania w monoterapii lub terapii skojarzonej z inhibitorem ChE w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
APA, 2007	Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera i innymi typami demencji	Przegląd literatury	Memantyna jest rekomendowana w leczeniu choroby Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. Stosowanie memantyny można też rozważyć u pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym nasileniu.
AAFP, 2011	Leczenie choroby Alzheimera	b/d	Leczenie skojarzone złożone z inhibitorów cholinesterazy oraz memantyny powinno być rozważone u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
RACGP, 2012	Dyskusja o roli lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w leczeniu demencji	b/d	W przypadku umiarkowanego lub ciężkiego nasilenia choroby Alzheimera zaleca się podanie memantyny.
WSFBP, 2011	Wytyczne biologicznego postępowania w chorobie Alzheimera i innych typów demencji	Przegląd literatury	Memantyna jest rekomendowana w leczeniu choroby Alzheimera, ale wskazano, że leczenie farmakologiczne jedynie w umiarkowanym stopniu zmniejsza objawy choroby w porównaniu do placebo. Terapia skojarzona składająca się z inhibitora acetylocholinesterazy oraz memantyny może być korzystna ze względu na synergistyczne działanie leków o różnych mechanizmach działania.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Agencja nie odnalazła rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Memabix we wnioskowanym wskazaniu.

Odnalezionych zostało 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących leku Ebixa, w którym podobnie jak w leku Memabix substancją czynną jest memantyna, z czego jedna była pozytywna (PBAC), jedna pozytywna z ograniczeniem (NICE) (kosztowo-efektywna w grupie pacjentów z chorobą Alzheimera o ciężkim nasileniu, a nieefektywna-kosztowo u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu), a trzy negatywne (CADTH, SMC, HAS) (brak lub niewielkie korzyści kliniczne stosowania memantyny).

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 64. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Memabix w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Europa	EFNS, 2010	+			ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
	Wielka Brytania	NICE, 2011	+			ChA o umiarkowanym nasileniu dla pacjentów którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do przyjmowania inhibitorów ChE oraz ChA o ciężkim nasileniu.
		BAP, 2010	+			ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
	Szkocja	SIGN, 2006			+	Brak dowodów na rekomendację memantyny w ChA.
	Szwecja	Socialstyrelsen, 2010	+			ChA o łagodnym do ciężkiego nasilenia
	Kanada	CFP, 2014		+		Terapia skojarzona złożona z inhibitora ChE i memantyny jest racjonalna (ze względu na różne mechanizmy działania) i wydaje się być bezpieczna. Brak jest jednak dowodów na rekomendację za lub przeciw takiemu leczeniu.
		AHS, 2000	+			ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
		TOP, 2009	+			Monoterapia lub terapia skojarzona z inhibitorem ChE w ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
	USA	APA, 2007	+			ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
		AAFP, 2011	+			Monoterapia lub terapia skojarzona z inhibitorem ChE w ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
	Australia	RACGP, 2012	+			ChA o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.
	Świat	WSFBP, 2011	+			Memantyna jest rekomendowana w ChA o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia. Terapia skojarzona memantyny i inhibitorów cholinesterazy może być korzystna ze względu na synergistycznie działanie leków o różnych mechanizmach działania.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA [wniosek refundacyjny]

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Belgia	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Bułgaria	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Chorwacja	Nie przedstawiono danych			
Cypr	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Czechy	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Dania	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Estonia	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Finlandia	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Francja	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Grecja	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Hiszpania	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Holandia	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Irlandia	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Islandia	brak sprzedaży	brak	brak	brak


Liechtenstein	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Litwa	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Luksemburg	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Łotwa	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Malta	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Niemcy	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Norwegia	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Portugalia	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Rumunia	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Słowacja	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Słowenia	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Szwajcaria	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Szwecja	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Węgry	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Wielka Brytania	brak sprzedaży	brak	brak	brak
Włochy	brak sprzedaży	brak	brak	brak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Memabix w postaci roztworu nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Kolorem szarym zostały zaznaczone kraje o poziomie PKB per capita podobnym do Polski.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 66. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Memabix we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz	Memantyna jest stosowana u chorych ze średnio nasiloną lub ciężką postacią choroby Alzheimera. W tej grupie chorych zdarza się, że pacjenci odmawiają przyjmowania tabletek, co zaburza proces terapii i stanowi duży problem dla opiekunów. W takich sytuacjach możliwość stosowania produktów leczniczych w postaci tabletek rozpuszczających się w jamie ustnej lub w postaci płynnej jest jedynym racjonalnym rozwiązaniem.	Nie ma żadnych merytorycznych powodów.	Memantyna w postaci tabletek, w dawce 20 mg dziennie jest uznaną metodą terapii chorych z otępieniem typu alzheimerowskiego. Wprowadzenie memantyny w postaci płynnej lub w postaci tabletek rozpuszczających się w jamie ustnej umożliwi regularne podawanie leku co ma zasadnicze znaczenie dla uzyskiwania optymalnych efektów terapii.
	„W zaawansowanych fazach choroby Alzheimera ok. 50 % chorych ma zaburzenia zachowania: odmawiają oni przyjmowania leków taka forma może ułatwić podanie leku w podobnym stopniu co roztwór”.	„Nie widzę przeciwwskazań”.	„Uważam, że takie finansowanie jest celowe, nie powinno być kosztowne, ponieważ dotyczy stosunkowo małej liczby chorych”.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Memabix (memantyna) roztwór doustny, 10 mg/ml, 1 butelka po 100 ml, EAN: 5909991101275 we wskazaniu: leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu dotyczy przygotowania

analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Wnioskodawca ubiega się o wpisanie niniejszych leków na listę leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę z 30% odpłatnością.

Problem zdrowotny

Choroba Alzheimera to najczęstsza postać otępienia. Jest to neurodegeneracyjna choroba postępująca prowadząca do śmierci. Jej występowanie wzrasta wraz z wiekiem – na każde 5 lat po ukończeniu 65 r.ż. ryzyko zachorowania ulega podwojeniu. Liczbę chorych na chorobę Alzheimera w Polsce szacuje się na ok 300 000 osób, z czego tylko 15% jest rozpoznawanych i leczonych.

Alternatywne technologie medyczne

W opinii ekspertów klinicznych oraz odnalezionych wytycznych klinicznych wybrane przez wnioskodawcę leki, czyli donapezyl i rywastygmina, stanowią aktualny standard leczenia we wnioskowanym wskazaniu. Leki te refundowane są we wskazaniu: choroba Alzheimera.

Skuteczność kliniczna

AKL wnioskodawcy oparto na przeglądzie systematycznym RCT i badań o niższej wiarygodności. W przypadku zbliżonej metodyki RCT wykonywano metaanalizę wyników. W związku z nieodnalezieniem żadnego badania, które oceniałoby memantynę we wnioskowanej postaci, do analizy włączono 1 RCT (nieopublikowane) dotyczące biorównoważności memantyny w postaci roztworu doustnego i memantyny w postaci tabletek powlekanych w populacji zdrowych ochotników. W analizie uwzględniono również 17 RCT porównujących memantynę w monoterapii i/lub terapii skojarzonej w postaci tabletek powlekanych lub w których nie podano informacji o zastosowanej postaci leku do donapezylu lub rywastygminy (1) oraz do placebo (16), a także 5 RCT porównujących donapezyl lub rywastygminę do placebo w celu przeprowadzenia porównania pośredniego z memantyną, a także 42 badania o niższej wiarygodności.

W populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu pomiędzy:

- memantyną w porównaniu do donepezylu w 1 RCT (*12 miesięczna obserwacja*) wykazano **większą redukcję w wynikach domen skali NPI**, takich jak: **urojenia, pobudzenie/agresja** oraz **domen skali BEHAVE-AD: urojeniowe i paranoidalne poglądy, omamy, agresja**, a także **mnijszą redukcję w wynikach domen skali NPI: depresja/dysforia, apatia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia zachowania motorycznego**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie ani w 1 RCT ani porównaniu pośrednim (*24 tygodniowa obserwacja*) w stosunku do: wyników ogółem w skali NPI i jej domen, takich jak: omamy, lęk, euforia, odhamowanie, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania, wyników ogółem w skali BEHAVE-AD i w jej domenach: zaburzenia aktywności, zaburzenia cyklu dobowego, zaburzenia afektywne, lęki i fobie, wyników w skali ADAS-cog, CIBIC-Plus, rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, odpowiedzi na leczenie (poprawa w skali NPI lub BEHAVE-AD).
- memantyną w porównaniu do rywastygminy w 1 RCT (*12 miesięczna obserwacja*) wykazano **większą redukcję w wynikach domen skali NPI**, takich jak: **urojenia, depresja/dysforia, apatia, odhamowanie skali NPI** oraz **domen skali BEHAVE-AD: urojeniowe i paranoidalne poglądy**, a także **mnijszą redukcję w wynikach domen skali NPI: omamy, lęk, zaburzenia zachowania motorycznego** oraz **domen skali BEHAVE-AD: zaburzenia aktywności, agresja, zaburzenia cyklu dobowego, lęk i fobie**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie ani w 1 RCT ani porównaniu pośrednim (*24 tygodniowa obserwacja*) w stosunku do: wyników ogółem uzyskanych w skali NPI i w jej domenach: pobudzenie/agresja, euforia, drażliwość/chwiejność, zaburzenia snu, zaburzenia łaknienia i odżywiania, wyników ogółem w skali BEHAVE-AD i w jej domenach, tj.: omamy, zaburzenia afektywne, wyników w skali ADAS-cog, CIBIC-Plus, ADCS-ADL₂₃, NPI, rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, odpowiedzi na leczenie (poprawa w skali NPI lub BEHAVE-AD).
- memantyną w porównaniu do placebo w 1 RCT (*24 tygodniowa obserwacja*) wykazano istotną statystycznie **rzadsze występowanie: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia** (jednak wyników nie potwierdzono w metaanalizie 2 RCT) oraz **lepsze wyniki w skali: CIBIC-Plus, ADAS-cog, NPI** w analizie LOCF. W 1 RCT wykazano również znamienne statystycznie lepsze wyniki w skali CIBIC-Plus w analizie OC, natomiast w innym RCT nie wykazano takich różnic dla ww. punktu końcowego. Pomiędzy grupami nie wykazano także różnic znamienych statystycznie w metaanalizie 2 RCT (*24 tygodnie obserwacji*) lub wynikach poszczególnych 3 RCT (*24-52 tygodnie obserwacji*) w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, odpowiedzi na leczenie, wyników skali ADCS-ADL₂₃ w analizie LOCF i OC, ADAS-cog, NIP, zmian objętości mózgu i objętości hipokampa w analizie OC.

- memantyną w skojarzeniu z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem w 1 RCT (54 tygodnie obserwacji) nie wykazano różnic istotnych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, wyników w skali ADAS-cog i stosunku N-acetylo-asparagianinu do kreatyny.
- memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy w 1 RCT (12 tygodni obserwacji) wykazano istotnie statystycznie **lepszy wynik w skali ASHA FACS, większy odsetek z poprawą w skali CGI-C** (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie). Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w poszczególnych RCT (12 tygodni-48 miesięcy obserwacji) w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, odsetka pacjentów z oceną w skali CGI-C: w braku zmian i pogorszeniu, wyników w skali FLCI, NPI, MMSE, ADAS-cog, ADAS-cog-OT, ADCS-ADL₂₃, CIBIC-Plus, CAS, testów COWAT, CFT, Stroop C, Stroop I, oceny atrofii mózgu i zmian w objętości hipokampa.

W populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu pomiędzy:

- memantyną w porównaniu do placebo w metaanalizie 2-3 RCT (24-28 tygodnie obserwacji) wykazano istotnie statystycznie **lepsze wyniki w skali: CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉** w analizie LOCF, **FAST** w analizie LOCF i OC oraz **SIB** w analizie OC oraz w pojedynczych RCT (24-52 tygodnie obserwacji) w wynikach skali **RUD** w analizie LOCF i OC oraz **SMMSE** i **BADLS**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w metaanalizie 2-3 RCT lub pojedynczych RCT w stosunku do wyników w skali: CIBIC-Plus, ADCS-ADL₁₉, ADAS-cog w analizie OC, SIB w analizie LOCF, MMSE, NPI, GDS, BGP w analizie LOCF i OC, DEMQOL-Proxy i GHQ-12, a także rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia.
- memantyną w skojarzeniu z donepezylem w porównaniu do placebo z donepezylem w 1 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **rzadsze występowanie: rezygnacji z udziału w badaniu ogółem, większy odsetek pacjentów z poprawą lub brakiem zmian w skali CIBIC-Plus, lepsze wyniki w skali: SIB, ADCS-ADL₁₉** (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie w analizie LOCF), **CIBIC-Plus, NPI, BGP** w analizie LOCF i OC. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia oraz wyników subskali NPI.
- memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy w 1 RCT (12-24 tygodnie obserwacji) wykazano znamienne statystycznie **lepszy wynik w skali: SMMSE**. W jednym RCT wykazano także istotnie statystycznie lepszy wynik w skali: NPI, SIB, **ADCS-ADL₁₉** (wg AKL wnioskodawcy wynik nie był istotny statystycznie), natomiast w drugim RCT nie wykazano takich różnic dla ww. punktów końcowych. Pomiędzy grupami nie wykazano również różnic znamienych statystycznie w poszczególnych RCT (12-24 tygodnie obserwacji) w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu (ogółem), wyników w skali MMSE, oceny niewerbalnego rozumowania w teście RCPM, oceny zdolności konstruowania w teście R-Ocfc (wg AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie), oceny uwagi i funkcji wykonawczych w teście TMT, oceny zdolności werbalnych, oceny pamięci krótko- i długotrwałej, wyników w skali: CIBIC-Plus, CMAI i CGI-C.

Nie opisano wyników dotyczących skuteczności klinicznej memantyny z badań o niższej wiarygodności, ze względu na jej oparcie na licznych badaniach o wyższej wiarygodności (RCT).

Skuteczność praktyczna

W AKL wnioskodawcy nie opisano skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

W populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu pomiędzy:

- memantyną w porównaniu do donepezylu w porównaniu pośrednim (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **częstsze występowanie: zdarzeń niepożądanych (ogółem)** (20 mg vs 5 mg). Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim i/lub w 1 RCT (12 miesięczna obserwacja) w stosunku do: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, zdarzeń niepożądanych ogółem (20 mg vs 10 mg), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zawrotów głowy, bólu głowy, nieżyty nosa, pobudzenia, splątania, bezsenności, sedacji, bólu głowy, nudności, wymiotów.
- memantyną w porównaniu do rywastygminy w porównaniu pośrednim (24-26 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **częstsze występowanie: zdarzeń niepożądanych (ogółem) i zawrotów głowy**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim i/lub w 1 RCT (12 miesięczna obserwacja) w stosunku do: zgonu, bólu głowy, pobudzenia, rezygnacji z udziału w

badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), splątania, bezsenności, sedacji, nudności, wymiotów.

- memantyną w porównaniu do placebo w metaanalizie 2 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **częstsze występowanie: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych** oraz w 1 RCT (24 tygodniowa obserwacja) – **senności i wzrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w metaanalizie 2 RCT i/lub pojedynczych RCT (24 tygodniowa obserwacja) w stosunku do: zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, bólu głowy, zranienia, zawrotów głowy, upadku, objawów grypopodobnych, dezorientacji, nadciśnienia, depresji, zakażenia górnych dróg oddechowych (wg AKL wnioskodawcy wynik był istotny statystycznie, a wg AOTM wynik znalazł się na granicy znamienności statystycznej), wzrostu stężenia azotu mocznikowego we krwi $\geq 10,7$ względem wartości wstępnych, nieżyty nosa.
- memantyna w skojarzeniu z donapezyłem vs placebo z donapezyłem nie analizowano bezpieczeństwa.
- memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy w 1 RCT (48 miesięczna obserwacja) wykazano istotne statystycznie **częstsze występowanie: ciężkich zakażeń i zarażeń**. W pojedynczych RCT (12-52 tygodniowa obserwacja) wykazano również znamienne statystycznie częstsze występowanie: pobudzenia, zawrotów głowy, wzrostu masy ciała o $>7\%$ względem wartości wstępnych, zaburzeń psychicznych, zaburzeń układu nerwowego oraz rzadsze występowanie: pobudzenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), natomiast w pozostałych RCT (24 tygodniowa-48 miesięczna obserwacja) nie wykazano takich różnic dla ww. punktów końcowych. Pomiędzy grupami nie wykazano również różnic istotnych statystycznie w poszczególnych RCT (12 tygodniowa-48 miesięczna obserwacja) w stosunku do wystąpienia: zgonu, upadku, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, biegunki, zdarzeń niepożądanych (ogółem), zakażeń górnych dróg oddechowych, nadciśnienia, bólu głowy, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zakażeń dróg moczowych, spadku masy ciała $>7\%$, zranienia, objawów grypopochodnych, depresji, zaburzeń chodu, dezorientacji, zmęczenia, ciężkich upadków, ciężkich krwawień, ciężkiego zapalenia płuc, ciężkiego zakażenia dróg moczowych, krwawienia, zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń serca, wad wrodzonych, chorób rodzinnych i genetycznych, zaburzeń ucha i błędnika, zaburzeń oka, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń ogólnych, zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach, konieczności badań diagnostycznych, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), zaburzeń nerek i dróg moczowych, zaburzeń układu rozrodczego i piersi, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, niestosowania się do zaleceń leczenia, konieczności procedur medycznych i chirurgicznych, zaburzeń naczyniowych, potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu lub spadku masy ciała o $\geq 7\%$, potencjalnie klinicznie istotnej zmiany ≥ 20 mm Hg rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi ≥ 180 mm Hg, obrzęku obwodowego, niepokoju, nudności, omdleń.

W populacji pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu pomiędzy:

- memantyną w porównaniu do placebo wykazano istotnie statystycznie **rzadsze występowanie: pobudzenia** w metaanalizie 2 RCT (24-28 tygodniowa obserwacja), **zakażenia dróg moczowych** (wyników nie potwierdzono w metaanalizie), **bólu głowy** oraz **częstsze występowanie: nadciśnienia i wzrostu masy ciała o $\geq 7\%$ względem wartości wstępnych** w pojedynczych RCT (24-28 tygodniowa obserwacja). Pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w metaanalizie 2 RCT lub w poszczególnych RCT w stosunku do wystąpienia: zgonu, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych (ogółem), bezsenności, biegunki, nietrzymania moczu, lęku, depresji, zranienia, zawrotów głowy, upadku, objawów grypopodobnych, dezorientacji, obrzęku obwodowego, zapać.
- memantyną w skojarzeniu z donepezyłem w porównaniu do placebo z donepezyłem w 1 RCT (24 tygodniowa obserwacja) wykazano istotnie statystycznie **częstsze występowanie: dezorientacji** oraz **rzadsze występowanie: nudności**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w wystąpieniu: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (ogółem), pobudzenia, upadku, objawów grypopodobnych, zawrotów głowy, bólu głowy, zakażenia dróg moczowych, nietrzymania moczu, zranienia, zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęku obwodowego, biegunki, nietrzymania stolca, zapać.
- memantyną w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy w porównaniu do placebo z inhibitorem cholinesterazy w pojedynczych RCT (12-24 tygodnie obserwacji) wykazano znamienne statystycznie **częstsze występowanie: poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych**

związanych z zastosowanym leczeniem, upadku oraz rzadsze występowanie omamów. Pomiedzy porównywanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu: rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, zgonu, senności, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (ogółem), zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, pobudzenia, spadku masy ciała, potencjalnie klinicznie istotnego wzrostu lub spadku masy ciała, nudności, bólu głowy, zmęczenia, dezorientacji, zaparć, wymiotów, zawrotów głowy, zaburzeń chodu.

W badaniach o niższej wiarygodności po memantynie podawanej w monoterapii lub skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy u osób z chorobą Alzheimera najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane ($\geq 10\%$ pacjentów), takie jak: pobudzenie, senność, zakażenie dróg moczowych, zaburzenia układu nerwowego, problemy skórne, zmęczenie, zaburzenia psychiczne, zawroty głowy, biegunka, spadek masy ciała/utrata apetytu, nudności, wymioty. W 1 badaniu prospektywnym wystąpił zgon, który badacze podejrzewali o związek z zastosowanym leczeniem (memantyna w skojarzeniu z rywastygminą).

Według ChPL Memabix do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: nadwrażliwość na lek, senność, zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia równowagi, nadciśnienie tętnicze, duszność, zaparcia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano pojedyncze przypadki zapalenia trzustki oraz przypadki depresji, myśli samobójczych i samobójstw.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy wykazano, że w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji zastosowanie Memabixu (roztwór doustny) w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby Alzheimera w miejsce placebo wiąże się z uzyskaniem 0,014 QALY przy dodatkowym koszcie wynoszącym: 8,74 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 19,76 PLN z perspektywy wspólnej (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji odpowiednio 8,74 PLN i 523,78 PLN).

ICUR dla zastosowania wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów z AD o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu wyniósł: 624 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 411 PLN z perspektywy wspólnej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji oraz przy uwzględnieniu sugerowanych zasad refundacji wnioskowanej technologii (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 624 PLN/QALY i 37 413 PLN/QALY).

W analizie wykazano, że w horyzoncie 12 miesięcy stosowanie produktu leczniczego Memabix (roztwór doustny) w leczeniu AD o umiarkowanym nasileniu w miejsce donepezylu oraz rywastygminy wiąże się z inkrementalnym kosztem wynoszącym odpowiednio (ujemne wartości oznaczają oszczędności): -90,16 PLN oraz -55,92 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: -90,16 PLN i -55,92 PLN) z perspektywy płatnika publicznego i -233,54 PLN oraz -1 827,43 PLN (przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji: 192,05 PLN i -1 401,84 PLN) z perspektywy wspólnej.

Cena progowa zbytu netto w wariantach podstawowym dla wnioskowanego leku wyniosła:

- wyznaczona wg § 5 ust. 2 pkt 4: 255,1351 zł z perspektywy NFZ oraz 187,9546 z perspektywy wspólnej oraz 255,1351 zł i 77, 5676 przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji.
- wyznaczona wg § 5 ust. 4: 53,0247 zł dla donepezylu i 47,6562 zł dla rywastygminy z perspektywy NFZ oraz 64,5195 zł dla donepezylu i 250,0738 zł dla rywastygminy z perspektywy wspólnej oraz przy uwzględnieniu wszystkich prezentacji odpowiednio: 53,02 zł, 47,66 zł, 29, 36 zł i 109,98 zł.
- wyznaczona wg § 5 ust. 6 pkt 3: perspektywy NFZ 47,6562 dla obydwu komparatorów i z perspektywy wspólnej 64,5194 dla obydwu komparatorów oraz 47,66 zł i 29,36 zł przy uwzględnieniu wszystkich wnioskowanych prezentacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Memabix (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy pacjentów w horyzoncie trzech lat - od 1 stycznia 2015 roku do końca 2017 roku.

Scenariusz istniejący zakłada brak współfinansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, natomiast scenariusz nowy zakłada umieszczenie wnioskowanej technologii w części A1 wykazu leków refundowanych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej i ustalenie 30% odpłatności świadczeniobiorcy. Warunki refundacji donepezylu i rywastygminy nie ulegną zmianie.

Wydatki płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców ponoszone na farmakoterapię produktem Memabix w postaci roztworu doustnego, współfinansowanym w ramach wykazu leków refundowanych wyniosą odpowiednio: 1,7 mln PLN oraz 724 091 PLN w roku 1., 3,4 mln PLN oraz 1,45 mln PLN w roku 2., 5,2 mln oraz 2,2 mln w roku 3. refundacji wnioskowanej technologii.

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że współfinansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej związane będzie z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowanych płatnika publicznego wynoszącą 1,7 mln PLN w roku 1., 3,4 mln PLN w roku 2 oraz 5,2 mln PLN w roku 3. oraz świadczeniobiorcy wynoszącą (wartości ujemne oznaczają oszczędności) -5,8 mln PLN w roku 1., -11,7 mln PLN w roku 2 oraz -17,5 mln PLN w roku 3.

Wyniki analizy wrażliwości rozpatrującej opcjonalne źródła informacji oraz testującej wpływ newralgicznych założeń świadczą o stabilności przedstawionych inkrementalnych zmian netto całkowitych nakładów finansowych ponoszonych w ramach realizacji porównywanych scenariuszy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W 10 z 12 odnalezionych wytycznych klinicznych memantyna jest zalecana do stosowania u pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, przy czym w 3 z nich zaznaczono możliwość jej stosowania w skojarzeniu z inhibitorem cholinesterazy. Natomiast w 2 pozostałych wytycznych poinformowano, że brak jest dowodów naukowych na jej zalecanie w monoterapii lub w terapii skojarzonej z inhibitorem cholinesterazy. Nie odnaleziono żadnych wytycznych refundacyjnych dotyczących finansowania produktu leczniczego Memabix we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

13. Źródła

Piśmiennictwo

AFP 2011	B.T. Winslow, M. Onysko, C. Stob, K. Hazlewood, Treatment of Alzheimer Disease
AHS 2012	Alberta Health Services, Anti-Dementia Drugs (e.g. donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine)
ANN 2001	R. S. Doody, J.C. Stevens, C. Beck, et al., Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology, 2001;56;1154-1166
Antonanzas 2006	Antonanzas F, Rive B, Badenas JM, et al. Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: an adaptation in Spain. Eur J Health Econ 2006 · 7:137–144.
AOTM 2013	Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 15 listopada 2013 roku w sprawie obowiązującej wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, http://aotm.gov.pl/index.php?id=779 .
APA 2007	American Psychiatric Association, Practice Guideline For The Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias
AS 2012	Alzheimer's Society, Drug treatments for Alzheimer's disease
Ashford 2011	Ashford JW, Adamson M, Beale T, La D i wsp. MR spectroscopy for assessment of memantine treatment in mild to moderate Alzheimer dementia. J Alzheimers Dis. 2011; 26(Suppl 3): 331-6
Atri 2008	Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2008; 22(3): 209-221.
Bakchine 2008	Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. J Alzheimers Dis. 2008; 13(1): 97-107
BAP 2010	O'Brien J.T., Burns A., Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology
Beauchet 2011	Beauchet O, Allali G, Launay C, Fantino B, Annweiler C. Does memantine improve the gait of individuals with Alzheimer's disease? J Am Geriatr Soc. 2011; 59: 2181–2.
Benhabib 2013	Benhabib H, Lancot KL, Eryavec GM, i wsp. Responsiveness of the QUALID to improved neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. Can Geriatr J. 2013; 16(4): 180-5.
Beuachet 2013	Beuachet O, Launay CP, Allali G, Wafra G i wsp. Anti-dementia drugs and changes in gait: a pre-post quasi-experimental pilot study. BMC Neurol. 2013; 13: 184.
Bond 2012	Bond M, Rogers G, Peters J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. Health Technology Assessment 2012; Vol. 16: No. 21.
CADTH 2005	Canadian Coordinating Office For Health Technology Assessment, Cedac final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation Memantine (Ebixa – Lundbeck Canada Inc.)
Calabrese 2007	Calabrese P, Essner U, Forstl H. Memantine (Ebixa) in clinical practice - results of an observational study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007; 24(2): 111-7.
CFP 2014	Moore A., Patterson C., Lee L., Vedel I., Bergman H., Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia Recommendations for family physicians
ChPL Memabix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Memabix http://www.urpl.gov.pl/drugs?drug[slovo_kluczowe]=memabix&drug[nazwa_produkту_leczniczego]=&drug[podmiot_odpowiedzialny]=&drug[kod_atc]=&drug[numer_pozwolenia]=&commit=Szukaj
Cumbo 2014	Cumbo E, Ligori LD. Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with alzheimer's disease: A 12-month, randomized, open-label trial. Journal of Alzheimer's Disease. 2014; 39(3): 477-85
Dantoine 2006	Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H i wsp. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. Int J Clin Pract. 2006; 60(1): 110-8.
Dantoine 2006,	Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, et al. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. Int J Clin Pract, January 2006, 60, 1, 110–118.
Dautzenberg 2006	Dautzenberg PL, Wouters CJ, Bootsma JE. Observations from a 14-week open-label trial with memantine suggest variable response on behavioral symptoms and cognition, depending on former treatment of AD. Int Psychogeriatr. 2006; 18(1): 179-81.
DGL 2014	Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26.03.2014: Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r. www.nfz.gov.pl .
Doody 2012	Doody RS, Geldmacher DS, Farlow MR, et al. Efficacy and Safety of Donepezil 23 mg versus Donepezil 10 mg for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease: A Subgroup Analysis in Patients Already Taking or Not Taking Concomitant Memantine. Dement Geriatr Cogn Disord 2012;33:164–173.
DSOZ 2013a	Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
DSOZ 2013b	Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie

Leczenie pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub dużym nasileniu

	określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
DSOZ 2014	Katalog grup. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
Dysken 2014	Dysken MW, Guarino PD, Vertrees H, Love SB i wsp. A randomized clinical trial of vitamin E and memantine in Alzheimer's disease. <i>Alzheimer's & Dementia</i> . 2008; 4(4 Suppl.): T780
EFNS 2010	Hort J., O'Brien J. T., Gainotti G., Pirttila T., Popescu B. O., Rektorova I., Sorbi S. and Scheltens P. on behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia, EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer disease
FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration http://www.fda.gov/
Feldman 2006	Feldman HH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Activities of daily living in moderate-to-severe Alzheimer disease: an analysis of the treatment effects of memantine in patients receiving stable donepezil treatment. <i>Alzheimer Dis Assoc Disord</i> . 2006; 20(4): 263-8
Feldman 2007	Feldman HH, Lane R; Study 304 Group. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> . 2007; 78(10): 1056-63
Ferrara 2008	Ferrara N, Corbi G, Capuano A, Filippelli A, Rossi F. Memantine-induced hepatitis with cholestasis in a very elderly patient. <i>Ann Intern Med</i> . 2008; 148(8): 631-2.
Fillit 2010	Fillit H, Hofbauer RK, Setyawan J, Tourkodimitris S i wsp. Memantine discontinuation and the health status of nursing home residents with Alzheimer's disease. <i>J Am Me Dir Assoc</i> . 2010; 11(9): 636-644.
Fox 2012	Fox C, Crugel M, Maidment I, Auestad BH i wsp. Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial. <i>PLoS One</i> . 2012; 7(5): e35185
Francois 2004	Francois C, Sintonen H, Sulkava R, et al. Cost Effectiveness of Memantine in Moderately Severe to Severe Alzheimer's Disease. A Markov Model in Finland. <i>Clin Drug Invest</i> 2004; 24 (7): 373-384.
Gagnon 2007	Gagnon M, Rive B, Hux M, et al. Cost-Effectiveness of Memantine Compared With Standard Care in Moderate-to-Severe Alzheimer Disease in Canada. <i>The Canadian Journal of Psychiatry</i> , Vol 52, No 8, August 2007.
Guilhaume 2003	Guilhaume C, Sintonen H, Sulkava R. Cost effectiveness of memantine in the treatment of moderately severe and severe Alzheimer's disease In Finland. P2127. 2003 EFNS European Journal of Neurology 10 (Suppl. 1).
Guilhaume 2005	Guilhaume C, Rive B, Francois C, et al. External validation of the probabilistic markov model estimating the cost effectiveness of memantine versus standard care in alzheimer disease from a uk perspective. <i>Value Health</i> 2005;8:A128.
GUS 2013	Załącznik nr 1 Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011. M.P. 2013 poz. 880
Hartmann 2003	Hartmann S, Mobius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> . 2003; 18(2): 81-85.
Hartz 2012	Hartz S, Getsios D, Tao s, et al. Evaluating the cost effectiveness of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Germany using discrete event simulation. <i>Hartz et al. BMC Neurology</i> 2012, 12:2.
HAS 2011	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion 19 October 2011, EBIXA 10 mg, film-coated tablet 4 strips of 14 film-coated tablets (CIP code: 359 553-1), 98 strips of 1 film-coated tablet (CIP code: 570 779-6), EBIXA 20 mg, film-coated tablet, 2 strips of 14 film-coated tablets (CIP code: 387 403-0), 98 strips of de 1 film-coated tablet (CIP code: 573 705-3), EBIXA 5 mg/pump actuation, oral solution, 1 bottle of 50 ml with pump actuation (CIP code: 359 556-0)
Herrmann 2011	Herrmann N, Cappell J, Eryavec GM, Lancôt KL. Changes in nursing burden following memantine for agitation and aggression in long-term care residents with moderate to severe Alzheimer's disease: an open-label pilot study. <i>CNS Drugs</i> . 2011; 25(5): 425-33.
Herrmann 2013	Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, Lemming OM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. <i>International Psychogeriatrics</i> . 2013; 25(6): 919-927
Holthoff 2011	Holthoff VA, Ferris S, Ihl R, Robert P i wsp. Validation of the relevant outcome scale for Alzheimer's disease: a novel multidomain assessment for daily medical practice. <i>Alzheimers Res Ther</i> . 2011; 3(5): 27.
Holthoff 2013	Holthoff V, Ferris S, Gauthier S, Ihl R i wsp. Memantine effects measured with the Relevant Outcome Scale for Alzheimer's disease in an open-label, single-arm, multicenter clinical study. <i>Int J Geriatr Psychiatry</i> . 2013; 28(2): 164-72.
Homma 2000	Homma A, Takeda M, Imai Y, Uda F i wsp. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease: a 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. <i>Dement Geriatr Cogn Disord</i> . 2000; 11: 299-313
Hoogveldt 2011	Hoogveldt B, Rive B, Severens J, et al. Cost-effectiveness analysis of memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease in the Netherlands. <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> 2011;7 313-317.
Horikawa 2013	Horikawa N, Yamada H, Uchimura N. Memantine-associated renal impairment in a patient with Alzheimer's disease. <i>Psychiatry Clin Neurosci</i> . 2013; 67(2): 126.
Howard 2012	Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C i wsp. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. <i>N Engl J Med</i> . 2012; 366(10): 893-903
Hu 2006	Hu HT, Zhang ZX, Yao JL, Yu HZ i wsp. Clinical efficacy and safety of akatinol memantine in treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a donepezil-controlled, randomized trial. <i>Zhonghua nei ke za zhi [Chinese Journal of Internal Medicine]</i> . 2006; 45(4): 277-80.
Hyde 2013	Hyde C, Peters J, Bond M, et al. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model. <i>Age and Ageing</i> 2013; 42: 14-20.
Jones 2004	Jones RW, McCrone P, Guilhaume C. Cost Effectiveness of Memantine in Alzheimer's Disease. An Analysis Based on a Probabilistic Markov Model from a UK Perspective. <i>Drugs Aging</i> 2004; 21 (9): 607-620.
Jones 2007	Jones RW, Bayer A, Inglis F, Barker A, Phul R. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease. <i>Int J Geriatr Psychiatry</i> . 2007; 22(3): 258-

	62.
Jonsson 2005	Jonsson L. Cost-Effectiveness of Memantine for Moderate to Severe Alzheimer's Disease in Sweden. <i>Am J Geriatr Pharmacother.</i> 2005; 3:77-86.
Kiejna 2011	Kiejna A, Frydecka D, Biecek P, i wsp. Epidemiologia zaburzeń otępiennych w Polsce – przegląd badań. <i>Borgis - Postępy Nauk Medycznych.</i> 2011; 676-681. http://www.czytelniamedyczna.pl/3750.epidemiologia-zaburzen-otepiennych-w-polsce-przeglad-badan.html# (ostatnia aktualizacja: lipiec 2014 r.).
Krishnan 2003	Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. <i>Am J Psychiatry.</i> 2003; 160(11): 2003-11
Kwak 2009	Kwak YT, Han IW, Suk SH, Koo MS. Two cases of discontinuation syndrome following cessation of memantine. <i>Geriatr Gerontol Int.</i> 2009; 9(2): 203-5.
Lachaine 2011	Lachaine J, Beauchemin C, Legault M, et al. Economic Evaluation of the Impact of Memantine on Time to Nursing Home Admission in the Treatment of Alzheimer Disease. <i>Can J Psychiatry.</i> 2011;56(10):596-604.
Launois 2003	Launois R, Guilhame C, Francois C, et al. Cost effectiveness of memantine in the treatment of moderately severe and severe alzheimer's disease in Norway. <i>International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases.</i> Seville; 2003.
Lazzeroni 2013	Lazzeroni LC, Ha bauer JD, Ashford JW, Noda A i wsp. Memantine is associated with longer survival than donepezil in a Veterans Affairs prescription database, 1997 to 2008. <i>J Alzheimers Dis.</i> 2013; 36(4): 791-8.
Lopez 2000	Lopez OL, Becker JT, Klunk W, Saxton J i wsp. Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer;s disease over the last two decades: I. <i>Neurology.</i> 2000; 55(12): 1854-62.
Lopez 2000	Lopez OL, Becker JT, Klunk W, Saxton J i wsp. Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer;s disease over the last two decades: II. <i>Neurology.</i> 2000; 55(12): 1863-9.
Lopez 2009	Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J i wsp. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2009; 80(6): 600-607.
Lorenzi 2011	Lorenzi M, Beltramello A, Mercuri NB, Canu E i wsp. Effect of memantine on resting state default mode network activity in Alzheimer's disease. <i>Drugs Aging.</i> 2011; 28(3): 205-17
Loveman 2006	Loveman E, Green C, Kirby J, et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. <i>Health Technology Assessment</i> 2006; Vol. 10: No. 1.
Moellentín 2008	Moellentín D, Picone C, Leadbetter E. Memantine-induced myoclonus and delirium exacerbated by trimethoprim. <i>Ann Pharmacother.</i> 2008; 42(3): 443-7.
Monastero 2007	Monastero R, Camarda C, Pipia C, Camarda R. Visual hallucinations and agitation in Alzheimer's disease due to memantine: report of three cases. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> 2007; 78(5): 546.
MZ 2014	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56).
NFZ 2013	Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2013 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: lipiec 2014 r.).
NICE 2011	National Institute for Health and Clinical Excellence, Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease
NICE 2011	Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Review of NICE technology appraisal guidance 111. March 2011. NICE technology appraisal guidance 217.
Olin 2010	Olin JT, Bhatnagar V, Reyes P, Koumaras B i wsp. Safety and tolerability of rivastigmine capsule with memantine in patients with probable Alzheimer's disease: a 26-week, open-label, prospective trial (Study ENA713B US32). <i>Int J Geriatr Psychiatry.</i> 2010; 25(4): 419-26.
Ott 2007	Ott BR, Blake LM, Kagan E, Resnick M. Open label, multicenter, 28-week extension study of the safety and tolerability of memantine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. <i>J Neurol.</i> 2007; 254(3): 351-8.
Papageorgiou 2007	Papageorgiou SG, Kontaxis T, Antelli A, Kafkakis N. Exacerbation of myoclonus by memantine in a patient with Alzheimer disease. <i>J Clin Psychopharmacol.</i> 2007; 27(4): 407-8.
Paskavitz 2006	Paskavitz JF, Gunstad JJ, Samuel JE. Clock drawing and frontal lobe behavioral effects of memantine in Alzheimer's disease: A rater-blinded study. <i>American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias.</i> 2006; 21(6): 454-459.
PBAC 2008	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document Product: Memantine hydrochloride, tablet 10 mg, and oral solution 10 mg per mL, Ebixa®
Peskind 2006	Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR i wsp. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: A 24-week randomized, controlled trial. <i>American Journal of Geriatric Psychiatry.</i> 2006; 14(8): 704-715
Pfeil 2012	Pfeil AM, Kressig RW, Szucs TD. Alzheimer's dementia: budget impact and cost-utility analysis of a combination treatment with a cholinesterase inhibitor and memantine In Switzerland. <i>Swiss Med Wkly.</i> 2012;142:w13676 oraz Pfeil A, Szucs T. Economic evaluation of the combination therapy of a cholinesterase inhibitor and memantine in Alzheimer's dementia in Switzerland. P2-361, Volume 8, Issue 4 , Supplement, Page P387, July 2012.
Pomara 2007	Pomara N, Ott BR, Peskind E, Resnick EM. Memantine treatment of cognitive symptoms in mild to moderate Alzheimer disease: secondary analyses from a placebo-controlled randomized trial. <i>Alzheimer Dis Assoc Disord.</i> 2007; 21(1): 60-4
Porsteinsson 2008	Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Curr Alzheimer Res.</i> 2008; 5(1): 83-9
RACGP 2012	The Royal Australian College of General Practitioners, Dementia, An update on management
Rainer 2011	Rainer M, Wuschitz A, Jagsch C, Erb C i wsp. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: an observational post-marketing study. <i>J Neural Transm.</i> 2011; 118(8): 1255-9.
Reisberg 2003	Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F i wsp. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. <i>N Engl J Med.</i> 2003; 348(14): 1333-41

Reisberg 2006	Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F i wsp. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. Arch Neurol. 2006; 63(1): 49-54.
Richards 1993	Richards M, Folstein M, Albert M, Bylsma F i wsp. Multicenter study of predictors of disease course in Alzheimer disease (the "Predictors Study"). II. Neurological, psychiatric, and demographic influences on baseline measures of disease severity. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1993; 7: 22-32.
Riepe 2006	Riepe MW, Adler G, Ibach B, Weinkauff B i wsp. Adding memantine to rivastigmine therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: results of a 12-week, open-label pilot study. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2006; 8: 258-63.
Riepe 2007	Riepe MW, Adler G, Ibach B, Weinkauff B i wsp. Domain-specific improvement of cognition on memantine in patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007; 23: 301-6.
Rive 2010	Rive B, Grishchenko M, Guilhaume-Goulant C, et al. Cost effectiveness of memantine in Alzheimer's disease in the UK. J Med Econ. 2010;13(2):371-80. <i>Dostępny tylko abstrakt z bazy CRD.</i>
Rive 2012	Rive B, Aarsland D, Grishchenko M, et al. Cost-effectiveness of memantine in moderate and severe Alzheimer's disease in Norway. Int J Geriatr Psychiatry 2012; 27: 573-582.
Rogers 1998	Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Neurology. 1998; 50(1): 136-45
Rüther 2000	Rüther E, Glaser A, Bleich S, Degner D, Wiltfang J. A prospective PMS study to validate the sensitivity for change of the D-scale in advanced stages of dementia using the NMDA-antagonist memantine. Pharmacopsychiatry. 2000; 33(3): 103-8.
Savić 2013	Savić A, Mimica N. Two cases of loss of consciousness after long-term memantine treatment. J Am Med Dir Assoc. 2013; 14(5): 375-6.
Saxton 2012	Saxton J, Hofbauer RK, Woodward M, Gilchrist NL i wsp. Memantine and functional communication in Alzheimer's disease: results of a 12-week, international, randomized clinical trial. J Alzheimers Dis. 2012; 28(1): 109-18
Scarmeas 2004	Scarmeas N, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, Dubois B i wsp. Motor signs during the course of Alzheimer disease. Neurology. 2004; 63: 975-982.
Scharf 2005	Scharf SL, Parikh S, Dillon LC. Spontaneous bruising as a possible adverse reaction to memantine. Intern Med J. 2005; 35(9): 571-2.
Schmidt 2008	Schmidt R, Ropele S, Pendl B, Ofner B i wsp. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79(12): 1312-7
Schmidt 2010	Schmidt R, Baumhackl U, Berek K, Brucke T i wsp. Memantine for treatment of behavioural disturbances and psychotic symptoms in moderate to moderately severe Alzheimer dementia: a naturalistic study in outpatient services in Austria. Neuropsychiatr. 2010; 24(2): 125-31.
Schmitt 2006	Schmitt FA, van Dyck CH, Wichems CH, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2006; 20(4): 255-62
Schulz 2011	Schulz JB, Rainer M, Klünemann HH, Eryavec GM, Lancot KL. Sustained effects of once-daily memantine treatment on cognition and functional communication skills in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a 16-week open-label trial. J Alzheimers Dis. 2011; 25(3): 463-75.
Sevilla 2009	Sevilla C, Jiménez Caballero PE, Alfonso V, Gonzalez-Adalid M. Current treatments of Alzheimer disease: are main caregivers satisfied with the drug treatments received by their patients? Dement Geriatr Cogn Disord. 2009; 28(3): 196-205.
Shega 2009	Shega JW, Ellner L, Lau DT, Maxwell TL. Cholinesterase inhibitor and N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist use in older adults with end-stage dementia: a survey of hospice medical directors. J Palliat Med. 2009; 12(9): 779-83.
SIGN 2006	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of patients with dementia A national clinical guideline
Sleeper 2005	Sleeper RB. Antipsychotic dose-sparing effect with addition of memantine. Ann Pharmacother. 2005; 39(9): 1573-6.
SMC 2004	Scottish Medicines Consortium, Memantine (Ebixa®) (No. 57/03), Lundbeck Ltd
Socialstyrelsen 2010	Socialstyrelsen, Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom 2010 – stöd för styrning och ledning
Stamouli 2011	Stamouli SS, Tzanakaki M, Giatas S, Georgiadis G i wsp. An open-label, multicenter observational study for patients with Alzheimer's disease treated with memantine in the clinical practice. Dement Geriatr Cogn Disord Extra. 2011; 1(1): 10-9.
Stern 1993	Stern Y, Folstein M, Albert M, Richards M i wsp. Multicenter study of predictors of disease course in Alzheimer disease (the "Predictors Study"). I. Study design, cohort description, and intersite comparisons. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1993; 7: 3-21.
Sultzer 2010	Sultzer DL, Melrose RJ, Harwood DG, Campa O, Mandelkern MA. Effect of memantine treatment on regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2010; 18(7): 606-14.
Gajewski 2014	Gajewski P., "Interna Szczeklika-Podręcznik chorób wewnętrznych 2014
Tariot 2004	Tariot PN, Farlow M,R, Grossberg GT, Graham SM i wsp. Memantine Treatment in Patients with Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil: A Randomized Controlled Trial. Journal of the American Medical Association. 2004; 291(3): 317-324
TOP 2009	Toward Optimized Practice, Guideline for Cognitive Impairment: Dementia
Touchon 2013	Touchon J, Lachaine J, Beauchemin C, et al. The impact of memantine in combination with acetylcholinesterase inhibitors on admission of patients with Alzheimer's disease to nursing homes: cost-effectiveness analysis in France. Eur J Health Econ. 2013 Aug 9. Abstract.
Toumi 2009	Toumi M, Lamure M, Grishchenko M, et al. Cost-effectiveness of memantine in the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease in Norway. Value Health 2009;12:A370.

URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/
Ustawa 2010	Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej
van Dyck 2006	van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> . 2006; 14(5): 428-37
van Dyck 2007	van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Resnick EM i wsp. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. <i>Alzheimer Dis Assoc Disord</i> . 2007; 21(2): 136-43
VAT 2004	Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107
Waldemar 2008	Waldemar G, Hyvärinen M, Josiassen MK, Kørner A i wsp. Tolerability of switching from donepezil to memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. <i>Int J Geriatr Psychiatry</i> . 2008; 23(9): 979-81.
Wang 2013	Wang T, Huang Q, Reiman EM, Chen K i wsp. Effects of memantine on clinical ratings, fluorodeoxyglucose positron emission tomography measurements, and cerebrospinal fluid assays in patients with moderate to severe Alzheimer dementia: A 24-week, randomized, clinical trial. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> . 2013; 33(5): 636-642
Weiner 2011	Weiner MW, Sadowsky C, Saxton J, Hofbauer RK. Magnetic resonance imaging and neuropsychological results from a trial of memantine in Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement</i> . 2011; 7(4): 425-35.
Weycker 2007	Weycker D, Taneja C, Edelsberg J, et al. Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil. <i>Curr Med Res Opin</i> 2007;23:1187-97.
Wilkinson 2012	Wilkinson D, Fox NC, Barkhof F, Phul R, Lemming O, Scheltens P. Memantine and brain atrophy in Alzheimer's disease: A 1-year randomized controlled trial. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2012; 29(2): 459-469
Wimo 2003	Wimo A et al. Resource Utilisation and Cost Analysis of Memantine in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. <i>Pharmacoeconomics</i> 2003; 21 (5): 1
Winblad 2007	Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G i wsp. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus capsule. <i>Int. J., Geriatr. Psychiatry</i> . 2007; 22: 456-467
WSFBP 2011	Ihl R., Frölich L., Winblad B., Schneider L., Burns A., Möller H.-J., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias
Zhu 2010	Zhu CW, Livote EE, Kahle-Wroblewski K, Scarmeas N i wsp. Longitudinal medication usage in Alzheimer disease patients. <i>Alzheimer Disease and Associated Disorders</i> . 2010; 24(4): 354-359.
Zhu 2013	Zhu CW, Livote EE, Scarmeas N, Albert M i wsp. Long-term associations between cholinesterase inhibitors and memantine use and health outcomes among patients with Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement</i> . 2013; S1552-1260(12): 02526-5.
ZUS 2014	Struktura wysokości emerytur i rent wypłacanych przez ZUS po waloryzacji w marcu 2014 r. www.zus.pl (ostatnia aktualizacja: lipiec 2014 r.).

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego, Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014
- Zal. 2. [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań, Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014
- Zal. 3. [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna, Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Memabix® (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014
- Zal. 4. [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Memabix® (memantyna, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014
- Zal. 5. [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna, Stosowanie produktu leczniczego Memabix® (chlorowoderek memantyny, roztwór doustny) w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014.
- Zal. 6. [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań, Memabix® (chlorowoderek memantyny, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) stosowany w leczeniu pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, Centrum HTA, Kraków, lipiec 2014;